



УКРАЇНА

(19) UA (11) 90695 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 257/00

C07D 213/79 (2006.01)

C07D 213/70 (2006.01)

A61K 31/4427

A61P 25/00

A61P 37/08 (2006.01)

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

(54) ПОТЕНЦІАТОРИ РЕЦЕПТОРІВ ГЛУТАМАТУ

1

2

(21) a200705512

(22) 15.11.2005

(24) 25.05.2010

(86) PCT/US2005/041441, 15.11.2005

(31) 60/630,060

(32) 22.11.2004

(33) US

(46) 25.05.2010, Бюл.№ 10, 2010 р.

(72) ЕЙЧЕР ТОМАС ДАНЬЄЛ, US, КОРТЕЗ ГІЛЬЄРМО С., US, ГРЮНДАЙК ТОДД МАЙКЛ, US, ХІЛЕВІЧ АЛЬБЕРТ, US, КНОБЕЛЬСДОРФ ДЖЕЙМЗ АЛЛЕН, US, МАГНУС НІКОЛАС ЕНДРЮ, US, МАРМСЕТЕР ФРЕДРІК ПЕР, US, ШКЕРЯНЦ ДЖЕФФРІ МАЙКЛ, US, ТАН ТОНІ ПІЗАЛ, US

(73) ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ, US

(56) WO2004018386 A 04.03.2004

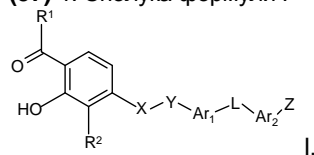
PINKERTON A B ET AL: "Allosteric potentiators of the metabotropic glutamate receptor 2 (mGlu2). Part 2: 4-Thiopyridyl acetophenones as non-tetrazole containing mGlu2 receptor potentiators" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 14, no. 23, 1 October 2004 (2004-10-01), pages 5867-5872, XP004611137 ISSN: 0960-894X

JP61130271 A 18.06.1986

EP0516069 A 02.12.1992

WO2006014918 A 09.02.2006

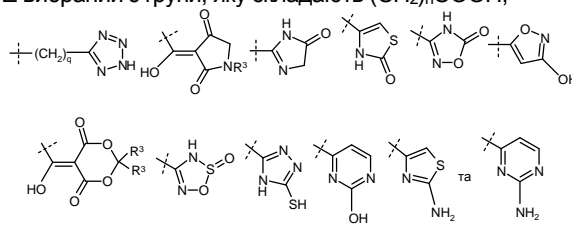
(57) 1. Сполука формули I



де

R¹ вибраний з групи, яку складають C₁-C₅-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₄-C₈-циклоалкілалкіл, феніл та заміщений феніл;R² вибраний з групи, яку складають водень, C₁-C₅-алкіл, заміщений C₁-C₅-алкіл, галоген, феніл, заміщений феніл, C₁-C₃-фторалкіл, CN, CO₂R³, тіофеніл, заміщений тіофеніл, тiazоліл, заміщений

тіазоліл, фураніл, заміщений фураніл, піридиніл, заміщений піридиніл, оксазоліл, заміщений оксазоліл, ізотіазоліл, заміщений ізотіазоліл, ізоксазоліл, заміщений ізоксазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, заміщений 1,2,4-оксадіазоліл, піримідиніл, заміщений піримідиніл, піридазиніл та заміщений піридазиніл;

X вибраний з групи, яку складають O, S(O)_m та NR³;
Y вибраний з групи, яку складають C₁-C₃-алкандііл та заміщений C₁-C₃-алкандііл;Ar₁ та Ar₂ незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають фенілен, заміщений фенілен, тіофендііл, заміщений тіофендііл, тiazолдііл, заміщений тiazолдііл, фурандііл, заміщений фурандііл, піридиндііл, заміщений піридиндііл, оксазолдііл, заміщений оксазолдііл, ізотіазолдііл, заміщений ізотіазолдііл, ізоксазолдііл, заміщений ізоксазолдііл, піримідиндііл, заміщений піримідиндііл, піридазиндііл, заміщений піридазиндііл та 1,2,4-оксадіазол-3,5-дііл;L вибраний з групи, яку складають C₁-C₅-алкандііл, заміщений C₁-C₅-алкандііл та -G-C(=W)-J-;W - CR³R³, O або NR³;G та J незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають зв'язок та C₁-C₃-алкандііл;R³ незалежно у кожному випадку є водень або C₁-C₅-алкіл;Z вибраний з групи, яку складають (CH₂)_nCOOH,

m - 0, 1 або 2;

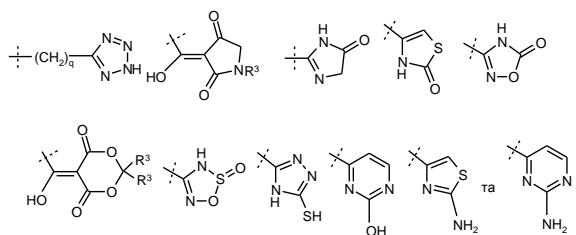
n та q незалежно один від одного є 0, 1, 2 або 3; та фармацевтично прийнятні солі цієї сполуки.

2 Сполука за п.1, де Z вибраний з групи, яку складають (CH₂)_nCOOH,

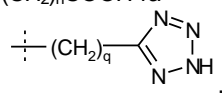
(13) C2

(11) 90695

(19) UA

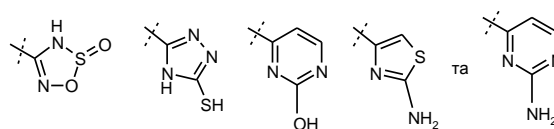
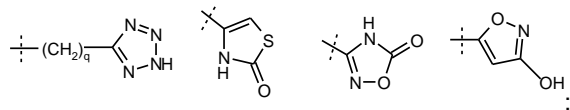


3. Сполука за п.1 або п.2, де X - O.
 4. Сполука за п.1, п.2 або п.3, де Y - C₁-C₃-алкандііл.
 5. Сполука за будь-яким з п.1, п.2, п.3 або п.4, де Ar₁ та Ar₂ незалежно один від одного є фенілен або піридиндііл.
 6. Сполука за будь-яким з п.1, п.2, п.3, п.4 або п.5, де R² вибраний з групи, яку складають C₁-C₅-алкіл, галоген та C₁-C₃-фторалкіл.
 7. Сполука за будь-яким з п.1, п.2, п.3, п.4, п.5 або п.6, де L вибраний з групи, яку складають -(CH₂)-, -CH(OH)- та C(=O).
 8. Сполука за будь-яким з п.1, п.2, п.3, п.4, п.5, п.6 або п.7, де Z вибраний з групи, яку складають (CH₂)_nCOOH та



п та q - 0.

9. Сполука за будь-яким з п.1, п.2, п.3, п.4, п.5, п.6, п.7 або п.8, де Ar₁ - фенілен.
 10. Сполука за будь-яким з п.1, п.2, п.3, п.4, п.5, п.6, п.7, п.8 або п.9, де Ar₂ - піридиндііл.
 11. Сполука за будь-яким з п.1, п.2, п.3, п.4, п.5, п.6, п.7, п.8, п.9 або п.10, де Ar₂ приєднаний у положенні 1-4.
 12. Сполука за будь-яким з п.1, п.2, п.3, п.4, п.5, п.6, п.7, п.8, п.9 або п.10, де Ar₂ приєднаний у положенні 1-3.
 13. Сполука за п.11 або п.12, де Ar₁ приєднаний у положенні 1-3 або у положенні 1-4.
 14. Сполука за будь-яким із пп.1-13, де R¹ - метил.
 15. Сполука за п.1, де R¹ - метил або етил;
 R² вибраний з групи, яку складають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, фтор, хлор, йод, феніл, 4-фторфеніл, трифторметил, CN, 2-тіофеніл, 3-тіофеніл, 2-тіазоліл, 2-піридиніл, 3-піридиніл та 4-піридиніл;
 X вибраний з групи, яку складають O, S, SO₂, NH та NCH₃;
 Y - метилен;
 Ar₁ - фенілен або 1,2,4-оксадіазол-3,5-дііл;
 Ar₂ вибраний з групи, яку складають фенілен, фторфенілен, метоксифенілен та піридиндііл;
 L вибраний з групи, яку складають CH₂, CHCH₃, CH(OH), CH(F), CHN₃, CH(OCH₃), CHNH₂, CHNH(C=O)CH₃, CHNH(SO₂)CH₃, C=O та CH=CH₂;
 Z вибраний з групи, яку складають (CH₂)_nCOOH,

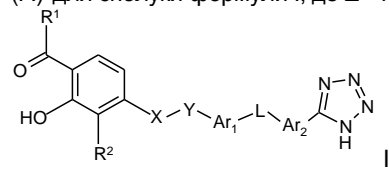


n - 0; та

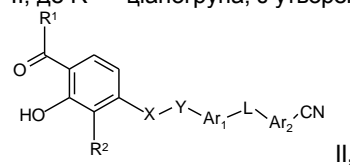
q - 0.

16. Сполука за п.1, вибрана із групи, яку складають (+)-3-{[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]гідроксиметил}бензойна кислота (ізомер 1) та (-)-3-{[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]гідроксиметил}бензойна кислота (ізомер 2).
 17. Сполука за п.1, яка являє собою 3-{[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-(S)гідроксиметил}бензойну кислоту.
 18. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким із пп.1-17 та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач.
 19. Сполука за будь-яким із пп.1-17 для застосування як лікарського засобу.
 20. Застосування сполуки за будь-яким із пп.1-17 для виготовлення лікарського засобу для лікування мігрені.
 21. Спосіб одержання сполуки формули I або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки, де R¹, R², X, Y, Ar₁, L та Ar₂ відповідають визначенню за п.1, який включає стадію, вибрану з групи, яку складають

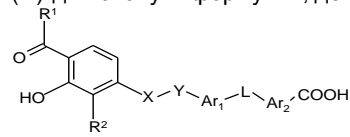
(A) для сполуки формули I, де Z - тетразоліл,



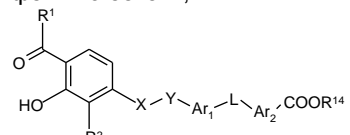
приєднання азидного реагента до сполуки формули II, де R¹⁰ - ціаногрупа, з утворенням циклу;



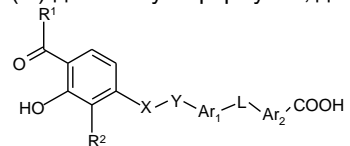
(B) для сполуки формули I, де Z - COOH,



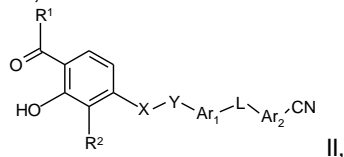
гідроліз сполуки формули II, де R¹⁰ - COOR¹⁴ та R¹⁴ вибраний з групи, яку складають C₁-C₅-алкіл, феніл та бензил;



(C) для сполуки формули I, де Z - COOH,

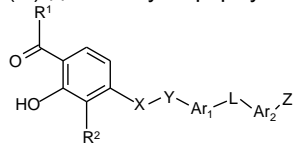


гідроліз сполуки формули II, де R^{10} - ціаногрупа;



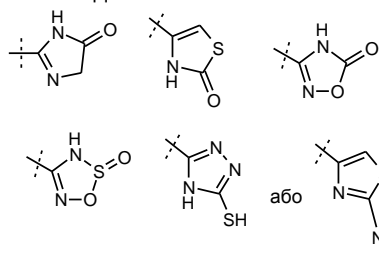
II,

та
(D) для сполуки формули I

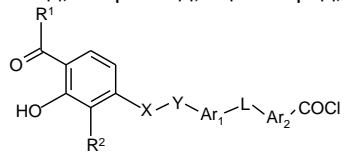


I,

де Z -



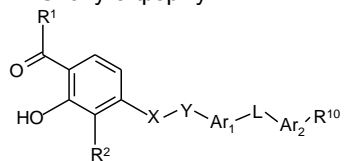
конденсація сполуки формули II, де R^{10} - ацилгалогенід, наприклад, ацилхлорид, з утворенням циклу;



II,

після чого, якщо потрібна фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули I, її одержують шляхом проведення реакції кислоти формули I із фізіологічно прийнятною основою або шляхом проведення реакції основи формули I із фізіологічно прийнятною кислотою, або за будь-якою іншою відомою методикою.

22. Сполука формули II



II,

де
 R^1 , R^2 , X, Y, Ar_1 , Ar_2 та L відповідають визначенню за п.1;
та

R^{10} - CN або $COOR^{14}$, причому R^{14} вибраний з групи, яку складають C_1 - C_5 -алкіл, феніл та бензил.

23. Сполука за п.22, де R^{14} - метил.

24. Спосіб одержання 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-

(S)гідроксиметил}бензойної кислоти або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки, який включає

(i) алкілювання 2,4-дигідрокси-3-пропілацетофенону 3-[4-(метансульфонілоксиметилфеніл)-(S)-ацетоксиметил]бензонітрилом у присутності карбонату калію для одержання 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-

(S)-ацетоксиметил]бензонітрилу;
(ii) гідроліз 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-

(S)-ацетоксиметил]бензонітрилу у присутності гідроксиду калію, причому після реакції гідролізу виконують підкислювання хлористоводневою кислотою для одержання 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-

(S)гідроксиметил]бензойної кислоти; після чого, якщо потрібна фармацевтично прийнятна сіль 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-

(S)гідроксиметил]бензойної кислоти, її одержують шляхом проведення реакції 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-

(S)гідроксиметил]бензойної кислоти з фізіологічно прийнятною основою або за будь-якою іншою відомою методикою.

25. Спосіб за п.24, який відрізняється тим, що

вихідний 3-[4-(метансульфонілоксиметилфеніл)-

(S)-ацетоксиметил]бензонітрил одержують, засто-

совуючи спосіб, який включає

(i) енантіоселективне арилування 3-

ціанобензальдегіду 2,4,6-трис-[4-(трет-

бутилдиметилсиланілоксиметил)феніл]циклотрибороксаном в присутності діалкілцинку та хірального каталізатора, де діалкілцинк

являє собою діетилцинк; а хіральний каталізатор

являє собою (R)-(-)-2-піперидино-1,1,2-

трифенілетанол, для одержання 3-[[4-(трет-

бутилдиметилсиланілоксиметил)феніл]-

(S)гідроксиметил]бензонітрилу;

(ii) ацилювання 3-[[4-(трет-

бутилдиметилсиланілоксиметил)феніл]-

(S)гідроксиметил]бензонітрилу оцтовим ангідри-

дом, а потім гідроліз 4-(трет-

бутилдиметилсиланільної групи хлористоводневою

кислотою з одержанням 3-[4-(гідроксиметилфеніл)-

(S)-ацетоксиметил]бензонітрилу;

(iii) сульфонування 3-[4-(гідроксиметилфеніл)-(S)-

ацетоксиметил]бензонітрилу метансульфонілхлоридом з одержанням 3-[4-

(метансульфонілоксиметилфеніл)-(S)-

ацетоксиметил]бензонітрилу.

26. Сполука, яка являє собою 3-[4-

(гідроксиметилфеніл)-(S)-

ацетоксиметил]бензонітрил.

Ця заявка претендує на пріоритет попередньої заявки на патент США №60/630,060, поданої 22 листопада 2004р.

Цей винахід пропонує сполуку формули I, фармацевтичні композиції, що містять цю сполуку, та способи їх застосування, а також способи одер-

жання цієї сполуки та проміжних продуктів для її синтезу.

Збуджувальна амінокислота L-глутамат (яка в цьому описі іноді зветься просто глутаматом) через посередництво багатьох її рецепторів опосередковує більшість збуджувальних нейротрансмітерних процесів у центральній нервовій системі

(ЦНС) ссавців та бере участь у численних шляхах передачі сигналів у периферичній нервовій системі (ПНС). Збуджувальні амінокислоти, в тому числі глутамат, мають велике фізіологічне значення, оскільки відіграють певну роль у різноманітних неврологічних, фізіологічних та психічних процесах, наприклад, у синаптичній пластичності, моторній регуляції, дихальних процесах, серцево-судинній регуляції, сенсорному сприйманні та емоціональних реакціях.

Глутамат діє через посередництво щонайменше двох різних класів рецепторів. Один клас складають іонотропні рецептори глутамату (iGlu), які діють як іонні канали, що регулюються лігандами. Вважається, що через посередництво активації iGlu-рецепторів глутамат регулює швидку нейронну передачу сигналу у синапсі двох з'єднаних нейронів у ЦНС. Другим загальним типом рецепторів є «метаботропні» рецептори глутамату (mGlu), поєднані з G-протеїном або з вторинним месенджером. Виявлено, що обидва типи рецепторів не тільки опосередковують нормальне синаптичне передавання сигналів вздовж збуджувальних шляхів, але також беруть участь у модифікуванні синаптичних зв'язків у період розвитку та на протязі життя (Шепп, Боккерт, Сладек - Schoepp, Bockaert, Sladeczek, Trends in Pharmacol. Sci., 11, 508 (1990); Макдональд та Джонсон - McDonald, Johnson, Brain Research Reviews, 15, 41 (1990)).

Рецептори типу належать до класу C групи рецепторів, сполучених з G-протеїном (GPCR). Ця група GPCR, в тому числі кальцієчутливі рецептори, рецептори гамма-аміномасляної кислоти (GABA_B) та сенсорні рецептори, є незвичайними у тому відношенні, що ефектори зв'язані з аміно-термінальною частиною рецепторного протеїну, який передає сигнал через трансмембранні сегменти до внутрішньоклітинної матриці через посередництво взаємодії рецептора з G-протеїном (Одзава, Камія, Цудзукі - Ozawa, Kamiya, Tsuzuski, Prog. Neurobiol., 54, 581 (1998)). Показано, що ці рецептори локалізовані пре-та/або постсинаптично, де вони можуть відповідно регулювати вивільнення нейротрансмітерів (глутамату або інших нейротрансмітерів) або модулювати постсинаптичну реакцію нейротрансмітерів.

На цей час відомо вісім mGlu-рецепторів, які впевнено ідентифіковані, клоновані та для яких описано послідовність амінокислот. Ці рецептори додатково підрозділяються за ознаками гомології амінокислотної послідовності, здатності впливати на певні механізми передачі сигналу та за відомими фармакологічними властивостями (Одзава, Камія, Цудзукі, Prog. Neurobio., 54, 581 (1998)). Наприклад, відомо, що mGlu-рецептори Групи I, яка включає рецептори mGlu1 та mGlu5, активують фосфоліпазу-C (PLC) через посередництво Gαq-протеїнів, що спричиняє посилений гідроліз фосфоінозитидів та внутрішньоклітинну мобілізацію кальцію. Описано кілька сполук, які активують mGlu-рецептори Групи I, в тому числі DHPG, (+/-)-3,5-дигідроксифенілгліцин (Шепп, Голдуорті, Джонсон та ін. - Schoepp, Goldworthy, Johnson, Salhoff, Baker, J. Neurochem., 63, 769 (1994); Іто та ін. - Ito,

et al., Neurorep., 3, 1013 (1992)). Група II mGlu-рецепторів складається з двох різних рецепторів - mGlu2 та mGlu3. Обидва ці рецептори мають негативний зв'язок з аденілатциклазою через посередництво активації Gai-протеїну. Ці рецептори можна активувати сполукою, селективною до цієї групи, наприклад, (1S,2S,5R,6S)-2-амінобіцикло[3,1,0]гексан-2,6-дикарбоксилатом (Монн та ін. - Monn, et al., J. Med. Chem., 40, 528 (1997); Шепп та ін. - Schoepp, et al., Neuropharmacol., 36, 1 (1997)). Аналогічно, mGlu-рецептори Групи III, в тому числі mGlu4, mGlu6, mGlu7 та mGlu8, мають негативний зв'язок з аденілатциклазою через Gai та ефективно активуються L-AP4 (L-(+)-2-аміно-4-фосфономасляною кислотою). (Шепп, Neurochem. Int., 24, 439 (1994)).

Слід зазначити, що численні наявні на ринку фармакологічні препарати не є ідеальними, оскільки вони здатні перехресно реагувати не тільки з рецепторами, що належать до певної групи mGlu-рецепторів, але часто мають деякий вплив на рецептори інших груп mGlu-рецепторів. Наприклад, вважається, що такі сполуки, як 1S,3R-ACPD, (1S,3R)-1-аміноциклопентан-транс-1,3-дикарбонова кислота, активують усі рецептори Групи I, Групи II та Групи III mGlu-рецепторів, залежно від застосованої дози, тоді як інші, наприклад, 1S,3S-ACPD, (1S,3S)-1-аміноциклопентан-транс-1,3-дикарбонова кислота, є більш селективними до рецепторів Групи II (mGlu2/3), ніж до Групи I (mGlu1/5) або Групи III (mGlu4/6/7/8). (Шепп, Neurochem. Int., 24, 439 (1994)). На цей час відомі дуже нечисленні приклади селективних засобів для впливу на mGlu-рецептори (Шепп, Джейн та Монн - Schoepp, Jane, Monn, Neuropharmacol., 38, 1431 (1999)).

Стає дедалі яснішим існування зв'язку між модулюванням рецепторів збуджувальних амінокислот, в тому числі глутаматергічної системи, внаслідок змін у вивільненні глутамату або змін у активації постсинаптичних рецепторів та різноманітними неврологічними, психічними та неврозопальними розладами (дивись, наприклад, Монаган, Бріджес та Котман - Monaghan, Bridges, Cotman, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 29, 365-402 (1989); Шепп та Саканн - Schoepp, Sacann, Neurobio. Aging, 15, 261-263 (1994); Меддрам та Гартуейт - Meldram, Garthwaite, Tr. Pharmacol. Sci., 11, 379-387 (1990)). Медичні наслідки такої глутаматної дисфункції зумовлюють важливе терапевтичне значення боротьби із вказаними неврологічними процесами.

Лейкотриєни (LT) є ефективними локальними медіаторами, що відіграють головну роль у запальних та алергічних реакціях, в тому числі при артриті, астмі, псоріазі та тромботичних захворюваннях. Лейкотриєни являють собою ейкозаноїди нерозгалуженої будови, що утворюються внаслідок окиснення арахідонової кислоти ліпоксигеназами у кількох типах клітин, в тому числі в еозинофілах, нейтрофілах, тканинних базофільних гранулоцитах, лейкоцитах та макрофагах. На цей час виявлено два встановлені GPCR-рецептори класу A для цистеїніл-лейкотриєнів (CysLT1 та CysLT2), які активуються лейкотриєнами LTC₄,

LTD4 та LTE4, що опосередковують їхні запальні ефекти. Кожний з рецепторів CysLT має різні характеристики розподілу в тканинах та зв'язку із фізіологічними реакціями. Крім того, лейкотриєн LTD4 має більшу спорідненість до рецептора CysLT1 у порівнянні з іншими лейкотриєнами (Бак - Back, M. Life Sciences 71, 611-622, (2002)). Лейкотриєни, особливо LTD4 та його рецептор CysLT1, мають відношення до патогенезу дихальних шляхів та алергічних захворювань, наприклад, астми, оскільки певною мірою сприяють бронхостенозу, секреції слизу та міграції еозинофілів. Так, показано, що лейкотриєни відіграють важливу роль у патології астми. Роль лейкотриєнів при астмі строго доведено кількома пілотними клінічними дослідженнями, при яких пероральне введення антагоністів рецепторів LTD4 спричинило явний лікувальний ефект у хворих на астму. Цей ефект включав зменшення інтенсивності застосування класичних засобів лікування астми, наприклад, кортикостероїдів (Кемп - Kemp, J.P., Amer. J. Resp. Med. 2, 139-156, (2003)).

Численні дослідження підтверджують також важливе значення лейкотриєнів при алергічних розладах. Так, після провокації алергеном виявлено помітне зростання концентрації LT у рідині після промивання носа пацієнтів з алергічним ринітом як на ранній, так і на пізній фазі (Кретікос та ін. - Creticos P.S., S.P. Peters, N.F. Adkinson, R.M. Naclerio, E.C. Hayes, P.S. Norman, L.M. Lichtenstein, N. Eng. J. Med. 310: 1626 (1984)). Крім того, показано, що лікування клінічно ефективними антигістамінами, наприклад, азеластином, спричиняє послаблення утворення цистеїніл-лейкотриєнів, та встановлено кореляційну залежність між симптомами алергічної реакції та інтенсивністю утворення лейкотриєнів і, отже, активацією рецепторів CysLT (Ахтеррат-Тукерман та ін. - Achterath-Tuckermann U., Th. Simmet, W. Luck, I. Szelenyi, B.A. Peskar, Agents та Actions 24:217, 1988; Шин та ін. - Shin M.H., F.M. Baroody, D. Proud, A. Kagey-Sobotka, L.M. Lichtenstein, M. Naclerio, Clin. Exp. Allergy 22: 289, 1992).

У патенті США №6,194,432 B1 розкрито спосіб застосування лікарських речовин-антагоністів лейкотриєнів для профілактики та лікування рецидивних первинних головних болів, в тому числі головного болю, пов'язаного з мігренню.

У патенті США №5,977,177 описано деякі фенілзаміщені похідні, що є модуляторами ендотеліну і, як такі, є корисними при лікуванні численних різноманітних патологічних станів, в тому числі астми.

У патенті США №4,853,398 розкрито деякі похідні бензолу, що є селективними антагоністами лейкотриєнів і, як такі, є корисними при лікуванні алергічних розладів, наприклад, астми.

У заявці на європейський патент EP 28063 A1 та заявці на патент Великобританії GB 2058785 розкрито деякі похідні фенолу, які є антагоністами повільно реагуючої речовини при анафілаксії і, як такі, є корисними при лікуванні астми, полінозу та шкірних захворювань.

Браун та ін. (Brown F.J. et al J. Med. Chem. 32, p.807-826 (1989)) описують деякі похідні гідроксіа-

цетофенону, що є антагоністами лейкотриєнів і, як такі, відіграють певну роль у лікуванні астми.

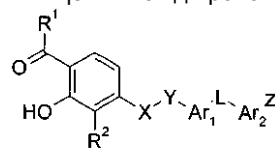
В опублікованій міжнародній заявці WO 2001/056990 A2 та патенті США №6,800,651 B2 розкрито деякі похідні піридину, які є потенціаторами функції метаболічних рецепторів глутамату, зокрема, потенціаторами функції рецептора mGlu2 і, як такі, є корисними при лікуванні численних різноманітних патологічних станів, в тому числі станів неспокою, страху або тривоги та пов'язаного з мігренню головного болю.

В опублікованій міжнародній заявці WO 2004/018386 та у публікації Пінкертон та ін. (Pinkerton A.B. et al Bioorg. Med. Chem. Lett., 14, p.5329-5332 (2004)) розкрито деякі похідні ацетофенону, які є потенціаторами функції рецепторів глутамату, зокрема, потенціаторами функції рецептора mGlu2 і, як такі, є корисними при лікуванні численних різноманітних патологічних станів, в тому числі станів неспокою, страху або тривоги, шизофренії та пов'язаного з мігренню головного болю.

Нещодавно Пінкертон та ін. (Pinkerton A.B. et al Bioorg. Med. Chem. Lett., 14, p.5867-5872 (2004)) описали деякі похідні 4-тіопіридилацетофенону, які є потенціаторами функції рецепторів глутамату, зокрема, потенціаторами функції рецептора mGlu2 і, як такі, можуть бути корисними при лікуванні розладів ЦНС, в тому числі станів неспокою, страху або тривоги, шизофренії та епілепсії.

Цей винахід пропонує сполуки формули I, які є потенціаторами рецептора mGlu2 та антагоністами рецептора CysLT1. Тому сполуки формули I можуть бути засобами лікування розладів, пов'язаних із глутаматом або лейкотриєнами. Крім того, очікується, що при розладах, у початку, розвитку та/або симптомах яких певну роль відіграють глутамат та лейкотриєни, сполуки формули I забезпечать ефективне лікування пацієнта. Медичні наслідки такої глутаматної дисфункції зумовлюють важливе терапевтичне значення боротьби із вказаними неврологічними процесами.

Цей винахід пропонує сполуку формули I:



I

де

R¹ - вибраний з групи, яку складають C₁-C₅-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₄-C₈-циклоалкілалкіл, феніл та заміщений феніл;

R² - вибраний з групи, яку складають водень, C₁-C₅-алкіл, заміщений C₁-C₅-алкіл, галоген, феніл, заміщений феніл, C₁-C₃-фторалкіл, CN, CO₂R³, тіофеніл, заміщений тіофеніл, тiazоліл, заміщений тiazоліл, фураніл, заміщений фураніл, піридиніл, заміщений піридиніл, оксазоліл, заміщений оксазоліл, ізотiazоліл, заміщений ізотiazоліл, ізоксазоліл, заміщений ізоксазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, заміщений 1,2,4-оксадіазоліл, піримідиніл, заміщений піримідиніл, піридазиніл та заміщений піридазиніл;

X - вибраний з групи, яку складають O, S(O)_m та NR³;

Y - вибраний з групи, яку складають C₁-C₃-алкандііл та заміщений C₁-C₃-алкандііл;

Ar₁ та Ar₂ незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають фенілен, заміщений фенілен, тіофендііл, заміщений тіофендііл, тіазолдііл, заміщений тіазолдііл, фурандііл, заміщений фурандііл, піридиндііл, заміщений піридиндііл, оксазолдііл, заміщений оксазолдііл, ізотіазолдііл, заміщений ізотіазолдііл, ізоксазолдііл, заміщений ізоксазолдііл, піримідиндііл, заміщений піримідиндііл, піри-

дазинділ, заміщений піридазиндііл та 1,2,4-оксадіазол-3,5-дііл;

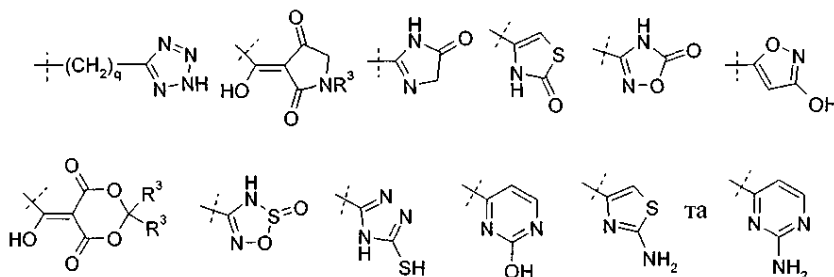
L - вибраний з групи, яку складають C₁-C₅-алкандііл, заміщений C₁-C₅-алкандііл та -G-C(=W)-J-;

W - CR³R³, O або NR³;

G та J незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають зв'язок та C₁-C₃-алкандііл;

R³ незалежно у кожному випадку є водень або C₁-C₅-алкіл;

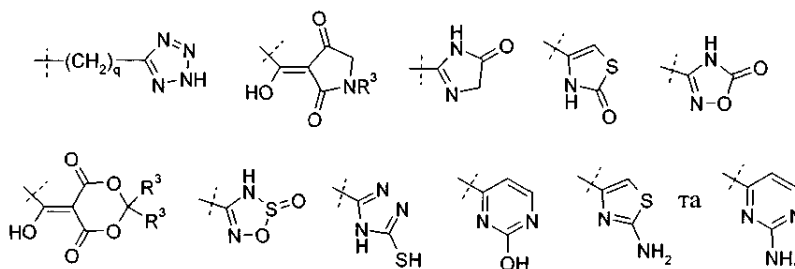
Z - вибраний з групи, яку складають (CH₂)_nCOOH,



m - 0, 1 або 2;

n та q незалежно один від одного є 0, 1, 2 або 3; та фармацевтично прийнятні солі цієї сполуки.

За іншим варіантом здійснення, цей винахід пропонує сполуку формули I, де Z - вибраний з групи, яку складають (CH₂)_nCOOH,



Цей винахід також пропонує нові фармацевтичні композиції, що містять сполуку формули I та фармацевтично прийнятний розріджувач.

Оскільки сполуки формули I є потенціаторами рецептора mGlu2, сполуки формули I є корисними для лікування різноманітних неврологічних та психічних розладів, пов'язаних із глутаматною дисфункцією, в тому числі: гострих неврологічних та психічних розладів, таких як порушення діяльності мозку, що виникають після аорто-коронарного шунтування та трансплантацій, інсульт, ішемія головного мозку, пошкодження спинного мозку, травма голови, перинатальна гіпоксія, зупинка серця, пошкодження нейронів гіпоглікемічного походження, деменція (в тому числі спричинена СНІДом деменція), хвороба Альцгеймера, хорея Гантінгтона, аміотрофний латеральний склероз, розсіяний склероз, порушення зору, ретинопатія, розлади пізнавальної здатності, ідіопатична та спричинена лікарськими засобами хвороба Паркінсона, м'язові судоми та розлади, пов'язані з м'язовою еластичністю, в тому числі тремори, епілепсія, судоми, мігрень (в тому числі пов'язаний з мігренню головний біль), нетримання сечі, стійкість до певної речовини, синдром абстиненції (в тому числі стосовно до таких речовин, як опіати, нікотин, тютюнові

продукти, алкоголь, бензодіазепіни, кокаїн, заспокійливі засоби, снодійні засоби тощо), психози, шизофренія, неспокій, страх або тривога (в тому числі генералізований стан неспокою, страху або тривоги, панічний розлад та обсесивно-компульсивний розлад), розлади настрою (в тому числі депресивний синдром, маніакальний синдром, біполярні розлади), невралгія трійчастого нерва, втрата слуху, дзвін у вухах, дегенерація жовтої плями ока, блювота, набряк мозку, біль (в тому числі гострі та хронічні больові стани, сильний біль, стійкий біль, невропатичний біль та посттравматичний біль), пізня дискінезія, розлади сну (в тому числі нарколепсія), розлад дефіциту уваги з гіперактивністю та розлади поведінки.

За іншим варіантом здійснення, цей винахід пропонує способи лікування неврологічних та психічних розладів, пов'язаних із глутаматною дисфункцією, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули I. Тобто цей винахід пропонує застосування сполуки формули I або фармацевтичних композицій, що містять таку сполуку, для лікування неврологічних та психічних розладів, пов'язаних із глутаматною дисфункцією.

З перелічених вище розладів особливо важливим є лікування мігрені, неспокою, страху або тривоги, шизофренії та епілепсії.

За варіантом здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує спосіб лікування мігрені, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули I.

За іншим варіантом здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує спосіб лікування стану неспокою, страху або тривоги, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули I. До розладів неспокою, страху або тривоги, яким віддається особлива перевага, належать генералізований стан неспокою, страху або тривоги, панічний розлад та обсесивно-компульсивний розлад.

За іншим варіантом здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує спосіб лікування шизофренії, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули I.

За ще одним варіантом здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує застосування сполуки формули I для виготовлення лікарського засобу для лікування неврологічних та психічних розладів, пов'язаних із глутаматною дисфункцією.

За ще одним варіантом здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує сполуку формули I для застосування як лікарський засіб.

За ще одним варіантом здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує застосування сполуки формули I для виготовлення лікарського засобу для лікування мігрені.

За ще одним варіантом здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує фармацевтичну композицію для лікування неврологічних та психічних розладів, пов'язаних із глутаматною дисфункцією, що містить як активний інгредієнт сполуку формули I.

За ще одним варіантом здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує спосіб лікування епілепсії, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули I.

Оскільки такі потенціатори, в тому числі сполуки формули I, позитивно модулюють реакцію метаботропного рецептора глутамату на глутамат, та обставина, що запропоновані способи використовують ендогенний глутамат, є перевагою цього винаходу.

Оскільки такі потенціатори позитивно модулюють реакцію метаботропного рецептора глутамату на агоністи глутамату, то мається на увазі, що цей винахід поширюється на лікування неврологічних та психічних розладів, пов'язаних із глутаматною дисфункцією, шляхом застосування ефективної кількості потенціатора метаботропного рецептора глутамату, в тому числі сполуки формули I, у комбінації з потенційованою кількістю агоніста метаботропного рецептора глутамату. Така комбінація може забезпечити перевагу, оскільки вона спроможна підвищити активність та се-

лективність агоніста метаботропних рецепторів глутамату, зокрема, потенціатора рецепторів mGlu2.

Оскільки багато сполук формули I є антагоністами рецептора CysLT1, то багато сполук формули I є корисними для лікування різноманітних розладів, опосередковуваних одним або кількома лейкотриєнами, наприклад, запальних та алергічних розладів, у яких медіаторами є лейкотриєни, в тому числі синдрому запалення кишечника, запального захворювання кишечника, артриту, астми, псоріазу та тромботичних захворювань.

За іншим варіантом здійснення, цей винахід пропонує способи лікування різноманітних розладів, опосередкованих одним або декількома лейкотриєнами, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули I. Тобто, цей винахід пропонує застосування сполуки формули I або фармацевтичних композицій, що містять таку сполуку, для лікування запальних та алергічних розладів, пов'язаних із посередництвом лейкотриєну.

За варіантом здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує спосіб лікування астми, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули I.

За іншим варіантом здійснення, цей винахід пропонує спосіб виготовлення сполуки формули I або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки.

Цей винахід пропонує способи потенціювання метаботропних рецепторів глутамату, зокрема, рецепторів mGlu2. У запропонованих способах в організм пацієнта вводять ефективну кількість потенціатора метаботропних рецепторів глутамату типу 2, в тому числі сполуки формули I, яка позитивно модулює дію глутамату або агоністів глутамату на відповідний рецептор.

Перед більш детальним описом цього винаходу слід зазначити, що винахід у найширшому його значенні не обмежується конкретними варіантами його здійснення, описаними в цьому документі, оскільки модифікації конкретних варіантів, поданих у цьому документі, лежать у межах обсягу заявленого винаходу.

Таким чином, сполуками, корисними в межах цього винаходу, є сполуки, які є потенціаторами метаботропних рецепторів глутамату, зокрема, сполуки, які підсилюють дію глутамату та агоністів глутамату на метаботропні рецептори глутамату mGlu2, та ще конкретніше, сполуки, які підсилюють дію глутамату та агоністів глутамату на рецептори mGlu2. Корисні сполуки мають різну будову, але, оскільки вони мають вищезазначені властивості, вони є придатними для застосування за цим винаходом. Сполуки, описані у цьому документі, належать до сполук, яким віддається перевага, але не обмежують різноманіття таких сполук.

Сполуки формули I підсилюють функцію рецепторів глутамату. Конкретно, сполуки формули I є потенціаторами рецептора mGlu2.

До сполук за цим винаходом належать також сполуки, які є модуляторами рецепторів лейкотриєнів, зокрема, антагоністами рецептора CysLT1.

Застосовувані в цьому описі терміни мають нижчевказані значення.

Термін "C₁-C₅-алкіл" означає алкільний ланцюг лінійної або розгалуженої будови, що містить від одного атому до п'яти атомів вуглецю, та охоплює метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил тощо. Конкретними значеннями терміну "C₁-C₅-алкіл" є метил, етил, н-пропіл та ізопропіл.

Термін "алкіл" означає одновалентний аліфатичний вуглеводень. Значення терміну "алкіл" охоплює термін "C₁-C₃-алкіл".

Термін "C₁-C₃-алкіл" означає алкільний ланцюг лінійної або розгалуженої будови, що містить від одного атому до трьох атомів вуглецю, та охоплює метил, етил, пропіл, ізопропіл тощо.

Термін "заміщений C₁-C₅-алкіл" означає алкільний ланцюг лінійної або розгалуженої будови, що містить від одного атому до п'яти атомів вуглецю, та охоплює метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл та пентил, що містять від 1 замісника до 3 замісників, вибраних із групи, яку складають гідроксил, галоген, ази́до-, алкокси-, ацилоксигрупа, карбоксил, алкоксикарбоніл, амідогрупа, заміщена амідогрупа, аміно-, ациламіно-, сульфоніламідогрупа, сульфонамід, феніл, заміщений феніл, фенокси-, заміщена феноксигрупа, бензилокси-, заміщена бензилоксигрупа, піридил, заміщений піридил, тієніл та заміщений тієніл.

Термін "C₁-C₅-алкандііл" означає двовалентний алкільний ланцюг лінійної або розгалуженої будови, що містить від одного атому до п'яти атомів вуглецю, та охоплює метилен та етан-1,1-дііл.

Термін "заміщений C₁-C₅-алкандііл" означає двовалентний алкільний ланцюг лінійної або розгалуженої будови, що містить від одного атому до п'яти атомів вуглецю, та охоплює метилен, заміщений замісником, вибраним із групи, яку складають гідроксил, фтор, ази́до-, метокси-, аміно-, ацетиламіногрупа та метилсульфонамід. Конкретними значеннями терміну "заміщений C₁-C₅-алкандііл" є CH(OH), CH(F), CHN₃, CH(OCH₃), CHNH₂, CHNH(C=O)CH₃, CHNH(SO₂)CH₃.

Термін "C₁-C₃-алкандііл" означає двовалентний алкільний ланцюг лінійної або розгалуженої будови, що містить від одного атому до трьох атомів вуглецю, та охоплює метилен.

Термін "заміщений C₁-C₃-алкандііл" означає алкільний ланцюг лінійної або розгалуженої будови, що містить від одного атому до трьох атомів вуглецю, та охоплює метилен, заміщений 1 замісником або 2 замісниками, вибраними з групи, яку складають гідроксил, галоген, ази́до-, алкокси-, ацилоксигрупа, карбоксил, алкоксикарбоніл, амідогрупа, заміщена амідогрупа, аміно-, ациламіно-, сульфоніламідогрупа, сульфонамід, феніл, заміщений феніл, піридил, заміщений піридил, тієніл та заміщений тієніл.

Термін "галоген або гало-" означає атоми хлору, фтору, бромю або йоду.

Термін "C₁-C₃-фторалкіл" означає алкільний ланцюг, що містить від одного атому до трьох атомів вуглецю, заміщений одним атомом або декількома атомами фтору, та охоплює фторметил, ди-

фторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторетил, 3,3,3-трифторпропіл тощо. Конкретним значенням терміну "C₁-C₃-фторалкіл" є трифторметил.

Термін "алкокси(група)" означає алкільний ланцюг лінійної або розгалуженої будови, приєднаний до атому кисню. Значення терміну "алкокси(група)" охоплює термін "C₁-C₄-алкокси(група)".

Термін "C₁-C₄-алкокси(група)" означає алкільний ланцюг лінійної або розгалуженої будови, що містить від одного атому до чотирьох атомів вуглецю, приєднаний до атому кисню, та охоплює метокси-, етокси-, пропокси-, ізопропокси-, бутокси-, ізобутокси-, втор-бутокси-, трет-бутоксигрупу тощо.

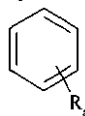
Термін "заміщена алкокси(група)" означає приєднаний до атому кисню алкільний ланцюг лінійної або розгалуженої будови, що містить від 1 замісника до 3 замісників. Значення терміну "заміщена алкоксигрупа" охоплює термін "заміщена C₁-C₄-алкоксигрупа".

Термін "заміщена C₁-C₄-алкоксигрупа" означає приєднаний до атому кисню алкільний ланцюг лінійної або розгалуженої будови, що містить від одного атому до чотирьох атомів вуглецю, та охоплює метокси-, етокси-, пропокси-, ізопропокси-, бутокси-, ізобутокси-, втор-бутокси-, трет-бутоксигрупу тощо, що містить від 1 замісника до 3 замісників, вибраних із групи, яку складають гідроксил, галоген, алкоксигрупа, карбоксил, амідогрупа, заміщена амідогрупа, аміно-, ациламіно-, сульфоніламідогрупа, сульфонамід, феніл та заміщений феніл, за умови, що коли один або декілька зі згаданих замісників є гідроксильом, галогеном, алкокси-, аміно-, ациламіногрупою або сульфонамідом, то ці замісники не приєднані до того самого атому вуглецю, який приєднаний до атому кисню алкоксигрупи.

Термін "C₃-C₇-циклоалкіл" означає насичену циклічну алкільну групу, що містить від трьох до семи атомів вуглецю та охоплює циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та циклогептил.

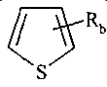
Термін "C₃-C₈-циклоалкілалкіл" означає насичену циклічну алкільну групу, що містить від трьох атомів до семи атомів вуглецю, приєднану до точки заміщення через двовалентний незаміщений насичений вуглеводневий радикал лінійної або розгалуженої будови, що містить щонайменше 1 атом вуглецю, та охоплює циклопропіл метил, циклопропіл-2-пропіл, циклобутил етил, циклопентилметил, циклогексил метил, циклогептилметил тощо.

Терміни "феніл та заміщений феніл" або "фенілен та заміщений фенілен" означають відповідно одновалентний або двовалентний радикал формули



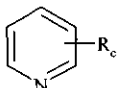
де R_a означає від 1 замісника до 3 замісників, незалежно один від одного вибраних із групи, яку складають водень, гідроксил, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, алкоксигрупа, заміщена алкоксигрупа, галоген, карбоксил, алкоксикарбоніл, амі-

догрупа, заміщена амідогрупа, аміно-, ациламіно-, сульфоніламідогрупа, сульфонамід, ціано-, нітрогрупа, феніл та заміщений феніл. Конкретними значеннями замісника R_a є водень, метоксигрупа та фтор. Терміни "тіофеніл та заміщений тіофеніл" або "тіофенділ та заміщений тіофенділ" означають відповідно одновалентний або двовалентний радикал формули



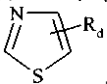
де R_b означає 1 замісник або 2 замісника, незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, алкоксигрупа, заміщена алкоксигрупа, галоген, карбоксил, алкоксикарбоніл, амідогрупа, заміщена амідогрупа, аміно-, ациламіно-, сульфоніламідогрупа, сульфонамід, ціано-, нітрогрупа, феніл та заміщений феніл. Конкретним значенням замісника R_b є водень.

Терміни "піридиніл та заміщений піридиніл" або "піридинділ та заміщений піридинділ" означають відповідно одновалентний або двовалентний радикал формули



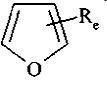
де R_c означає від 1 замісника до 3 замісників, незалежно один від одного вибраних із групи, яку складають водень, гідроксил, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, алкоксигрупа, заміщена алкоксигрупа, галоген, карбоксил, алкоксикарбоніл, амідогрупа, заміщена амідогрупа, аміно-, ациламіно-, сульфоніламідогрупа, сульфонамід, ціано-, нітрогрупа, феніл та заміщений феніл. Конкретним значенням замісника R_c є водень.

Терміни "тіазоліл та заміщений тіазоліл" або "тіазолдііл та заміщений тіазолдііл" означають відповідно одновалентний або двовалентний радикал формули



де R_d означає 1 замісник або 2 замісника, незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, алкоксигрупа, заміщена алкоксигрупа, галоген, карбоксил, алкоксикарбоніл, амідогрупа, заміщена амідогрупа, аміно-, ациламіно-, сульфоніламідогрупа, сульфонамід, ціано-, нітрогрупа, феніл та заміщений феніл. Конкретним значенням замісника R_d є водень.

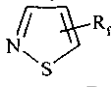
Терміни "фураніл та заміщений фураніл" або "фурандііл та заміщений фурандііл" означають одновалентний або двовалентний радикал, відповідно, формули



де R_e означає 1 замісник або 2 замісника, незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, алкоксигрупа, заміщена алкоксигрупа, галоген, карбоксил, алкоксикарбоніл, амідогрупа, заміщена

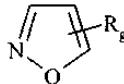
амідогрупа, аміно-, ациламіно-, сульфоніламідогрупа, сульфонамід, ціано-, нітрогрупа, феніл та заміщений феніл. Конкретним значенням замісника R_e є водень.

Терміни "ізотіазоліл та заміщений ізотіазоліл" або "ізотіазолдііл та заміщений ізотіазолдііл" означають відповідно одновалентний або двовалентний радикал формули



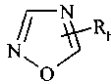
де R_f означає 1 замісник або 2 замісника, незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, алкоксигрупа, заміщена алкоксигрупа, галоген, карбоксил, алкоксикарбоніл, амідогрупа, заміщена амідогрупа, аміно-, ациламіно-, сульфоніламідогрупа, сульфонамід, ціано-, нітрогрупа, феніл та заміщений феніл. Конкретним значенням замісника R_f є водень.

Терміни "ізоксазоліл та заміщений ізоксазоліл" або "ізоксазолдііл та заміщений ізоксазолдііл" означають одновалентний або двовалентний радикал, відповідно, формули



де R_0 означає 1 замісник або 2 замісника, незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, алкоксигрупа, заміщена алкоксигрупа, галоген, карбоксил, алкоксикарбоніл, амідогрупа, заміщена амідогрупа, аміно-, ациламіно-, сульфоніламідогрупа, сульфонамід, ціано-, нітрогрупа, феніл та заміщений феніл. Конкретним значенням замісника R_0 є водень.

Терміни "1,2,4-оксадіазоліл та заміщений 1,2,4-оксадіазоліл" або "1,2,4-оксадіазол-3,5-дііл" означають відповідно одновалентний радикал або двовалентний радикал без замісника R_n формули



де R_H незалежно у кожному випадку вибраний із групи, яку складають водень, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, алкоксигрупа, заміщена алкоксигрупа, галоген, карбоксил, алкоксикарбоніл, амідогрупа, заміщена амідогрупа, аміно-, ациламіно-, сульфоніламідогрупа, сульфонамід, ціано-, нітрогрупа, феніл та заміщений феніл. Конкретним значенням замісника R_H є водень.

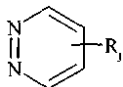
Терміни "піримідиніл та заміщений піримідиніл" або "піримідинділ та заміщений піримідинділ" означають відповідно одновалентний або двовалентний радикал формули



де R_i означає від 1 замісника до 3 замісників, незалежно один від одного вибраних із групи, яку складають водень, гідроксил, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, алкоксигрупа, заміщена алкоксигрупа, галоген, карбоксил, алкоксикарбоніл, амідогрупа, заміщена амідогрупа, аміно-, ациламіно-, сульфоніламідогрупа, сульфонамід, ціано-, нітрог-

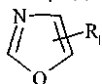
рупа, феніл та заміщений феніл. Конкретним значенням замісника R_i є водень.

Терміни "піридазиніл та заміщений піридазиніл" або "піридазинділ та заміщений піридазинділ" означають відповідно одновалентний або двовалентний радикал формули



де R_i означає від 1 замісника до 3 замісників, незалежно один від одного вибраних із групи, яку складають водень, гідроксил, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, алкоксигрупа, заміщена алкоксигрупа, галоген, карбоксил, алкоксикарбоніл, амідогрупа, заміщена амідогрупа, аміно-, ациламіно-, сульфоніламідогрупа, сульфонамід, ціано-, нітрогрупа, феніл та заміщений феніл. Конкретним значенням замісника R_i є водень.

Терміни "оксазоліл та заміщений оксазоліл" або "оксазолділ та заміщений оксазолділ" означають відповідно одновалентний або двовалентний радикал формули



де R_i означає 1 замісник або 2 замісника, незалежно один від одного вибраних із групи, яку складають водень, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, алкоксигрупа, заміщена алкоксигрупа, галоген, карбоксил, алкоксикарбоніл, амідогрупа, заміщена амідогрупа, аміно-, ациламіно-, сульфоніламідогрупа, сульфонамід, ціано-, нітрогрупа, феніл та заміщений феніл. Конкретним значенням замісника R_i є водень.

Термін "карбоксил або карбокси(група)" означає радикал формули



Термін "алкоксикарбоніл" означає радикал формули

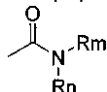


де R_k - вибраний з групи, яку складають алкіл, заміщений алкіл, феніл та заміщений феніл. Конкретними значеннями замісника R_k є метил та етил.

Термін "амідо(група)" означає радикал формули

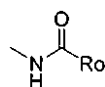


Термін "заміщена амід(група)" означає радикал формули



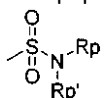
де R_m - вибраний з групи, яку складають алкіли, та R_n - вибраний з групи, яку складають водень, алкіл, феніл та заміщений феніл. Конкретним значенням замісника R_m є метил. Конкретними значеннями замісника R_n є водень та метил.

Термін "ациламіно(група)" означає радикал формули



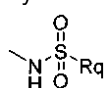
де R_o - вибраний з групи, яку складають алкіл, феніл та заміщений феніл. Конкретним значенням замісника R_o є метил.

Термін "сульфоніламід(група)" означає радикал формули



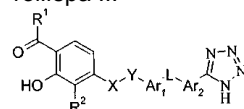
де R_p - вибраний з групи, яку складають алкіл, феніл та заміщений феніл; а $R_{p'}$ - вибраний з групи, яку складають водень та алкіл. Конкретним значенням замісника R_p є метил. Конкретними значеннями замісника $R_{p'}$ є водень та метил.

Термін "сульфонамід" означає радикал формули

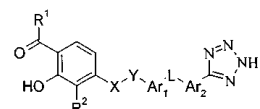


де R_q - вибраний з групи, яку складають алкіл, феніл та заміщений феніл. Конкретним значенням замісника R_q є метил.

Як добре зрозуміло фахівцю в галузі, сполуки формули I можуть існувати у вигляді таутомерів. Мається на увазі, що, у разі існування таутомерів, кожна таутомерна форма та їх суміш охоплюються цим винаходом. У разі посилання в цій заявці на один із конкретних таутомерів сполуки формули I мається на увазі, що охоплюється кожна таутомерна форма та їх суміш. Наприклад, якщо група Z є тетразоліл, то сполука формули I існує у вигляді таутомера I та таутомера II. По суті, мається на увазі, що будь-яке посилання на сполуку формули I, де група Z є тетразоліл, як на таутомер I охоплює таутомер II, а також суміші таутомера I та таутомера II.



таутомер I



таутомер II

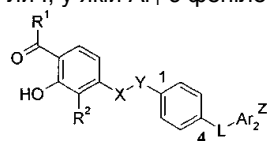
Мається на увазі, що сполуки за цим винаходом можуть існувати у формі стереоізомерів. Мається на увазі, що усі енантіомери, діастереомери, та їх суміші охоплюються цим винаходом. У випадках, коли в цій заявці ідентифіковано конкретні стереохімічні конфігурації, для ідентифікації конкретних ізомерів та відносної стереохімічної структури застосовано відповідно позначення за (R)- та (S)- Каном-Інгольдом-Прелогом (Cahn-Ingold-Prelog) та позначення цис- та транс- для відносної стереохімії. Відомі характеристики оптичного обертання позначено знаками (+) та (-) відповідно для правообертального та лівообертального ізомерів. У випадках, коли хіральна сполука розділена на її енантіомери, але абсолютні конфігурації цих енантіомерів невідомі, ізомери позначено як ізомер 1, ізомер 2 тощо.

Конкретні стереоізомери можна одержати шляхом стереоспецифічного синтезу із застосуванням енантімерно чистих або збагачених вихід-

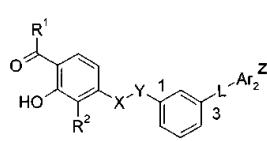
дних матеріалів. Конкретні стереоізомери вихідних матеріалів або сполуки формули I можна розділити способами, добре відомими в галузі, наприклад, описаними у монографіях Ельєля та Уайлена (Stereochemistry of Organic Compounds, E.I. Eliel, S.H. Wilen (Wiley 1994)) та Жака, Колле та Уайлена (Enantiomers, Racemates, and Resolutions, J. Jacques, A. Collet, та S.H. Wilen (Wiley 1991)), в тому числі хроматографією на хіральних нерухомих фазах, ферментним розділенням або фракційною кристалізацією, або хроматографією діастереомерів, одержаних для цієї мети, наприклад, діастереомерних солей.

Хоча у цьому винаході маються на увазі усі енантіомери, діастереомери, та їх суміші, варіантами здійснення, яким віддається перевага, є індивідуальні енантіомери та індивідуальні діастереомери.

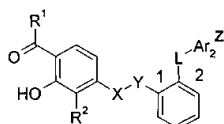
Терміни "Ar₁ та Ar₂" означають п'яти- або шестичленні арильні або гетероциклічні групи, незалежно одна від одної вибрані із групи, яку складають фенілен, заміщений фенілен, тіофендііл, заміщений тіофендііл, тіазолдііл, заміщений тіазолдііл, фурандііл, заміщений фурандііл, піридиндііл, заміщений піридиндііл, оксазолдііл, заміщений оксазолдііл, ізотіазолдііл, заміщений ізотіазолдііл, ізоксазолдііл, заміщений ізоксазолдііл, піримідиндііл, заміщений піримідиндііл, піридазиндііл, заміщений піридазиндііл та 1,2,4-оксадіазол-3,5-дііл. Мається на увазі, що Ar₁ та Ar₂, будучи щонайменше двовалентними радикалами, можуть бути приєднані у регіоізомерних положеннях 1-2, 1-3 або 1-4, залежно від виду циклу та кількості та розташування замісників. Також мається на увазі, що цей винахід охоплює всі можливі регіоізомерні комбінації приєднання до Ar₁ та Ar₂. Наприклад, якщо Ar₁ є фенілен, то існують три можливі регіоізомери, позначені як 1-2 (орто або o-), 1-3 (мета або m-) та 1-4 (пара або p-); усі ці регіоізомери охоплюються цим винаходом для сполуки формули I, у якій Ar₁ є фенілен.



формула I
1-4, пара або p-



формула I
1-3, мета або m-



формула I
1-2, орто або o-

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" означає сіль, яка може існувати у сполученні з кислотною та/або основною частиною сполуки формули I. До таких солей належать фармацевтично прийнятні солі, перелічені у довіднику під редакцією Шталя та Вермута (Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P.H. Stahl and C.G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, New York, 2002),

відомому фахівцям у галузі. Фармацевтично прийнятні солі з кислотами утворюються, коли сполуку формули I та проміжні сполуки, описані у цій заявці, що містять основну функціональну групу, вводять в реакцію із фармацевтично прийнятною кислотою. До фармацевтично прийнятних кислот, які звичайно застосовуються для одержання таких солей з кислотами, належать неорганічні кислоти, наприклад, хлористоводнева, бромистоводнева, азотна, сірчана або фосфорна кислоти, та органічні кислоти, наприклад, оцтова, лимонна, етансульфонова, фумарова, гліколева, глюкуронова, глутарова, молочна, малеїнова, яблучна, мигдалева, метансульфонова, нафталіндисульфонова, щавлева, бурштинова, виннокам'яна, саліцилова, о-ацетоксibenзойна або п-толуол-сульфонова. Фармацевтично прийнятні солі з основами утворюються, якщо сполуку формули I та проміжні сполуки, описані у цій заявці, що містять кислотну функціональну групу, вводять у реакцію з фармацевтично прийнятною основою. До фармацевтично прийнятних основ, які звичайно застосовуються для одержання солей з основами, належать органічні основи, наприклад, аміак, аргінін, бенетамін, бензатин, бензиламін, бетаїн, бутиламін, холін, дициклогексиламін, діетаноламін, діетиламін, етилендіамін, глюкозамін, імідазол, лізин, піперазин, прокаїн, та неорганічні основи, наприклад, гідроксиди, карбонати або бікарбонати кальцію, калію, натрію та цинку тощо.

На додаток до фармацевтично прийнятних солей, цей винахід охоплює також інші солі. Вони можуть бути корисними як проміжні сполуки при очищенні сполук або при одержанні інших, наприклад, фармацевтично прийнятних, солей з кислотами, або корисними для ідентифікування, характеризовування або очищення.

Термін «група захисту» або позначення «Pg» у значенні, вживаному в цьому описі, означає групи, призначені для захисту або блокування функціональних груп від небажаних реакцій у процесах синтезу. У випадках, коли такою функціональною групою є аміногрупа або гідроксил, придатна група захисту залежить від умов, які будуть застосовані на подальших реакційних стадіях, де потрібен захист. Наприклад, може видатися доцільним застосовувати захист кількох функціональних груп, наприклад, аміногруп та гідроксилів, та незалежно регулювати їх захист та зняття захисту. Звичайно застосовувані групи захисту аміногруп та гідроксилів описані у монографії Гріні та Бутса (Protective Groups In Organic Синтез, T.W. Greene and P.G.M. Wuts 3rd Ed. (John Wiley & Sons, New York (1999))). До придатних груп захисту аміну належать ацильні групи, наприклад, форміл, ацетил, пропіоніл, півалоїл, трет-бутил ацетил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталіл, о-нітрофеноксіяцетил, альфа-хлорбутирил, бензоїл, 4-хлорбензоїл, 4-бромбензоїл, 4-нітробензоїл тощо; сульфонільні групи, наприклад, бензол сульфоніл, п-толуолсульфоніл тощо; групи, що утворюють карбамати, наприклад, бензил оксикарбоніл, п-хлорбензилоксикарбоніл, п-метоксибензил оксикарбоніл, п-нітробензилоксикарбоніл, 2-нітробензил-

оксикарбоніл, п-бромбензилоксикарбоніл, 3,4-диметоксибензилоксикарбоніл, 3,5-диметоксибензилоксикарбоніл, 2,4-диметоксибензилоксикарбоніл, 4-метоксибензилоксикарбоніл, 2-нітро-4,5-диметоксибензилоксикарбоніл, 3,4,5-триметоксибензилоксикарбоніл, 1-(п-біфеніліл)-1-метилетоксикарбоніл, альфа, альфа-диметил-3,5-диметоксибензилоксикарбоніл, бензгідрілоксикарбоніл, трет-бутилоксикарбоніл, діізопропілметоксикарбоніл, ізопропілоксикарбоніл, етоксикарбоніл, метоксикарбоніл, алілоксикарбоніл, 2,2,2-трихлоретокси-карбоніл, феноксикарбоніл, 4-нітрофеноксикарбоніл, флуореніл-9-метоксикарбоніл, циклопентилоксикарбоніл, адамантилоксикарбоніл, циклогексил-оксикарбоніл, фенілтіокарбоніл тощо; алкільні групи, наприклад, бензил, трифеніл метил, бензілоксиметил тощо; та силільні групи, наприклад, триметилсиліл тощо. Придатними групами захисту аміну, яким віддається перевага, є ацетил, метил оксикарбоніл, бензоїл, півалоїл, алілоксикарбоніл, трет-бутил ацетил, бензил, трет-бутилоксикарбоніл (Boc) та бензілокси-карбоніл (Cbz). До придатних груп захисту гідроксилу належать прості ефіри, наприклад, метоксиметил, 1-етоксіетил, трет-бутил, аліл, бензил, тетрагідропіраніл тощо; силілові прості ефіри, наприклад, триметилсиліл, триетилсиліл, триізопропілсиліл, трет-бутилдиметилсиліл тощо; складні ефіри, наприклад, форміат, ацетат, півалоат, бензоат тощо; та сульфонати, наприклад, мезилат, бензілсульфонат, тозилат тощо. До придатних груп захисту гідроксилу, яким віддається перевага, належать ацетил, триметилсиліл, триізопропілсиліл, т/ет-бутилдиметилсиліл та бензил.

Як і у випадку будь-якої групи фармацевтично активних сполук, деяким групам при їхньому кінцевому застосуванні віддається перевага. Нижче наведено варіанти сполук формули I за цим винаходом, яким віддається перевага.

Перевага віддається сполукам, в яких R^1 - C_3 - C_7 -циклоалкіл або C_4 - C_8 -циклоалкілалкіл. Більша перевага віддається сполукам, в яких R^1 - C_1 - C_5 -алкіл. Ще більша перевага віддається сполукам, в яких R^1 - метил.

Перевага віддається сполукам, в яких R^2 - феніл, заміщений феніл, тіофеніл, заміщений тіофеніл, тiazоліл, заміщений тiazоліл, піридиніл або заміщений піридиніл. Більша перевага віддається сполукам, в яких R^2 - C_1 - C_5 -алкіл, галоген або C_1 - C_3 -фторалкіл. Ще більша перевага віддається сполукам, в яких R^2 - метил, пропіл, трифторметил або хлор.

Перевага віддається сполукам, в яких X - $S(O)_m$, де m - 0, 1 або 2. Більша перевага віддається сполукам, в яких X - O.

Перевага віддається сполукам, в яких Y - C_1 - C_3 -алканділ. Більша перевага віддається сполукам, в яких Y - метилен.

Перевага віддається сполукам, в яких Ar_1 - фенілен.

Перевага віддається сполукам, в яких Ar_1 та Ar_2 незалежно один від одного є фенілен або піридиндііл.

Перевага віддається сполукам, в яких Ar_1 - заміщений фенілен, 1,2,4-оксадіазол-3,5-дііл або заміщений піридиндііл. Більша перевага віддається сполукам, в яких Ar_1 - фенілен або піридиндііл, кожний з яких приєднаний у положенні 1-3. Ще більша перевага віддається сполукам, в яких Ar_1 - фенілен або піридиндііл, кожний з яких приєднаний у положенні 1-4.

Перевага віддається сполукам, в яких Ar_2 - фенілен.

Перевага віддається сполукам, в яких Ar_2 - заміщений фенілен або заміщений піридиндііл. Більша перевага віддається сполукам, в яких Ar_2 - фенілен або піридиндііл. Ще більша перевага віддається сполукам, в яких Ar_2 - піридиндііл, приєднаний у положенні 1-4 або 1-3.

Перевага віддається сполукам, в яких Ar_1 та Ar_2 незалежно один від одного є фенілен або піридиндііл.

Перевага віддається сполукам, в яких Ar_1 - фенілен.

Перевага віддається сполукам, в яких Ar_2 - піридиндііл.

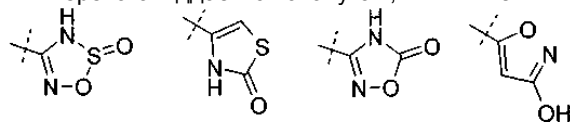
Перевага віддається сполукам, в яких Ar_2 приєднаний у положенні 1-4.

Перевага віддається сполукам, в яких Ar_2 приєднаний у положенні 1-3.

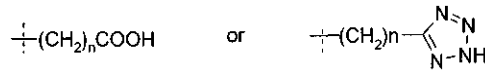
Перевага віддається сполукам, в яких Ar_1 приєднаний у положенні 1-3 або у положенні 1-4.

Перевага віддається сполукам, в яких L - C_1 - C_5 -алкандііл, заміщений C_1 - C_5 -алкандііл або $C(=W)$, де W - CH_2 або O. Більша перевага віддається сполукам, в яких L - $-CH(OH)-$, $-CH(F)-$ або $-CH_2-$.

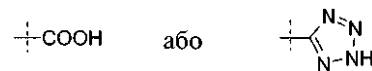
Перевага віддається сполукам, в яких Z є



Більша перевага віддається сполукам, в яких Z є



Ще більша перевага віддається сполукам, в яких Z є



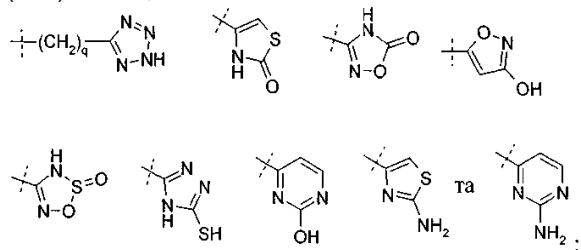
Сполука формули I, що відповідає вищевизначеному, де

R^1 - метил або етил;

R^2 - вибраний з групи, яку складають метил, етил, «-пропіл, ізопропіл, фтор, хлор, йод, феніл, 4-фторфеніл, трифторметил, CN, 2-тіофеніл, 3-тіофеніл, 2-тіазоліл, 2-піридиніл, 3-піридиніл та 4-піридиніл;

X - вибраний з групи, яку складають O, S, SO_2 , NH та NCH_3 ;

Y - метилен;
 Ar₁ - фенолен або 1,2,4-оксадіазол-3,5-дііл;
 Ar₂ - вибраний з групи, яку складають фенолен,
 фторфенілен, метоксифенілен та піридиндііл;
 L - вибраний з групи, яку складають CH₂,
 CHCH₃, CH(OH), CH(F), CHN₃, CH(OCH₃), CHNH₂,
 CHNH(C=O)CH₃, CHNH(SO₂)CH₃, C=O та CH=CH₂;
 Z - вибраний з групи, яку складають
 (CH₂)_nCOOH,

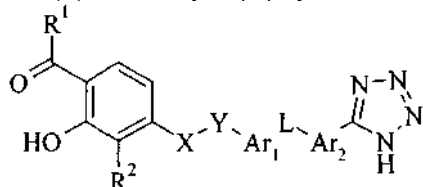


n - 0; та
 q - 0.

Перевага віддається сполуці формули I, вибраній з групи, яку складають (+)-3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]гідроксиметил]-бензойна кислота (ізомер 1) та (-)-3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]гідроксиметил]-бензойна кислота (ізомер 2). Більша перевага віддається сполуці формули I, яка являє собою 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-(S)-гідроксиметил]-бензойну кислоту.

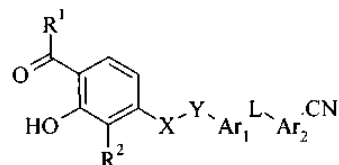
Додаткові варіанти здійснення даного винаходу охоплюють спосіб одержання сполуки формули I або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки, який включає

(A) для сполуки формули I, де Z є тетразоліл,



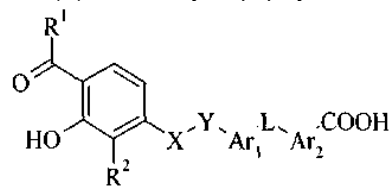
I, Z є тетразоліл

- приєднання азидного реагента до сполуки формули II, де R¹⁰ - ціаногрупа, з утворенням циклу;



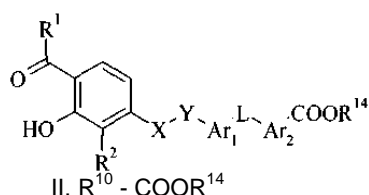
II, R¹⁰ - ціаногрупа

(B) для сполуки формули I, де Z - COOH,



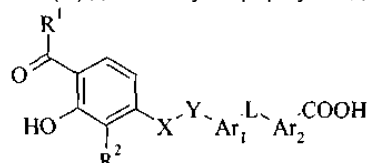
I, Z - COOH

- гідроліз сполуки формули II, де R¹⁰ - COOR¹⁴, а R¹⁴ вибраний з групи, яку складають C₁-C₃-алкіл, фенол та бензил;



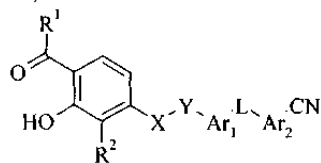
II, R¹⁰ - COOR¹⁴

(C) для сполуки формули I, де Z - COOH,



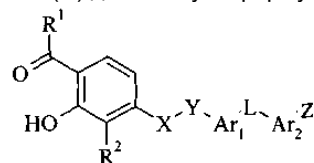
I, Z - COOH

гідроліз сполуки формули II, де R¹⁰ - ціаногрупа; та



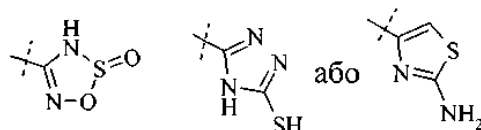
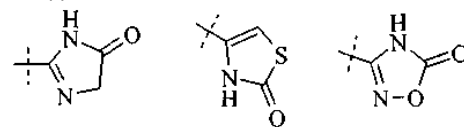
II, R¹⁰ - ціаногрупа

(D) для сполуки формули I

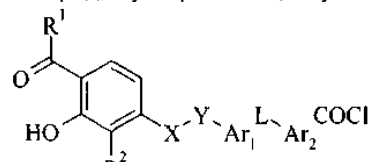


I

де Z -



конденсація сполуки формули II, де R¹⁰ - ацилхлорид, з утворенням циклу

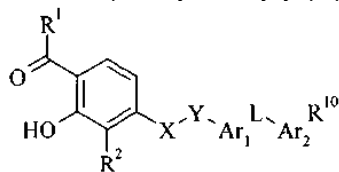


II, R¹⁰ - ацилхлорид

після чого, якщо потрібна фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули I, то її одержують шляхом проведення реакції кислоти формули I із фізіологічно прийнятною основою або шляхом проведення реакції основи формули I із фізіологічно прийнятною кислотою, або за будь-якою іншою відомою методикою.

Подальший варіант здійснення даного винаходу пропонує проміжні сполуки, корисні для оде-

ржання сполуки формули I. Більш конкретно, цей винахід пропонує сполуку формули II



II

де R^1 , R^2 , X, Y, Ar_1 , Ar_2 та L відповідають вищевизначеному визначенню; та R^{10} - CN або $COOR^{14}$, де R^{14} - вибраний з групи, яку складають C_1 - C_5 -алкіл, феніл та бензил. Конкретним значенням замісника R^{14} є метил.

Подальший варіант здійснення даного винаходу пропонує спосіб одержання 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-(S)-гідроксиметил]бензойної кислоти або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки, який включає

(i) алкілювання 2,4-дигідрокси-3-пропілацетофенону 3-[4-(метансульфонілоксиметилфеніл)-(S)-ацетоксиметил]бензонітрилом у присутності карбонату калію для одержання 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-(S)-ацетоксиметил]бензонітрилу;

(ii) гідроліз 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-(S)-ацетоксиметил]бензонітрилу в присутності гідроксиду калію, де після операції гідролізу виконують підкислювання хлористоводневою кислотою для одержання 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-(S)-гідроксиметил]бензойної кислоти; після чого, якщо потрібна фармацевтично прийнятна сіль 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-(S)-гідроксиметил]бензойної кислоти, то її одержують шляхом проведення реакції 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-(S)-гідроксиметил]бензойної кислоти із фізіологічно прийнятною основою, або за будь-якою іншою відомою методикою.

Подальший варіант здійснення даного винаходу пропонує одержання вищевизначеного 3-[4-(метансульфонілоксиметилфеніл)-(S)-ацетоксиметил]бензонітрилу із застосуванням способу, який включає

(i) енантіоселективне арилування 3-ціанобензальдегіду 2,4,6-трис-[4-(трет-бутилдиметилсиланітоксиметил)феніл]-циклотрибороксаном у присутності діалкілцинка та хірального каталізатора, де діалкілцинк являє собою діетилцинк; а хіральний каталізатор являє собою (R)-(-)-2-піперидино-1,1,2-трифенілетанол, для одержання 3-[[4-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)феніл]-(S)-гідроксиметил]бензонітрилу;

(ii) ацилювання 3-[[4-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)феніл]-(S)-гідроксиметил]бензонітрилу оцтовим ангідридом із подальшим гідролізом 4-*wpew*-бутилдиметилсиланільної фупи хлористоводневою кислотою для одержання 3-[4-

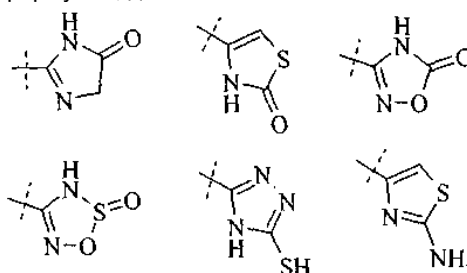
(гідроксиметилфеніл)-(S)-ацетоксиметил]бензонітрилу;

(iii) сульфонування 3-[4-(гідроксиметилфеніл)-(S)-ацетоксиметил]бензонітрилу метансульфонілхлоридом для одержання 3-[4-(метансульфонілоксиметилфеніл)-(S)-ацетоксиметил]бензонітрилу.

Подальший варіант здійснення даного винаходу пропонує проміжні сполуки, корисні для одержання сполуки формули I. Більш конкретно, цей винахід пропонує сполуку, яка являє собою 3-[4-(гідроксиметилфеніл)-(S)-ацетоксиметил]бензонітрил.

Сполуки за цим винаходом можуть бути виготовлені за способами, аналогічними відомим у хімічній галузі для виготовлення структурно аналогічних сполук або за новими способами, описаними у цій заявці. Такі способи, корисні для одержання сполуки формули I, яка відповідає поданому вище визначенню, пропонуються як додаткові ознаки цього винаходу та ілюструються описаними нижче методиками, в яких, якщо не зазначено інше, значення вихідних радикалів відповідають поданим вище визначенням, та усі реагенти добре відомі та загальноприйняті в галузі.

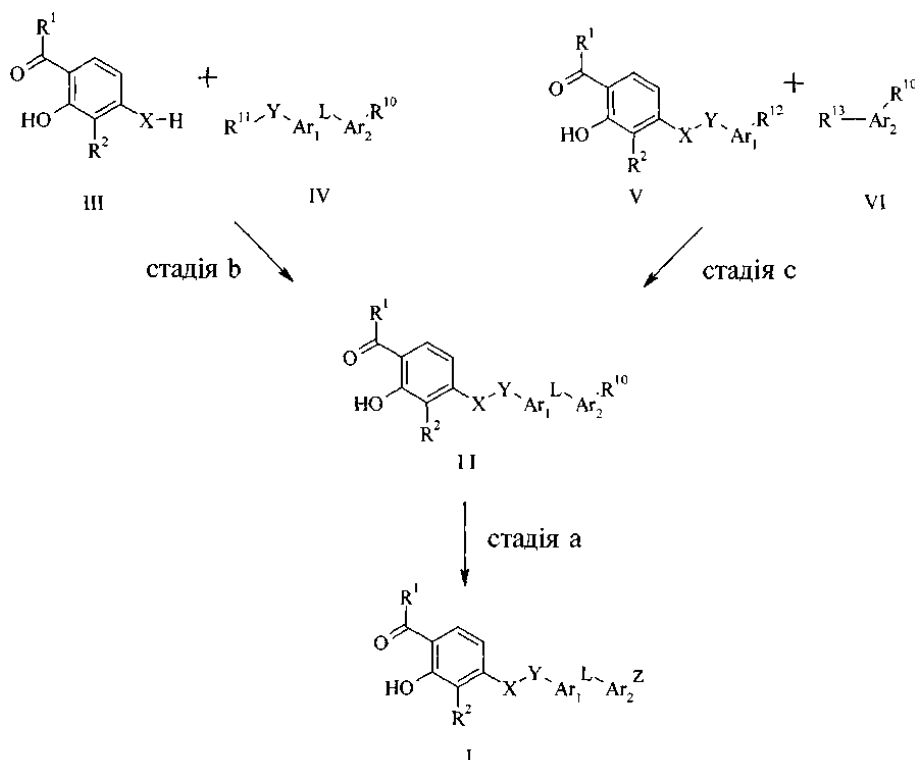
Взагалі, сполука формули I може бути одержана зі сполуки формули II, де R^{10} являє собою попередник Z (Схема реакції A, стадія a). Більш конкретно, сполуку формули II, де R^{10} - нітрил або складний ефір карбонової кислоти, вводять у реакцію з відповідною основою, наприклад, гідроксидом калію, у придатному розчиннику, наприклад, у воді, одержуючи сполуку формули I, де Z - карбоксильна група. Крім того, сполуку формули II, де R^{10} - ціаногрупа, вводять у реакцію з азидом, одержуючи сполуку формули I, де Z є тетразоліл. Азидні реагенти включають HN_3 , де HN_3 одержують шляхом проведення реакції азиду натрію та протонуують утвореною кислотою, наприклад, гідрохлориду триетиламіну або хлориду амонію. Реакцію зручно виконувати у середовищі розчинника, наприклад, у суміші води з органічним спільним розчинником, де органічним спільним розчинником є спирт, наприклад, ізопропіловий спирт, або третинний амід, наприклад, *n*-метилпіролідіон. До інших прикладів азидних реагентів належать азидні комплекси перехідних металів, наприклад, одержані шляхом проведення реакції між бромідом цинку та азидом натрію, а також триалкілсилілазидами, наприклад, триметилсилілазид. Сполуку формули II, де R^{10} - галогенангідрид карбонової кислоти, вводять у реакцію в одну або декілька стадій з агентами конденсації із циклізацією, одержуючи сполуку формули I, де Z є



Сполука формули II може бути одержана зі сполуки формули III (Схема реакції А, стадія b) або, за альтернативною схемою, зі сполуки формули V (Схема реакції А, стадія c). Більш конкретно, на стадії b сполуку формули III, де X - O, в умовах реакції Міцунобу вводять в реакцію зі сполукою формули IV, де R¹¹ - OH, у присутності органічного фосфіну, наприклад, трибутилфосфіну, та відповідного азодикарбонільного реагента, наприклад, 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидину, одержуючи сполуку формули II. До придатних розчин-

ників належать толуол та дихлорметан. На стадії b сполуку формули II можна також одержати шляхом проведення реакції сполуки формули III, де X - O, S, NH, зі сполукою формули IV, де R¹¹ - відщеплювана група, у присутності відповідної основи, наприклад, карбонату цезію, та відповідного розчинника, наприклад, ацетону. До придатних відщеплюваних груп належать галогени, наприклад, йод, та складні ефіри сульфонових кислот, наприклад, метансульфонат.

Схема реакції А

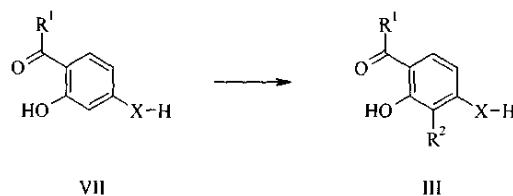


За альтернативним способом, сполуку формули II можна одержати зі сполуки формули V (Схема реакції А, стадія c), де R¹² є відповідним попередником групи L.

Сполуку формули II, де R² - галоген, феніл, заміщений феніл, тіофеніл, заміщений тіофеніл тощо, можна одержати зі сполуки формули VII (Схема реакції B). Більш конкретно, сполуку формули VII, де X - O, вводять в реакцію в умовах, придатних для галогенування, одержуючи сполуку формули III, де X - O та R² - галоген, наприклад, хлор, бром або йод, вводять у реакцію з фенілборною кислотою, заміщеною фенілборною кислотою, тіофенілборною кислотою, заміщеною тіофенілборною кислотою тощо, у присутності каталізатора на основі перехідного металу, наприклад, Pd(dppf)₂Cl₂ та основи, наприклад, гідроксиду цезію, одержуючи сполуку формули III, де R² - відповідний феніл, заміщений феніл, тіофеніл, заміщений тіофеніл тощо. Реак-

цію зручно проводити у розчиннику, наприклад, у суміші тетрагідрофурану та води.

Схема реакції B



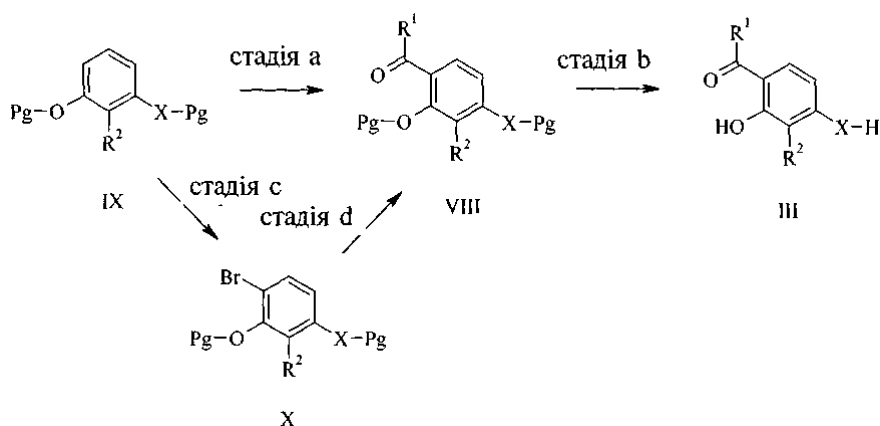
Сполука формули III, де X - S, може бути одержана зі сполуки формули III, де X - O. Більш конкретно, сполуку формули III, де X - O, вводять у реакцію з диметилтіокарбамойлхлоридом у придатному розчиннику, наприклад, у дихлорметані. Одержаний тіокарбамат нагрівають у придатному розчиннику, наприклад, у додекані, та обробляють гідроксидом натрію, одержуючи сполуку формули III, де X - S.

Сполука формули III може бути одержана також зі сполуки формули IX, де група Pg - відповідна група захисту (Схема реакції C). Більш конкрет-

но, на стадії а сполуку формули IX, де R^2 - галоген, наприклад, йод або бром, та Pg - метил, вводять у реакцію з фенілборною кислотою, заміщеною фенілборною кислотою, тіофенілборною кислотою, заміщеною тіофенілборною кислотою тощо, у присутності каталізатора на основі перехідного металу, наприклад, $Pd(dppf)_2Cl_2$ та основи, наприклад, гідроксиду цезію, одержуючи сполуку формули IX, де R^2 - феніл, заміщений феніл, тіофеніл, заміщений тіофеніл тощо, та Pg - метил. Реакцію зручно проводити у розчиннику, наприклад, у суміші тетрагідрофурану та води. Далі на стадії а сполуку формули IX, де R^2 - феніл, заміщений феніл, тіофеніл, заміщений тіофеніл тощо, вводять у реак-

цію з R^1 - ацилгалогенідом, наприклад, з ацетилхлоридом, та з кислотою Льюїса, наприклад, хлоридом алюмінію, у придатному розчиннику, одержуючи сполуку формули VIII, де R^1 - метил, а R^2 - феніл, заміщений феніл, тіофеніл, заміщений тіофеніл тощо. До придатних розчинників належить дихлорметан. На стадії b сполуку формули VIII, де група Pg - метил, вводять у реакцію з реагентами, які відщеплюють групу захисту, наприклад, із гідрохлоридом піридину, в присутності високочастотного випромінювання, одержуючи сполуку формули III, де R^2 - феніл, заміщений феніл, тіофеніл, заміщений тіофеніл тощо.

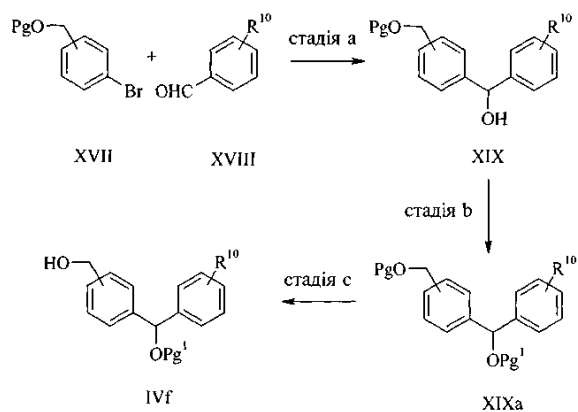
Схема реакції С



Крім того, за Схемою реакції С, сполука формули III, де R^2 - C_1 - C_3 -фторалкіл, може бути одержана зі сполуки формули IX, де R^2 - галоген. Більш конкретно, сполуку формули IX, де R^2 - йод, X - O та Pg - відповідна група захисту, наприклад, бензил, вводять у реакцію з алкіловим складним ефіром дифтор-фторсульфоніл-оцтової кислоти у присутності гексаметилфосфораміду та каталізатора на основі перехідного металу, наприклад, йодиду міді, у відповідному розчиннику, одержуючи сполуку формули IX, де R^2 - трифторметил, X - O та Pg - бензил. До придатних розчинників належить диметилформамід. На стадії с сполуку формули IX, де R^2 - трифторметил, X - O та Pg - бензил, вводять у реакцію з N-бромсукцинімідом у придатному розчиннику, наприклад, у диметилформаміді, одержуючи сполуку формули X. На стадії d сполуку формули X вводять у реакцію з трибутил-(1-етокси-вініл)-стананом та каталізатором на основі перехідного металу, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладієм, у розчиннику, наприклад, у діоксані, а потім піддають кислотному гідролізу, одержуючи сполуку формули VIII, де R^1 - метил, R^2 - трифторметил, X - O та Pg - бензил. На стадії b сполуку формули VIII, де R^1 - метил, R^2 - трифторметил, X - O та Pg - бензил, вводять у реакцію з каталізатором на основі перехідного металу, наприклад, гідроксидом паладію, в присутності ефективного джерела водню, наприклад, циклогексену, одержуючи сполуку формули III, де R^1 - метил, R^2 - трифторметил та X - O. До придатних розчинників належить етанол.

Згідно зі Схемою реакції D, сполука формули IIa, де Pg^1 - відповідна група захисту гідроксилу, може бути одержана зі сполуки формули IVf, де Pg^1 - та сама група. Більш конкретно, на стадії а сполуку формули XVII, де Pg - триалкілсиліл, наприклад, трет-бутиддиметилсиліл, вводять у реакцію з магнієм у придатному розчиннику, наприклад, у тетрагідрофурані. Одержане магнійорганічне похідне сполуки XVII вводять у реакцію зі сполукою формули XVIII у придатному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані, одержуючи сполуку формули XIX, де Pg - трет-бутиддиметилсиліл, а R^{10} - відповідний попередник групи Z, наприклад, ціаногрупа.

Схема реакції D



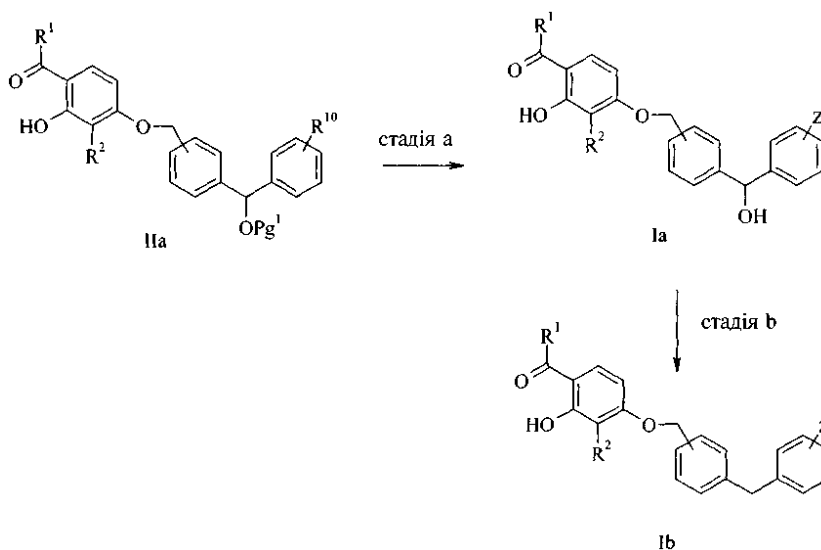
На стадії b сполуку формули XIX, де Pg - трет-бутиддиметилсиліл, вводять у реакцію з реаген-

том для введення другої групи захисту, наприклад, із 3,4-дигідро-2H-піраном, та відповідним каталізатором, наприклад, пара-толуолсульфонатом піридинію, одержуючи сполуку формули XIXa, де Pg - трет-бутилдиметилсиліл та Pg¹ - тетрагідро-2H-піран. Цю реакцію доцільно виконувати у середовищі розчинника, наприклад, дихлорметану. Для одержання сполуки формули XIXa, де Pg - трет-бутилдиметилсиліл, а Pg¹ - ацетил, можна застосовувати додаткові реагенти для введення другої групи захисту, наприклад, оцтовий ангідрид, у присутності основи, наприклад, триетиламіну. На стадії с сполуку формули XIXa вводять в реакцію з реагентом, який забезпечує відщеплення групи захисту Pg без відщеплення групи захисту Pg¹. Більш конкретно, на стадії с сполуку формули XIXa, де Pg - трет-бутилдиметилсиліл та Pg¹ - тетрагідро-2H-піран, вводять в реакцію з фторидом тетрабутиламонію у відповідному розчиннику, наприклад, у тетрагідрофурані, одержуючи сполуку формули IVf, де Pg¹ - тетрагідро-2H-піран. За альтернативним варіантом, сполуку формули XIXa, де Pg - трет-бутилдиметилсиліл, а Pg¹ - аце-

тил, вводять у реакцію з кислотою, наприклад, хлористоводневою кислотою, при температурі, близькій до кімнатної, одержуючи сполуку формули IVf, де Pg¹ - ацетил.

Згідно зі Схемою реакції E, сполуки формул Ia та Ib можуть бути одержані зі сполуки формули IIa, де Pg¹ - відповідна група захисту. Більш конкретно, на стадії а сполуку формули IIa, де R¹⁰ - відповідний попередник групи Z, наприклад, нітрил, вводять у реакцію із джерелом азидогрупи, наприклад, з азидом натрію, у присутності відповідної кислоти Льюїса, наприклад, броміду цинку, одержуючи сполуку формули Ia, де Z - тетразоліл. Цю реакцію зручно виконувати у розчиннику, наприклад, у воді та ізопропіловому спирті. На стадії b сполуку формули Ia вводять у реакцію з відновлювачами, наприклад, триетилсиланом, у присутності відповідної кислоти Льюїса, наприклад, комплексу діетилового ефіру з трифторидом бору, одержуючи сполуку формули Ib, де Z - тетразоліл. Цю реакцію зручно виконувати у розчиннику, наприклад, у дихлорметані.

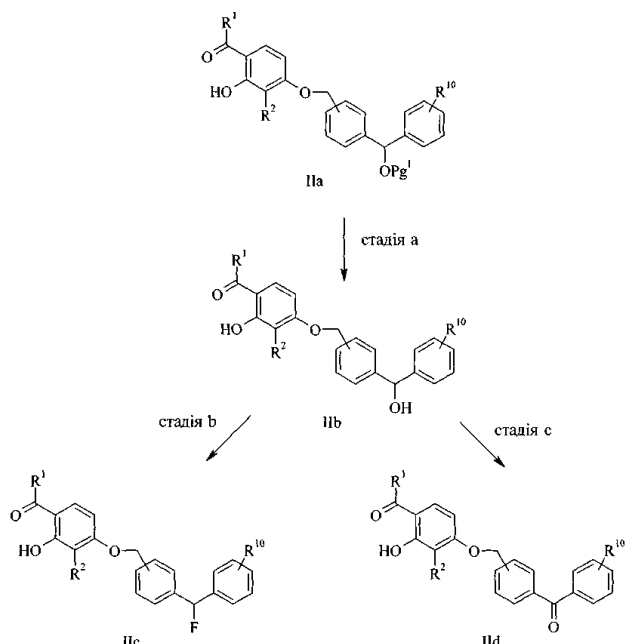
Схема реакції E



Згідно зі Схемою реакції F, сполуки формул IIc та IId можуть бути одержані зі сполуки формули IIa, де Pg¹ - відповідна група захисту. Більш конкретно, на стадії а сполуку формули IIa вводять в реакцію з відповідною кислотою, наприклад, п-толуолсульфоною кислотою, одержуючи сполуку формули IIb. Цю реакцію зручно виконувати у розчиннику, наприклад, у метанолі. На стадії b сполуку формули IIb вводять у реакцію з галогену-

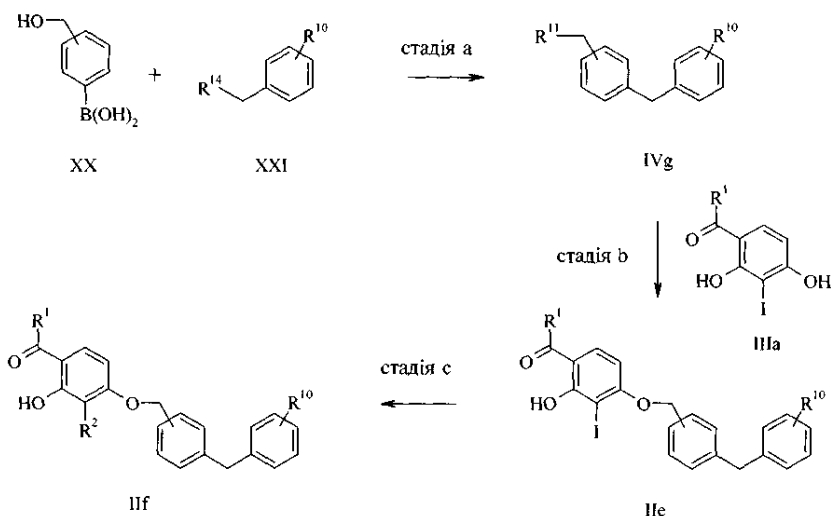
вальним реагентом, наприклад, діетиламінотрифторидом сірки, у розчиннику, наприклад, у дихлорметані, одержуючи сполуку формули IIc. На стадії с сполуку формули IIb вводять у реакцію з окиснювачем, наприклад, із перйодатним реактивом Десса-Мартіна (Dess-Martin) (1,1,1-триацетокси-1,1-дигідро-1,2-бензйодоксол-3(H)-он) у придатному розчиннику, наприклад, дихлорметані, одержуючи сполуку формули IId.

Схема реакції F



Згідно зі Схемою реакції G, сполука формули IIc, де R^2 - феніл, заміщений феніл, тіофеніл, замі-

Схема реакції G



На стадії с сполуку формули IIe вводять у реакцію з триалкілстанільним похідним фенілу, заміщеного фенілу, тіофенілу, заміщеного тіофенілу, тіазолілу, заміщеного тіазолілу, фуранілу, заміщеного фуранілу, піридинілу, заміщеного піридинілу, оксазолілу, заміщеного оксазолілу, ізотіазолілу, заміщеного ізотіазолілу, ізоксазолілу, заміщеного ізоксазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, піримідинілу, заміщеного піримідинілу або заміщеного 1,2,4-оксадіазолілу в присутності відповідного каталізатора на основі перехідного металу, наприклад, тетракіс-трифенілфосфін-паладію (0), одержуючи сполуку формули IIc, де R^2 - феніл, заміщений феніл, тіофеніл, заміщений тіофеніл, тіазоліл, заміщений тіазоліл, фураніл, заміщений фураніл, піридиніл, заміщений піридиніл, оксазоліл, заміщений

тиофеніл, тіазоліл, заміщений тіазоліл, фураніл, заміщений фураніл, піридиніл, заміщений піридиніл, оксазоліл, заміщений оксазоліл, ізотіазоліл, заміщений ізотіазоліл, ізоксазоліл, заміщений ізоксазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, заміщений піримідиніл або заміщений 1,2,4-оксадіазоліл, може бути одержана зі сполуки, де R^2 - відповідна сполучна група, наприклад, галоген йод. Більш конкретно, на стадії а сполуку формули XXI, де R^{14} - відповідна сполучна група, наприклад, галоген бром, вводять у реакцію зі сполукою формули XX у присутності відповідного каталізатора на основі перехідного металу, наприклад, тетракіс-трифенілфосфін-паладію (0), та відповідної основи, наприклад, водного розчину карбонату натрію, одержуючи сполуку формули IVg, де R^{11} - гідроксил. Цю реакцію зручно виконувати у розчиннику, наприклад, у толуолі. На стадії b сполуку формули IVg, де R^{11} - відповідна сполучна група, наприклад, гідроксил або галоген йод, вводять в реакцію зі сполукою формули IIa, як описано у Схемі A для сполуки формули II, одержуючи сполуку формули IIe.

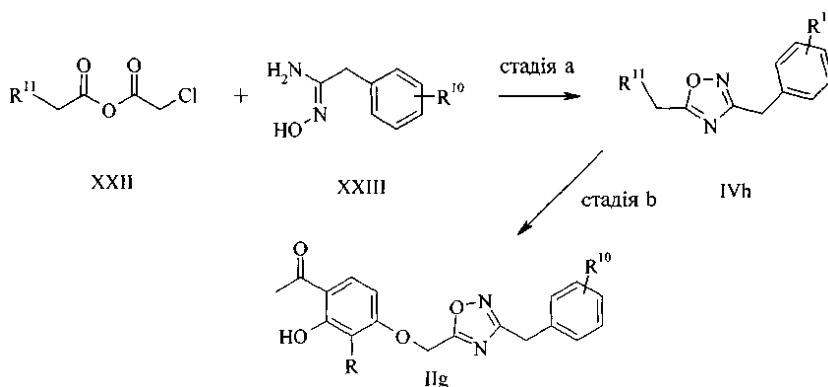
оксазоліл, ізотіазоліл, заміщений ізотіазоліл, ізоксазоліл, заміщений ізоксазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, піримідиніл, заміщений піримідиніл або заміщений 1,2,4-оксадіазоліл. Цю реакцію зручно виконувати у розчиннику, наприклад, у толуолі.

Згідно зі Схемою реакції H, сполуку формули IVh, де Ar_1 - гетероциклі, наприклад, 1,2,4-оксадіазол-3,5-дііл, можна одержати шляхом конденсації двох гетероциклічних сполук-попередників. Більш конкретно, на стадії а, хлоротетрагідроксифенілацетамідом формули XXIII в умовах, що забезпечують видалення води, одержуючи сполуку формули IVh, де Ar_1 - 1,2,4-оксадіазол-3,5-дііл. Цю реакцію зручно виконувати у розчиннику, наприклад, у толуолі. Сполуку IVh можна потім

сполучити зі сполукою формули III, як описано для стадії b за Схемою А, одержуючи сполуку формули IIg, де Ar_1 - гетероцикліл, наприклад, 1,2,4-оксадіазол-3,5-дііл, та R^{10} - галоген, наприклад, йод. Сполуку формули IIg, де Ar_1 - гетероцикліл, наприклад, 1,2,4-оксадіазол-3,5-дііл, та R^{10} - йод, можна потім перетворити у сполуку формули I, де

Ап - гетероцикліл, наприклад, 1,2,4-оксадіазол-3,5-дііл, та Z - карбоксил, шляхом карбонілування із застосуванням відповідного каталізатора на основі перехідного металу, наприклад, $(CH_3CN)_2PdCl_2$, у присутності монооксиду вуглецю. Придатним середовищем для такого перетворення є вода.

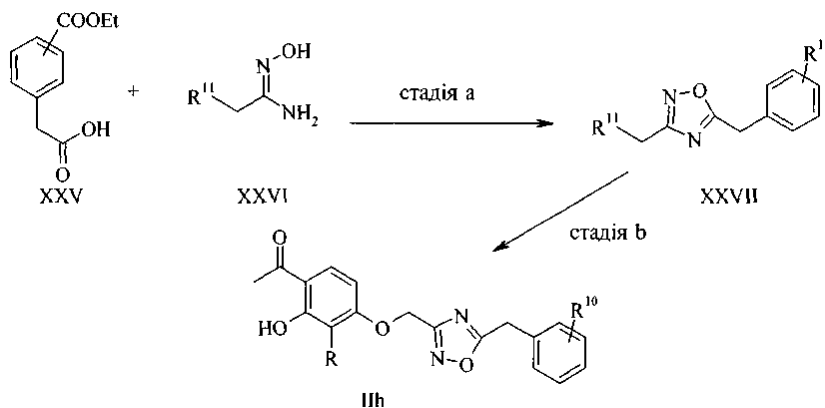
Схема реакції Н



Згідно зі Схемою реакції I, сполуку формули XXVII, де Ar_1 - гетероцикліл, наприклад, 1,2,4-оксадіазол-3,5-дііл, можна одержати шляхом конденсації двох гетероциклічних сполук-попередників. Більш конкретно, карбонову кислоту формули XXV вводять в реакцію з відповідно заміщеним N-гідроксіяцетамідом формули XXVI в умовах, що забезпечують видалення води, як по-

казано на стадії а, одержуючи сполуку формули XXVII, де Ar_1 - 1,2,4-оксадіазол-3,5-дііл. Сполуку XXVII ($R^{11}=OPg$) можна потім перетворити на сполуку формули XXVII, де R^{11} - гідроксил, та сполучити зі сполукою формули III, як описано для стадії b за Схемою А, одержуючи сполуку формули IIh, де Ar_1 - гетероцикліл, наприклад, 1,2,4-оксадіазол-3,5-дііл, а R^{10} - складний ефір.

Схема реакції I

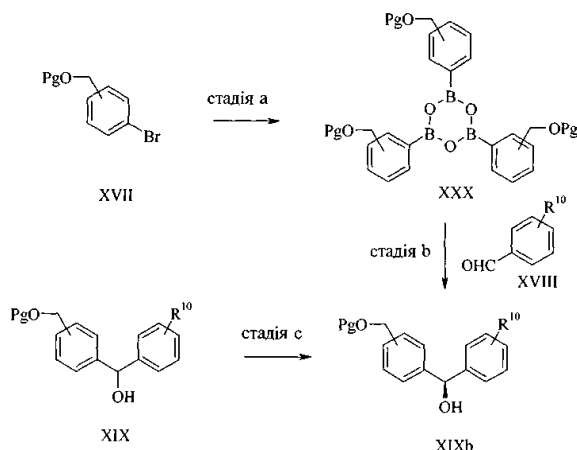


Згідно зі Схемою реакції J, стадія с, енантіомерну сполуку формули XIXb можна одержати шляхом розділення рацемічної сполуки формули XIX звичайними способами, в тому числі шляхом хроматографічного розділення із застосуванням хіральної нерухомої фази. За альтернативним способом, енантіомерну сполуку формули XIXb можна одержати на стадії b шляхом енантіоселективного арилування сполуки формули XVIII сполукою формули XXX. Більш конкретно, на стадії а сполуку формули XVII, де Pg - група захисту гідроксилу, наприклад, тре/і-бутилдиметилсиліл, вводять у реакцію в умовах борування, де ці умови включають застосування триалкілборату, напри-

клад, триізопропілборату, та алкіллітію, наприклад, «гексиллітію, з одержанням боратного тримеру формули XXX. Цю реакцію зручно виконувати у придатному розчиннику, наприклад, у толуолі. Мається також на увазі, що обсяг значень сполуки формули XXX охоплює відповідні димерні та мономерні форми арилборної кислоти. На стадії b енантіомерну сполуку формули XIXb одержують шляхом арилування альдегіду формули XVIII тримерним боратом формули XXX у присутності хірального каталізатора та діалкілцинку. Більш конкретно, сполуку формули XXX вводять у реакцію з діалкілцинком протягом 12-18 год. у придатному розчиннику, наприклад, у толуолі, при температурі

в межах від 20°C до 80°C. Перевага віддається температурам від 40°C до 80°C, більша перевага віддається температурі 60°C. Серед діалкільних сполук цинку перевага віддається, наприклад, диметилцинку та діізопропілцинку, більша перевага віддається діетилцинку. Після проведення реакції з діалкілцинком одержану реакційну суміш охолоджують до температури в межах від 10°C до -20°C, причому перевага віддається температурі -10°C, та додають хіральний каталізатор, переважно у придатному розчиннику, наприклад, у толуолі. До хіральних каталізаторів, яким віддається перевага, належать хіральні аміноспирти, наприклад, 1-[(R)-метил[(1R)-1-фенілетил]аміно]-1-нафталінілметил]-2-нафталенол, [(S)-1-нафталініл[(1S)-1-фенілетил]аміно]метил]-2-нафталінол та [(S)-метил[(1S)-1-фенілетил]аміно]фенілметил]-2-нафталінол, більша перевага віддається (N)-(-)-2-піперидино-1,1,2-трифенілетанолу. Одержану реакційну суміш витримують протягом 15-90хв., причому перевага віддається часу витримання 30хв. Додають сполуку формули XVIII, де R¹⁰ - ціаногрупа, і одержану реакційну суміш витримують протягом 2-6 год, причому перевага віддається часу витримання 4год. Одержану реакційну суміш гасять та піддають стандартній процедурі екстракції для одержання енантіомерної сполуки формули XIXb, де Pg - група захисту гідроксилу, наприклад, трет-бутилдиметилсиліл, та R¹⁰ - придатний попередник групи Z, наприклад, ціаногрупа.

Схема реакції J



Сполуки за цим винаходом можна застосовувати окремо або у формі фармацевтичної композиції, тобто у поєднанні із фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами, вміст та природа яких визначаються розчинністю та хімічними властивостями обраної сполуки, обраним шляхом введення в організм та стандартною фармацевтичною практикою. Сполуки за цим винаходом, будучи ефективними самі по собі, можуть бути введені до складу лікарських форм та застосовані у формі їхніх фармацевтично прийнятних солей з метою забезпечення стабільності, зручності кристалізації, підвищення розчинності тощо.

На практиці сполуки формули I застосовуються звичайно у формі фармацевтичних композицій, тобто сумішей із фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами, вміст та природа

яких визначаються розчинністю та хімічними властивостями обраної сполуки формули I, обраним шляхом введення в організм та стандартною фармацевтичною практикою.

Таким чином, цей винахід пропонує фармацевтичні композиції, що містять сполуку формули I та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач.

Сполуки формули I можна вводити в організм різноманітними шляхами. При лікуванні пацієнта, що страждає на описані вище розлади, сполуку формули I можна застосовувати у будь-якій формі та будь-яким способом, які забезпечують біодоступність сполуки у ефективній кількості, в тому числі пероральним та парентеральним шляхами. Наприклад, сполуки формули I можна вводити в організм перорально, шляхом інгаляції, підшкірним, внутрішньом'язовим, внутрішньовенним, черезшкірним, назальним, ректальним, окулярним, місцевим, під'язичним, защічним шляхами тощо. При лікуванні неврологічних та психічних розладів, описаних у цьому документі, перевага віддається, як правило, пероральному застосуванню.

Фахівець у галузі виготовлення лікарських форм може без утруднень обрати відповідну форму та спосіб застосування з урахуванням конкретних характеристик обраної сполуки, розладу або патологічного стану, що підлягає лікуванню, стадії розвитку цього розладу або патологічного стану та інших релевантних обставин (дивись монографію Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)).

Фармацевтичні композиції за цим винаходом одержують способами, добре відомими у фармацевтичній практиці. Носієм або наповнювачем може бути твердий, напівтвердий або рідкий матеріал, який може відігравати роль носія або середовища для активного інгредієнта. Придатні носії або наповнювачі добре відомі в галузі. Фармацевтичні композиції можуть бути пристосовані для перорального, інгаляційного, парентерального або місцевого застосування та можуть вживатися пацієнтом у формі таблеток, капсул, аерозолів, інгаляційних препаратів, супозиторіїв, розчинів, суспензій тощо.

Сполуки за цим винаходом можна застосовувати перорально, наприклад, з інертним розріджувачем або у капсулах, або у формі пресованих таблеток. Для перорального застосування з терапевтичною метою згадані сполуки можна поєднувати з допоміжними речовинами та застосовувати у формі таблеток, пастилок, капсул, еліксирів, суспензій, сиропів, вафель, жувальних гумок тощо. Ці препарати мають містити щонайменше 4% сполуки за цим винаходом як активного інгредієнта, проте вміст цієї сполуки може варіювати в межах від 4% до приблизно 70% маси одиниці композиції, залежно від конкретної лікарської форми. Кількість сполуки, присутня у композиції, забезпечує відповідне дозування. Фахівець у галузі може визначити форми композицій та препаратів за цим винаходом, яким слід віддавати перевагу.

Таблетки, пілюлі, капсули, пастилки тощо можуть містити також один або кілька перелічених нижче допоміжних компонентів: в'язучі, напри-

клад, мікрокристалічну целюлозу, аравійську камедь або желатин; наповнювачі, наприклад, крохмаль або лактозу, розпушувальні речовини, наприклад, альгінову кислоту, Примогель (Primogel), кукурудзяний крохмаль; змащувальні речовини, наприклад, стеарат магнію або Sterotex; ковзні агенти, наприклад, колоїдний діоксид кремнію; можуть бути додані також підсолоджувачі, наприклад, сахароза або сахарин, або смакоароматичні домішки, наприклад, м'ята, метилсаліцилат або цитрусний ароматизатор. Якщо дозованою одиницею є капсула, то вона може містити, на додаток до матеріалів вищезгаданих типів, рідкий носій, наприклад, поліетиленгліколь або олію. Інші дозовані одиниці можуть містити різноманітні інші матеріали, які модифікують фізичну форму дозованої одиниці, наприклад, у вигляді покриттів. Так, таблетки або пілюлі можуть мати покриття із цукру, шелаку або інших матеріалів. Сироп може містити, окрім сполуки за цим винаходом, сахарозу як підсолоджувач та певні консерванти, барвники та пігменти, а також смакоароматичні домішки. Матеріали, що застосовуються при виготовленні різноманітних композицій, мають бути фармацевтично чистими та нетоксичними у застосовуваних кількостях.

Для парентерального застосування з терапевтичною метою сполуки за цим винаходом можна вводити до складу розчинів або суспензій. Ці препарати звичайно містять щонайменше 0,1% сполуки за цим винаходом, проте вміст цієї сполуки може варіювати в межах від 0,1% до приблизно 90% маси композиції. Кількість сполуки формули I, присутня у таких композиціях, забезпечує відповідне дозування. Розчини або суспензії можуть містити також один або кілька перелічених нижче допоміжних компонентів: стерильні розріджувачі, наприклад, воду для ін'єкцій, фізіологічний сольовий розчин, нелеткі олії, поліетиленгліколи, гліцерин, пропіленгліколь або інші синтетичні розчинники; протимікробні засоби, наприклад, бензиловий спирт або метилпарабен; антиоксиданти, наприклад, аскорбінову кислоту або бісульфіт натрію; комплексоутворювальні речовини, наприклад, етилендіамінтетраоцтову кислоту; буфери, наприклад, ацетати, цитрати або фосфати, та засоби для встановлення тонічності, наприклад, хлорид натрію або декстрозу. Парентеральні препарати можна фасувати в ампули, одноразові шприци або багатодозові флакони, виконані зі скла або пластмаси. Фахівець у галузі може визначити форми композицій та препаратів, яким слід віддавати перевагу.

Сполуки за цим винаходом можна застосовувати також місцевим способом, і в таких випадках носій може включати розчин, мазеву або гелеву основу. Така основа, наприклад, може включати один або кілька перелічених нижче матеріалів: вазелін, ланолін, поліетиленгліколи, бджолиний віск, мінеральне масло, розріджувачі, наприклад, воду та спирт, емульгатори та стабілізатори. Препарати для місцевого застосування можуть містити сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль у концентраціях від приблизно 0,1% до приблизно 10% (маси на одиницю об'єму).

Сполуки формули I є засобами, що посилюють функцію (потенціаторами) метаболічних рецепторів глутамату (mGlu), зокрема, потенціаторами рецепторів mGlu2. Тобто сполуки формули I посилюють реакцію рецепторів mGlu2 на глутамат або агоніст глутамату, підсилюючи функцію рецепторів. Поведінка потенціаторів формули I стосовно до рецепторів mGlu2 ілюструє Приклад А, придатний для ідентифікації потенціаторів, корисних для здійснення цього винаходу. Так, очікується, що потенціатори за цим винаходом будуть корисними при лікуванні різноманітних неврологічних та психічних розладів, пов'язаних із глутаматною дисфункцією, згаданих у цьому документі як такі, що потребують лікування, та інших розладів, котрі, як відомо фахівцям, можуть піддаватися лікуванню такими потенціаторами.

Приклад А

Потенціювання індукованого глутаматом підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію у лінії клітин, що експресують mGlu2

Лінії клітин, що експресують людські рецептори mGlu2, одержували, як описано раніше (Desai та ін. - Desai, Burnett, Mayne, Schoepp, Mol. Pharmacol. 48, 648-657, 1995) та культивували у середовищі DMEM з 5% діалізованої сироватки плоду корови, 1mM глутаміном, 1mM піруватом натрію, 50мкг/мл Geneticin G418 та 0,2мг/мл гігроміцином В. Вирощені до злиття культури пересіювали раз на тиждень. Ці клітини позначали як клітини RGT (переносник глутамату пацюка - Rat Glutamate Transporter), і їх ко-трансфікували переносником глутамату/аспартату (GLAST). Клітини лінії RGT, що експресують рецептори mGlu2, були стабільно трансфіковані змішаним G-протеїном Сальфа15 для зміни шляху передачі сигналу до рецептора mGlu2 для спрощення вимірювання шляхом визначення вивільнення внутрішньоклітинного кальцію. Таким чином, контролювали рівень внутрішньоклітинного кальцію до та після додавання лікарських речовин із застосуванням сканера для планшетів із флуориметричною візуалізацією (FLIPR, фірми Molecular Devices). Як випробувальний буфер в усіх експериментах застосовували суміш такого складу: 10mM KCl, 138mM NaCl, 5mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 4mM NaH₂PO₄, 10mM глюкоза, 10mM HEPES, pH 7,4. Клітини, які висіювали на 96-лунковий планшет за 48 год. до експерименту у кількості 30-40 тисяч на лунку, обробляли чутливим до кальцію барвником протягом 90хв. при 25°C. Для одержання оброблювального буфера Fluo-3 (2mM у DMSO, фірма Molecular Probes) змішували з рівним об'ємом 10% розчину плуронової кислоти у DMSO та розводили до концентрації 8мкМ вищезазначеним буфером, що містив 10% сироватки плоду корови. Після обробки клітин оброблювальний буфер видаляли та замінювали випробувальним буфером, після чого додавали лікарські речовини та виконували вимірювання із застосуванням FLIPR. Одержаний сигнал, що характеризує вплив доданих сполук формули (I) та субмаксимальних концентрацій агоніста глутаматного паратопа (наприклад, 1mM глутамату) визначали як різницю між максимальною висотою піка флуоресценції та фоновою флуоресцен-

цією у кожній лунці; результат виражали у відсотках інтенсивності сигналу, одержаної при максимальній реакції на глутамат (30мкМ глутамат, типове значення приблизно 30-50 тисяч відносних одиниць флуоресценції). Потім застосовували апроксимацію одержаної кривої доза-реакція (%) методом найменших квадратів за чотирипараметровим рівнянням для визначення одержаних значень EC_{50} .

Сполуки формули I, узяті за приклади, у типових випадках викликали потенціювання рецепторів mGlu2 при значеннях EC_{50} менше ніж 12,5мМ. Більш конкретно, сполуки за прикладами 47, 65, 81, 82, 83 та 84 викликали потенціювання рецепторів mGlu2 при значеннях EC_{50} менше ніж 100нМ.

Сполуки формули I модулюють функцію рецепторів лейкотриєнів, зокрема, вони є антагоністами рецепторів лейкотриєнів. Тобто сполуки формули I протидіють функції рецепторів цистеїніл-лейкотриєнів D4 (LTD4). Цей антагонізм функції рецепторів цистеїніл-лейкотриєнів D4 (LTD4) під впливом сполук формули I ілюструє Приклад В, придатний для ідентифікування антагоністів, корисних для здійснення цього винаходу. Так, очікується, що антагоністи лейкотриєнів за цим винаходом будуть корисними при лікуванні різноманітних запальних та алергічних розладів, опосередкованих лейкотриєнами та згаданих у цьому документі як такі, що потребують лікування, та інших розладів, котрі, як відомо фахівцям, можуть піддаватися лікуванню такими антагоністами.

Приклад В

Антагонізм індукованого цистеїніл-лейкотриєном D4 (LTD4) підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію у лінії клітин, що експресують рецептор цистеїніл-лейкотриєну 1 (CysLT1)

Лінії клітин, що експресують людський рецептор CysLT1 [AV12-664 (ATCC-9595)] одержували та зберігали у середовищі DMEM з 5% діалізованої сироватки плоду корови, 1мМ глутаміном та 1мМ пірувату натрію. Вирощені до злиття культури пересіювали раз на тиждень. Рівень внутрішньоклітинного кальцію у клітинах, що експресували CysLT1, із домішкою LTD4 з попередньою обробкою або без обробки сполуками, що випробовувалися як антагоністи, визначали із застосуванням сканера для планшетів із флуориметричною візуалізацією (FLIPR, фірми Molecular Devices). Як випробувальний буфер в усіх експериментах застосовували суміш такого складу: буферований сольовий розчин за Хенком без фенолового червоного (фірма GIBCO) з домішкою 10мМ HEPES, pH7,4. Клітини, які висіювали на 96-лунковий планшет за 48год. до експерименту у кількості 20-25 тисяч на лунку, обробляли чутливим до кальцію барвником протягом 90хв. при 25°C. Для одержання оброблювального буфера Fluo-3 (2мМ у DMSO, фірма Molecular Probes) змішували з рівним об'ємом 10% розчину плуринової кислоти у DM SO та розводили до концентрації 8мкМ вищезазначеним буфером, що містив 10% сироватки плоду корови. Після обробки клітин оброблювальний буфер видаляли та замінювали випробувальним буфером, після чого додавали лікарські речовини та виконували вимірювання із застосуванням FLIPR протя-

гом кількох хвилин. Одержаний сигнал від додання 6нМ LTD4 (що забезпечує приблизно 90% максимального сигналу при 25нМ LTD4) визначали як різницю між максимальною висотою піка флуоресценції та фоновою флуоресценцією у кожній лунці; результат виражали у відсотках інтенсивності сигналу, одержаної без попередньої обробки випробовуваними сполуками. Потім застосовували апроксимацію одержаної кривої доза-ступень інгібування (%) методом найменших квадратів за чотирипараметровим рівнянням для визначення одержаних значень IC_{50} .

Сполуки формули I, узяті за приклади, у типових випадках виявляли антагонізм стосовно до рецепторів CysLT1 при значеннях IC_{50} менше за 12,5мМ. Більш конкретно, сполуки за прикладами 47, 60, 65, 81, 82, 83 та 84 викликали антагонізм до рецепторів CysLT1 при значеннях IC_{50} менше за 750нМ.

За одним варіантом здійснення, цей винахід пропонує способи лікування неврологічних та психічних розладів, пов'язаних із глутаматною дисфункцією, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості потенціатора метаболічних рецепторів глутамату типу 2.

Конкретно, цей винахід пропонує спосіб лікування неврологічних та психічних розладів, пов'язаних із глутаматною дисфункцією, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості потенціатора рецептора mGlu2 та/або антагоніста рецептора CysLT1, тобто цей винахід пропонує способи застосування ефективної кількості потенціатора рецептора mGlu2 та/або антагоніста рецептора CysLT1.

За іншим варіантом здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує спосіб лікування мігрені, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули I.

За іншим варіантом здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує спосіб лікування стану неспокою, страху або тривоги, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули I.

До розладів неспокою, страху або тривоги, яким віддається особлива перевага, належать генералізований стан неспокою, страху або тривоги, панічний розлад та обсесивно-компульсивний розлад.

За іншим варіантом здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує спосіб лікування шизофренії, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули I.

За ще одним варіантом здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує спосіб лікування епілепсії, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули I.

Оскільки сполуки формули I підсилюють нормальну фізіологічну функцію рецепторів mGlu, сполуки формули I корисні для лікування різноманітних неврологічних та психічних розладів, пов'язаних із глутаматною дисфункцією, в тому числі: гострих неврологічних та психічних розладів, таких як порушення діяльності мозку, що виникають після аорто-коронарного шунтування та трансплантацій, інсульт, ішемія головного мозку, пошкодження спинного мозку, травма голови, перинатальна гіпоксія, зупинка серця, пошкодження нейронів гіпоглікемічного походження, деменція (в тому числі спричинена СНІДом деменція), хвороба Альцгеймера, хорея Гантінгтона, аміотрофний латеральний склероз, розсіяний склероз, порушення зору, ретинопатія, розлади пізнавальної здатності, ідіопатична та спричинена лікарськими засобами хвороба Паркінсона, м'язові судороги та розлади, пов'язані з м'язовою еластичністю (в тому числі тремор), напади, епілепсія, судороги, мігрень (в тому числі пов'язаний з мігренню головний біль), нетримання сечі, стійкість до певної речовини, синдром абстиненції (в тому числі стосовно до таких речовин, як опіати, нікотин, тютюнові продукти, алкоголь, бензодіазепіни, кокаїн, заспокійливі засоби, снодійні засоби тощо), психози, шизофренія, неспокій, страх або тривога (в тому числі генералізований стан неспокою, страху або тривоги, панічний розлад та обсесивно-компульсивний розлад), розлади настрою (в тому числі депресивний синдром, маніакальний синдром, біполярні розлади), невралгія трійчастого нерва, втрата слуху, дзвін у вухах, дегенерація жовтої плями ока, блювота, набряк мозку, біль (в тому числі гострі та хронічні больові стани, сильний біль, невизначений біль, невропатичний біль та посттравматичний біль), пізня дискінезія, розлади сну (в тому числі нарколепсія), розлад дефіциту уваги з гіперактивністю та розлад поведінки.

На цей час четверта редакція Діагностичного та статистичного довідника з психічних розладів (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), пропонує діагностичні ознаки для ідентифікування багатьох із розладів, описаних у цій заявці. Фахівцям відомо, що існують альтернативні номенклатури, нозології та системи класифікації для неврологічних та психічних розладів, описаних у цій заявці, і що такі системи можуть з'явитися як наслідок розвитку наукової медицини.

Сполуки формули I посилюють реакцію рецепторів mGlu зокрема, реакцію рецептора mGlu2 на глутамат та агоністи глутамату. Такі агоністи легко розпізнаються, і деякі з них відомі у галузі (дивись Шепп та ін. - Schoepp D.D., Jane D.E., Monn J.A., *Neuropharmacology* 38: 1431-1476, (1999)).

Таким чином, згідно з більш конкретним варіантом здійснення, мається на увазі, що цей винахід поширюється на спосіб потенціювання дії агоніста рецептора глутамату на рецептори mGlu групи II, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого потенціювання, ефективної кількості потенціатора рецептора mGlu2, зокрема, сполуки формули I, у комбінації з потенційованою

кількістю агоніста рецептора mGlu. Така комбінація може бути доцільною, оскільки вона здатна підвищити активність та селективність агоніста mGlu.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "пацієнт" означає теплокровну живу істоту, наприклад, ссавця, яка уражена одним або кількома неврологічними та психічними розладами, пов'язаними із глутаматною дисфункцією. Мається на увазі, що прикладами живих істот, які охоплюються обсягом цього терміну, є морські свинки, собаки, коти, пацюки, миші, коні, велика рогата худоба, вівці та люди. Мається на увазі також, що цей винахід стосується конкретно потенціювання метаботропних рецепторів глутамату у ссавців.

Тож зрозуміло, що фахівець у галузі може впливати на неврологічні та психічні розлади шляхом лікування пацієнта, ураженого на даний час такими розладами, або шляхом профілактичного впливу на пацієнта, ураженого на даний час такими розладами, ефективною кількістю сполуки формули I. Таким чином, мається на увазі, що терміни "лікування" та "лікувальний" стосуються усіх процесів, при яких має місце уповільнення, переривання, затримання, регулювання або припинення розвитку неврологічних та психічних розладів, описаних у цьому документі, але не обов'язково означають повне усунення усіх симптомів розладу, а також охоплюють профілактику таких неврологічних та психічних розладів.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "ефективна кількість" сполуки формули I означає кількість, тобто дозу, ефективну стосовно до лікування неврологічних та психічних розладів, описаних у цьому документі.

Лікар-куратор, будучи фахівцем, може без утрудненн визначити ефективну кількість, застосовуючи звичайні методики та спостерігаючи результати, одержані за аналогічних обставин. При визначенні ефективної кількості (доз) сполуки формули I лікар-куратор враховує численні фактори, в тому числі (але не тільки) комплексне вживання агоніста mGlu у разі його застосування; вид ссавця; його розміри, вік та загальний стан здоров'я; конкретний розлад; ступінь розвитку або тяжкість цього розладу; індивідуальну реакцію пацієнта; спосіб введення; характеристики біодоступності застосовуваного препарату; обраний режим дозування; застосування інших супутніх лікувальних засобів; та інші релевантні обставини.

Очікується, що ефективна кількість сполуки формули I варіює в межах від приблизно 0,01мг/кг маси тіла на добу (мг/кг×добу) до приблизно 100мг/кг×добу). Кількості, яким віддається перевага, може визначити фахівець у галузі.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "потенційована кількість" означає кількість агоніста mGlu, тобто дозу агоніста, ефективну стосовно до лікування неврологічних та психічних розладів, описаних у цьому документі, за умови її введення в організм в комбінації з ефективною кількістю сполуки формули I. Очікується, що потенційована кількість буде меншою від кількості, необхідної для досягнення того самого ефекту у випадку введення

ня агоніста mGlu у відсутності ефективної кількості сполуки формули I.

Лікар-куратор, будучи фахівцем, може без утруднень визначити потенційовану кількість, застосовуючи звичайні методики та спостерігаючи результати, одержані за аналогічних обставин. При визначенні ефективної кількості (дозы) агоніста, що має бути застосована у комбінації зі сполукою формули I, лікар-куратор враховує численні фактори, в тому числі (але не тільки) обраний для застосування агоніст mGlu, в тому числі його ефективність та селективність; сполуку формули I, обрану для комплексного застосування; вид ссавця; його розміри, вік та загальний стан здоров'я; конкретний розлад; ступінь розвитку або тяжкість цього розладу; індивідуальну реакцію пацієнта; спосіб введення; характеристики біодоступності застосовуваного препарату; обраний режим дозування; застосування інших супутніх лікувальних засобів; та інші релевантні обставини.

Очікується, що потенційована кількість агоніста mGlu, яка має бути введена у комбінації з ефективною кількістю сполуки формули I, варіює в межах від приблизно 0,1мг/кг маси тіла на добу (мг/кг×добу) до приблизно 100 мг/кг×добу) та є меншою від кількості, необхідної для досягнення того самого ефекту у випадку введення за відсутності ефективної кількості сполуки формули I. Кількості, комплексно застосовуваного агоніста mGlu, яким віддається перевага, може визначити фахівець у галузі.

Серед неврологічних та психічних розладів, пов'язаних із глутаматною дисфункцією, які лікують за цим винаходом, віддається особлива перевага лікуванню мігрені, станів неспокою, страху або тривоги, шизофренії та епілепсії. До розладів неспокою, страху або тривоги, яким віддається особлива перевага, належать генералізований стан неспокою, страху або тривоги, панічний розлад та обсесивно-компульсивний розлад.

Таким чином, за варіантом здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує спосіб лікування мігрені, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули I або фармацевтичних композицій, що містять таку сполуку.

Згідно з одним із наявних діагностичних довідників, а саме, Dorland's Medical Dictionary (23rd Ed., 1982, W.B. Saunders Company, Philadelphia, PA), мігрень визначається як комплексний симптом періодичних головних болів, як правило, тимчасових та односторонніх, часто у поєднанні з дратівливістю, нудотою, блюванням, запорами або діареєю та світлобоязню. У значенні, вживаному в цьому документі, термін "мігрень" охоплює такі періодичні головні болі, як тимчасові, так і односторонні, поєднані з ними дратівливість, нудоту, блювання, запори або діарею та світлобоязнь, а також інші поєднані симптоми. Фахівцям відомо, що існують альтернативні номенклатури, нозології та системи класифікації для неврологічних та психічних розладів, в тому числі мігрені, і що такі системи можуть з'явитися як наслідок розвитку наукової медицини.

За іншим варіантом здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує спосіб лікування неспокою, страху або тривоги, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули I або фармацевтичних композицій, що містять таку сполуку.

На цей час, четверта редакція Діагностичного та статистичного довідника з психічних розладів (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), пропонує діагностичні ознаки для станів неспокою, страху або тривоги та розладів, пов'язаних із такими станами. До них належать: панічний стан з агорафобією або без неї, агорафобія без панічного стану в анамнезі, специфічні фобії, соціальна фобія, обсесивно-компульсивний розлад, посттравматичний стресовий стан, гострий стресовий стан, генералізований стан неспокою, страху або тривоги, стан неспокою, страху або тривоги, спричинений загальним станом здоров'я, стан неспокою, страху або тривоги, викликаний впливом різноманітних речовин та стан неспокою, страху або тривоги, не охарактеризований інакше. У значенні, вживаному в цьому документі, термін "непокої, страх або тривога" охоплює лікування згаданих станів неспокою, страху або тривоги та пов'язаних із ними розладів, описаних у DSM-IV. Фахівцям відомо, що існують альтернативні номенклатури, нозології та системи класифікації для неврологічних та психічних розладів, і зокрема неспокою, страху або тривоги, і що такі системи можуть з'явитися як наслідок розвитку наукової медицини. Таким чином, мається на увазі, що термін "непокої, страх або тривога" охоплює аналогічні розлади, описані в інших джерелах із діагностики.

Відомі численні доклінічні лабораторні тваринні моделі мігрені та станів неспокою, страху або тривоги. Однією із загальноживаних моделей мігрені є модель дуральної транссудації, описана Фебусом та ін. (Phebus et al., Life Sci., 61(21), 2117-2126 (1997)), яку можна застосувати для оцінювання сполук за цим винаходом.

Приклад С

Тваринна модель дуральної транссудації протеїнів плазми (PPE)

Самців пацюків лінії Male Harlan Sprague-Dawley (маса тіла 250-350г) анестезували пентобарбіталом натрію (65мг/кг, внутрішньоочеревинно) та вміщували у стереотаксичну рамку (фірма David Kopf Instruments) із планкою різача, встановленою на відмітці -2,5мм. Після сагітального розрізу шкіри голови вздовж середньої лінії у черепі просвердлювали дві пари наскрізних двосторонніх отворів (3,2мм позаду тімені, 1,8мм та 3,8мм убік, усі координати відносно тімені). Через отвори в обидві півкулі мозку вводили на глибину 9,2мм пари подразнювальних електродів із нержавіючої сталі, ізольованих по всій довжині, окрім кінців (фірма Rhodes Medical Systems, Inc.).

Виділяли стегнову вену та вводили внутрішньовенно (i.v.) дозу випробовуваної сполуки в дозувальному об'ємі 1мл/кг. Приблизно через 8хв. після внутрішньовенної ін'єкції вводили (також

внутрішньовенно) дозу 20мг/кг ізотіоціанату флуоресцеїну-біачого сироваткового альбуміну (FITC-BSA). FITC-BSA виконує роль маркера транссудації протеїну. Точно через 10хв. після ін'єкції випробовуваної сполуки гангліїв лівого трійчастого нерва подразнювали протягом 5хв. при силі струму 1,0мА (5Гц, тривалість імпульсу 5мс), застосовуючи стимулятор S48 (фірми Grass Instrument) із пристроєм фотоелектричної ізоляції PSIU6 (фірми Grass-Telefactor).

За альтернативним способом, пацюкам, які були позбавлені корму протягом ночі, вводили перорально випробовувану сполуку шляхом згодовування при об'ємі дозування 2мл/кг. Приблизно через 50хв. тварин анестезували та вміщували у стереотаксичну рамку, як описано вище. Точно через 58хв. після перорального введення дози випробовуваної сполуки тваринам вводили дозу FITC-BSA (20мг/кг, i.v.). Точно через 1год. після перорального введення тварин подразнювали, як описано вище.

Через 5хв. після подразнення тварин умертвляли шляхом знекровлювання 40мл сольового розчину. Видаляли верхівку черепа для полегшення збирання дуральних мембран. Зразки мембран відбирали з обох півкуль, ополіскували водою та розправляли на предметних стеклах для мікроскопії. Після висушування тканини покривали покривними стеклами із застосуванням суміші гліцерину (70%) із водою.

Для кількісного визначення FITC-BSA у кожній пробі застосовували флуоресцентний мікроскоп (фірми Zeiss), обладнаний дифракційним монохроматором та спектрофотометром. Застосовували довжину хвилі збудження приблизно 490нм та визначали інтенсивність випромінювання на довжині хвилі 535нм. Мікроскоп був обладнаний столиком із механічним пристроєм для сканування та з'єднаний із персональним комп'ютером. Така конструкція полегшувала переміщення столика, керованого комп'ютером, та вимірювання флуоресценції у 25 точках (крок сканування 500мкм) для кожної проби дурального препарату. Середнє значення та стандартне відхилення результатів вимірювань визначали за допомогою комп'ютера.

Транссудація під впливом електричного подразнення ганглія трійчастого нерва є іпсилатеральним ефектом (тобто має місце на тій самій стороні дуральної оболонки, на якій подразнювався ганглії трійчастого нерва). Це дозволяє застосовувати другу (неподразнену) половину дуральної оболонки як контроль. Обчислювали відношення кількості трансудату у дуральній оболонці на подразненому боці до аналогічного показника для неподразненого боку. У порівнянні з контрольними тваринами, які одержували тільки фізіологічний сольовий розчин, таке відношення становить приблизно 2,0. Навпаки, при застосуванні сполук, які ефективно запобігають транссудації у дуральній оболонці на подразненому боці, згадане відношення має становити приблизно 1,0.

Сполуки за Прикладами 60, 65, 83 та 84 впливають на транссудацію у дуральній оболонці зі

значеннями ID_{100} щонайбільше 0,1мг/кг при пероральному застосуванні.

Модель реакції здригання, посиленої переляком, широко застосовується як модель стану неспокою, страху або тривоги та може бути використана для оцінювання сполук за цим винаходом (Девіс - Davis, Psychopharmacol., 62, 1 (1979); Davis, Behav. Neurosci., 100, 814 (1986); Davis, Tr. Pharmacol. Sci., 13, 35 (1992).

Приклад D

Посилена переляком реакція здригання

Самців пацюків лінії Sprague-Dawley з масою тіла 325-400г одержували від фірми Harlan Sprague-Dawley, Inc. (Cumberland, IN) та витримували перед дослідженням протягом тижня для акліматизації. Пацюків тримали поодиночі при вільному доступі до корму та води у приміщенні віварію при 12-годинних почергових періодах освітлення та темряви (освітлення в період від 6.00 до 18.00). Випробовувані сполуки формули I готували у формі суспензії у суміші 5% етанолу, 0,5% карбоксиметилцелюлози (СМЦ), 0,5% Tween 80 та 99% води.

25-2-аміно-2-(18,28-2-карбоксициклопропан-1-іл)-3-(ксант-9-іл)-пропіонову кислоту готували у стерильній воді. Контрольні тварини одержували відповідний носій.

Дослідження посиленої переляком реакції здригання виконували протягом трьох послідовних днів. Усі три дні починали з 5-хвилинного періоду адаптації. У перший день (базовий рівень реакції) тварину після періоду адаптації піддавали дії 30 імпульсів шуму акустичної частоти інтенсивністю 120дБ. Для розподілу тварин по групах за аналогічним рівнем реакції перед початком тренування використовували показник середньої амплітуди здригання (V_{max}). Наступного дня (день 2) виконували тренування тварин. Кожна тварина одержувала подразнення струмом 0,5мА протягом 500мс після 5-секундної дії світла, яка продовжувалася на протязі подразнення. Подразнення світлом та струмом повторювали 10 разів. Третього дня виконували дослідження з введенням лікарських речовин перед випробуванням. Через 24год. після тренування виконували серії випробувань здригання. На початку серії давали 10 акустичних імпульсів (120дБ) без комбінації зі світлом для ініціювання здригання. Потім виконували у випадковій послідовності 10 подразнень тільки шумом та 20 подразнень шумом із попереднім подразненням світлом. Виключаючи 10 перших подразнень, визначали для кожної тварини середню амплітуду здригання для кожного типу подразнення. Одержані дані виражали як різницю між значеннями для комбінованого подразнення (світло + шум) та для подразнення тільки шумом. Значення різниці амплітуди здригання аналізували із застосуванням статистичного програмного забезпечення JMP, використовуючи односторонній метод Anova (аналіз дисперсії, t-тест). Відмінності між групами вважали значущими при $p < 0,05$.

За іншим варіантом здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує спосіб лікування епілепсії, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефектив-

ної кількості сполуки формули I або фармацевтичних композицій, що містять таку сполуку.

На цей час відомо декілька типів та підтипів нападів, пов'язаних з епілепсією, в тому числі ідіопатичний, симптоматичний та криптогенний. Ці епілептичні напади можуть бути фокальними (частковими) або генералізованими. Вони можуть бути також простими або ускладненими. Епілепсія описана в фаховій літературі, наприклад, у посібнику «Епілепсія» (Epilepsy: A comprehensive textbook. Ed. by Jerome Engel, Jr. та Timothy A. Pedley. (Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997). На цей час Діагностичні ознаки, в тому числі епілепсії та споріднених розладів, подано у Міжнародному класифікаторі захворювань (International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9)). До них належать: генералізована неконвульсивна епілепсія, генералізована конвульсивна епілепсія, малий епілептичний стан (*petit mal status epilepticus*), великий епілептичний стан (*grand mal status epilepticus*), часткова епілепсія з порушенням свідомості, часткова епілепсія без порушення свідомості, спазми немовлят, часткова безперервна епілепсія (*epilepsy partialis continua*), інші форми епілепсії, неспецифічна епілепсія, NOS. У значенні, вживаному в цьому документі, термін "епілепсія" охоплює усі ці типи та підтипи. Фахівцям відомо, що існують альтернативні номенклатури, нозології та системи класифікації для неврологічних та психічних розладів, в тому числі епілепсія, і що такі системи можуть з'явитися як наслідок розвитку наукової медицини.

Як модель епілептичних нападів широко застосовуються різні моделі нападів, індукованих електрошоком.

Приклад Е

Індуковані електрошоком напади

Застосування до мишей електричного подразнення з використанням рогіркових електродів може спричинити напади тонічних судом м'язів-екстензорів задніх кінцівок. Блокування тонічних судом екстензорів, викликаних електрошоком, розглядається як позитивна ознака для лікарських засобів, які блокують поширення судом та можуть бути ефективними засобами профілактики різноманітних судомних нападів у людей, в тому числі епілептичних нападів.

Групам мишей (по 5-10 тварин у кожній групі) вводили носій або дозу випробовуваної сполуки. Через 30хв. тварин піддавали електрошоку (10мА, тривалість імпульсу 0,2с) із застосуванням черезрогіркових електродів. Реєстрували кількість мишей у кожній групі, які зазнавали нападів судом екстензорів. Результати виражали як відсоток мишей, захищених від нападів.

Цей винахід додатково ілюстровано поданими нижче прикладами та описами підготовчих синтезів. Ці приклади та підготовчі синтези мають лише ілюстративний характер і жодним чином не обмежують обсяг винаходу.

Назви хімічних сполук, застосовувані у прикладах та описах підготовчих синтезів, ґрунтуються на одній або кількох стандартних системах номенклатури. У випадках, коли назви ґрунтуються на

двох або кількох системах, їх технічне значення зрозуміло для фахівця у галузі.

Терміни, застосовувані у прикладах та описах підготовчих синтезів, вживаються у їхніх звичайних значеннях, якщо не зазначено інше. Наприклад, "°C" означає градуси стоградусної шкали (градуси за Цельсієм); «н.» означає «нормальний» або нормальність; "М" означає «молярний» або молярність; «моль» означає моль або молі; «ммоль» означає мілімоль або мілімолі; «мкмоль» означає мікромоль або мікромолі; «кг» означає кілограм або кілограми; «г» означає грам або грами; «мкг» означає мікрограм або мікрограми; «мг» означає міліграм або міліграми; «мкл» означає мікролітр або мікролітри; «мл» означає літр або літри; «т.кип.» означає температуру кипіння; «т.пл.» означає температуру плавлення; «розсіл» означає насичений водний розчин хлориду натрію; «год» означає годину або години; «хв» означає хвилину або хвилини; «МС» ("MS") означає мас-спектрометрію; «ЯМР» означає спектроскопію ядерного магнітного резонансу; "TFA" означає трифтороцтову кислоту; "CH₂Cl₂" або "DCM" означає дихлорметан; "DCE" означає дихлоретан; "MeOH" означає метанол; "NH₄OH" означає концентрований водний розчин аміаку; "HCl" означає хлороводень; "MTBE" означає трет-бутилетилловий простий ефір; "DSC" означає диференціальну сканувальну калориметрію; "DME" означає модифіковане середовище за Дюльбекко. Хімічні зсуви подані в одиницях δ, ЯМР-спектри одержані у CDCl₃, якщо не вказано інше.

Підготовчий синтез 1

Синтез 2-фтор-3-метоксифенолу

Суміш 2-фторанізолю (1,8мл, 15,85ммоль), пентаметилдіетилентриаміну (3,6мл, 17,45ммоль) та тетрагідрофурану (10мл) перемішують при -78°C. Додають краплями 2,5М розчин н-бутиллітію у гексані (7мл, 17,45ммоль), і одержаний розчин перемішують 2год. при -78°C. Додають триметилборат (2мл, 17,45ммоль), і одержану реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують 1год. Додають оцтову кислоту (1,4мл, 23,8ммоль), а потім 30% водний розчин пероксиду водню (1,8мл, 17,45ммоль), і одержану суміш інтенсивно перемішують 18год. при кімнатній температурі. Одержану реакційну суміш розводять водою та екстрагують етилацетатом (3×50мл). Об'єднані екстракти сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують до об'єму приблизно 10мл. Одержану суміш очищають хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від чистого гексану до суміші 8:1 гексан:етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,65г, 73%) у вигляді безбарвного масла. MS ES 141 M-1.

Підготовчий синтез 2

Синтез 1-(3-фтор-2,4-дигідроксифеніл)етанону

Розчин 2-фтор-3-метоксифенолу (0,5г, 3,53ммоль) у дихлорметані перемішують при -78°C. Додають повільно 1М розчин триброміду бору у дихлорметані (3,9мл, 3,9ммоль), та перемішують одержану суміш 10хв. на холоді, потім нагрівають до 0°C та перемішують 1год. Одержану реакційну суміш гасять льодом та перемішують

при кімнатній температурі протягом ночі. Одержаний продукт екстрагують етилацетатом (2×50мл), сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують. Одержаний залишок об'єднують із комплексом трифториду бору з діетиловим ефіром (1,3мл, 10,3ммоль) та оцтовою кислотою (0,2мл, 3,28ммоль) та нагрівають зі зворотним холодильником 8год. Одержану суміш охолоджують до кімнатної температури, розводять водою (50мл) та екстрагують етилацетатом (3×50мл). Об'єднані екстракти сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують до приблизно 10мл об'єму. Одержану суміш розводять гексаном (50мл), охолоджують до 0°C та фільтрують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (310мг, 58%) у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. MS ES 171 M+I.

Підготовчий синтез 3

Синтез 1-(3-хлор-2,4-дигідроксифеніл)етанону
Розчин 2,4-дигідроксіацетофенону (6г, 39,4ммоль), водний 1М розчин гідроксиду натрію (41,4мл, 41,4ммоль) та воду (200мл) перемішують при кімнатній температурі. Додають водний 1,6М розчин гіпохлориту натрію (32мл) протягом 1год. Одержаний темно-коричневий розчин перемішують 18год. при кімнатній температурі. Доводять рН одержаної реакційної суміші до 2-3, додаючи концентрований водний розчин хлористоводневої кислоти. Одержану суспензію фільтрують та промивають водою (4×100мл). Відфільтровану тверду речовину сушать у вакуумі при 45°C протягом 2,5 діб, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,8г, 65%) у вигляді коричневої твердої речовини. LCMS 1 187 M+.

Підготовчий синтез 4

Синтез 1-(3-хлор-2,4-дигідроксифеніл)-пропан-1-ону

Вказану в заголовку сполуку одержують за методикою, подібною до методики одержання 1-(3-хлор-2,4-дигідроксифеніл)етанону (Підготовчий синтез 3), застосовуючи 2,4-дигідроксипропіофенон, і одержують 4,5г (37%) злегка забарвленої твердої речовини. LCMS 1 201 M+.

Підготовчий синтез 5

Синтез (4-бром-бензилокси)-триізопропіл-силану

Перемішують суміш 4-бромбензилового спирту (50г, 267,3ммоль), DBU (48мл, 320,8ммоль) та дихлорметану (600мл) на льодо-водяній бані. Додають триізопропілсилілхлорид (63мл, 294ммоль) протягом 10хв. через завантажувальну лійку, та перемішують одержану реакційну суміш протягом 20год. при кімнатній температурі. Промивають суміш водою (2×600мл), сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують та концентрують. Очищають залишок хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю гексан:етилацетат (9:1), і одержують вказану в заголовку сполуку (91,5г, 99%) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,47-7,50 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 2H), 4,81 (s, 1,11-1,24 (m, 21H).

Підготовчий синтез 6

Синтез (3-бром-бензилокси)-триізопропіл-силану

Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 5, застосовуючи 3-бромбензиловий спирт, і одержують безбарвне масло, 100%. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,54 (s, 1H), 7,20-7,42 (m, 3H), 4,84 (s, 2H), 0,99-1,27 (m, 21H).

Підготовчий синтез 7

Синтез 3-[гідрокси-(4-триізопропілсиланілоксиметил-феніл)-метил]-бензонітрилу

Перемішують розчин (4-бром-бензилокси)-триізопропіл-силану (72г, 209,7ммоль) у тетрагідрофурані (500мл) при -78°C. Додають 1,6М розчин я-бутиллітію у гексані (143мл) протягом 10хв. Після завершення додання, дозволяють одержаній реакційній суміші досягти температури -20°C та перемішують протягом 5хв. Охолоджують реакційну суміш до -78°C. У іншій колбі перемішують розчин 3-ціанобензальдегіду (25г, 190,6ммоль) та тетрагідрофурану (250мл) при -78°C. Додають розчин літійвмісного аніону до розчину альдегіду через широку канюлю з такою швидкістю, щоб температура у масі альдегіду не піднімалася вище за -50°C. Після завершення додання перемішують одержану реакційну суміш 18год. при кімнатній температурі. Розводять реакційну суміш водним насиченим розчином хлориду амонію (500мл) та етилацетатом (200мл). Розділяють шари, та екстрагують водний шар етилацетатом (3×100мл). Об'єднують органічні шари, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують та концентрують. Очищають залишок хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від чистого гексану до суміші 9:1 гексан:етилацетат, і одержують вказану в заголовку сполуку (56,1г, 75%) у вигляді безбарвного масла. LCMS (m/z) 396 M+1.

Підготовчий синтез 8

Синтез 3-[(тетрагідро-піран-2-ілокси)-(4-триізопропілсиланілоксиметил-феніл)-метил]-бензонітрилу

Перемішують суміш 3-[гідрокси-(4-триізопропілсиланілоксиметил-феніл)-метил]-бензонітрилу (12г, 30,3ммоль), 3,4-дигідро-2H-пірану (3,6мл, 39,4ммоль) та дихлорметану (250мл) при кімнатній температурі. Додають п-толуолсульфонат піридинію (0,8г, 3,03ммоль), та перемішують одержану суміш 18год. при кімнатній температурі. Розводять реакційну суміш насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (100мл), та розділяють шари. Екстрагований водний шар промивають дихлорметаном (2×50мл), об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують. Очищають залишок хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від чистого гексану до суміші 8:2 гексан:етилацетат, і одержують вказану в заголовку сполуку (14,6г, 100%) у вигляді безбарвного масла. LCMS (m/z) 478 M-1.

Наведені нижче сполуки одержують практично за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 8.

Підг. синт. №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані
9	3-[(тетрагідропіран-2-ілокси)-(3-триізопропіл-силанілокси-метилфеніл)-метил]-бензонітрил		^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,76 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,26-7,48 (m, 5H), 5,89 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 2,29 (bs, 1H), 1,03-1,21 (m, 21H)
10	4-[(тетрагідропіран-2-ілокси)-(4-триізопропіл-силанілокси-метилфеніл)-метил]-бензонітрил		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,79-7,84 (m, 2H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,29-7,40 (m, 4H), 5,88 (d, 1H), 4,78 (d, 2H), 4,59-4,60 (m, 1H), 3,64-3,74 (m, 1H), 3,39-3,49 (m, 1H), 1,40-1,89 (m, 6H), 0,96-1,23 (m, 21H)

Підготовчий синтез 11

Синтез 3-[(4-гідроксиметилфеніл)-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]-бензонітрилу

Додають 1М розчин фториду тетрабутиламонію у тетрагідрофурані (37мл, 37ммоль) до розчину 3-[(тетрагідропіран-2-ілокси)-(4-триізопропіл-силанілоксиметилфеніл)метил]бензонітрилу (14,6г, 30,4ммоль) у тетрагідрофурані (50мл), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 2год. Концентрують реакційну суміш, розводять водою (200мл), та екстрагують етилацетатом

(2×100мл). Об'єднують екстракти, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують. Очищують залишок хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від 9:1 гексан:етилацетат до 1:1 гексан:етилацетат, і одержують вказану в заголовку сполуку (8,0г, 82%), у вигляді безбарвного густого масла. LCMS (m/z) 323 M+1.

Наведені нижче сполуки одержують практично за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 11.

Підг. синт. №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані
12	3-[(3-гідроксиметилфеніл)-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрил		LCMS 322 M-1
13	4-[(4-гідроксиметилфеніл)-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрил		LCMS 322 M-1

Підготовчий синтез 14

Синтез 3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрилу

Перемішують суміш 1-(2,4-дигідрокси-3-пропілфеніл)етанону (1,75г, 9ммоль), 3-[(4-гідроксиметилфеніл)-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]-бензонітрилу (2,9г, 9ммоль), толуолу (10мл) та дихлорметану (10мл) при -20°C . Додають 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (4,5г, 18ммоль), а потім трибутилфосфін (4,5мл,

18ммоль), та залишають одержаний жовтий розчин при перемішуванні при кімнатній температурі протягом ночі. Концентрують одержану густу реакційну суміш та розводять діетиловим ефіром (50мл). Охолоджують суспензію до 0°C при перемішуванні, протягом 30хв. Фільтрують реакційну суміш, концентрують та очищують хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю (1:1) гексан:(5:4:1 гексан:дихлорметан:етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3г, 67%),

у вигляді оранжевого густого масла. LCMS (m/z) 498 M-1.

Наведені нижче сполуки одержують практично за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 14.

Підг. синт. №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані
15	3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеніл-сульфанілметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрил		LCMS (m/z) 514 M-1
16	3-[[4-(3-гідрокси-2-метил-4-пропіоніл-феноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрил		LCMS (m/z) m-THP 400
17	3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-ізопропіл-феноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрил		LCMS 498 M-1
18	3-[[4-(4-ацетил-2-фтор-3-гідрокси-феноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрил		LC/MS 474 M-1
19	3-[[4-(4-ацетил-2-хлор-3-гідрокси-феноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрил		LCMS 490 M-1
20	3-[[4-(2-хлор-3-гідрокси-4-пропіоніл-феноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрил		LCMS 504 M-1
21	3-[[3-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропіл-феноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрил		LCMS 498 M-1
22	3-[[3-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метил-феноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрил		LCMS 470 M-1

23	3-[[3-(3-гідрокси-2-метил-4-пропіоніл-феноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрил		LCMS 484 M-1
24	3-[[3-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропіл-феноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрил		LCMS 498 M-1
25	3-[[3-(4-ацетил-2-хлор-3-гідрокси-феноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрил		^1H ЯМР (CDCl_3) δ 13,20 (s, 1H), 7,30-7,70 (m, 9H), 6,55 (d, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,65-4,69 (m, 1H), 3,80-3,85 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,50-1,80 (m, 6H)
26	4-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрил		LCMS 498 M-1
27	3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-трифторметил-феноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрил		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,43-1,85 (m, 6H), 2,63 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 5,34 (d, 2H), 5,87 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,39-7,59 (m, 5H), 7,73 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 8,19 (m, 1H), 13,77 (s, 1H)
28	3-[[4-(4-ацетил-2-етил-3-гідрокси-феноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрил		Мас-спектрометрія з електророзпилюванням негативних іонів m/z (відносна інтенсивність) 484 (100)

29	3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-тіофен-3-іл-феноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрил		LCMS 538 M-1
30	3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-тіофен-2-іл-феноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрил		LCMS 538 M-1
31	3-[[4-(5-ацетил-4'-фтор-6-гідрокси-біфеніл-2-ілоксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрил		LCMS 550 M-1
32	3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-піридин-2-іл-феноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрил		LCMS 533 M-1

Підготовчий синтез 33

Синтез 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]гідроксиметил]бензонітрилу

Перемішують суміш 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрилу (13,4г, 26,88ммоль), моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (5,1г, 26,88ммоль), метанолу (100мл), дихлорметану (50мл) та етилацетату (50мл) при кімнатній температурі протягом 1год. Концентрують реакційну суміш, розво-

дять етилацетатом (150мл) та промивають водою (2×100мл). Сушать органічну фазу над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують. Розводять залишок сумішшю 5:1 гексан:дихлорметан (50мл), охолоджують до 0°C та фільтрують. Збирають другу та третю порції кристалізатору, і одержують вказану в заголовку сполуку (10,3г, 93%) у вигляді білої твердої речовини. LCMS 416 M+1.

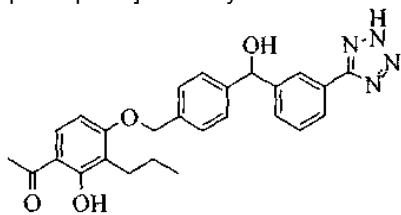
Наведені нижче сполуки одержують практично за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 33.

Підг. синт. №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані
34	3-[[4-(2-хлор-3-гідрокси-4-пропіоніл-феноксиметил)феніл]-гідроксиметил]-бензонітрил		LCMS 420 M-1
35	3-[[4-(4-ацетил-2-хлор-3-гідрокси-феноксиметил)феніл]-гідроксиметил]-бензонітрил		LCMS 406 M-1

36	3-[[3-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метил-феноксиметил)феніл]-гідроксиметил]-бензонітрил		LCMS 388 M+1
37	3-{гідрокси-[3-(3-гідрокси-2-метил-4-пропіоніл-феноксиметил)феніл]-метил}бензонітрил		LCMS 400 M-1
38	3-[[3-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)-феніл]гідроксиметил]-бензонітрил		LCMS 414 M-1
39	3-[[3-(4-ацетил-2-хлор-3-гідрокси-феноксиметил)феніл]-гідроксиметил]-бензонітрил		LCMS 406 M-1
40	4-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)-феніл]гідроксиметил]-бензонітрил		LCMS 416 M+1
41	3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-трифторметил-феноксиметил)феніл]-гідроксиметил]-бензонітрил		LC-MS (m/e): 440 (M-1)

Приклад 1

Синтез 1-[2-гідрокси-4-(4-{гідрокси-[3-(2Н-тетразол-5-іл)феніл]-метил}-бензилокси)-3-пропілфеніл]-етанону



Витримують суміш 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)-феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрилу (3,0г, 6ммоль), броміду цинку(II) (4,1г, 18ммоль), азиду натрію (2,34г, 36ммоль), води (20мл) та ізопропілового спирту

(20мл) при інтенсивному кипінні зі зворотним холодильником протягом 18год. Охолоджують та розводять реакційну суміш водою (100мл) та доводять рН до 2, додаючи 1М розчин хлористоводневої кислоти. Екстрагують одержаний продукт етилацетатом (2×150мл), об'єднують екстракти та промивають водою (100мл), розсоллом (100мл), сушать над сульфатом магнію, фільтрують, та концентрують. Розмішують залишок у метанолі (50мл), додають моногідрат п-толуолсульфонові кислоти (4г, 21ммоль) та перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Концентрують суміш та розводять водою (100мл). Екстрагують одержаний продукт етилацетатом (2×100мл). Промивають об'єднані екстракти водою (2×100мл), розсоллом (100мл), сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують.

Очищають одержаний залишок хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом суміш 1:1 гексан:етилацетат - суміш 1:1 етилацетат:ацетон - ацетон, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,6г, 95%) у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,86 (s, 1H), 8,12

(s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,39-7,55 (m, 6H), 6,72 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,57-2,60 (m, 2H), 1,44-1,52 (m, 2H), 0,87 (t, 3H). LCMS (m/z) 457 M-1.

Наведені нижче сполуки одержують практично за методикою, описану в Прикладі 1.

Прикл. №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані
2	1-[2-гідрокси-4-(4-{гідрокси-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-метил}-бензил-сульфаніл)-3-пропілфеніл]-етанон		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,83 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,40 (s, 4H), 6,97 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,60 (m, 5H), 1,45 (m, 2H), 0,88 (m, 3H). LCMS (m/z) 473 M-1
3	1-[2-гідрокси-4-(4-{гідрокси-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-метил}-фенілметан-сульфоніл)-3-пропілфеніл]-етанон		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,80 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,88-7,89 (m, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,68-2,75 (m, 5H), 1,40-1,50 (m, 2H), 0,83-0,91 (m, 3H). LCMS (m/z) 505 M-1
4	1-[2-гідрокси-4-(4-{гідрокси-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-метил}-бензилокси)-3-метилфеніл]-пропан-1-он		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,90 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,81-7,90 (m, 2H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,41-7,49 (m, 4H), 6,72 (d, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,04 (q, 2H), 0,88 (t, 3H). LCMS 443 M-1

5	1-[2-гідрокси-4-(4-{гідрокси-[3-(1 <i>H</i> -тетразол-5-іл)феніл]-метил}-бензилокси)-3-ізопропілфеніл]-етанон		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,06 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,41-7,49 (m, 4H), 6,71 (d, 1H), 6,14-6,15 (m, 1H), 5,84-5,85 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,52-3,59 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,24 (d, 6H). LCMS 457 M-1
6	1-[3-фтор-2-гідрокси-4-(4-{гідрокси-[3-(1 <i>H</i> -тетразол-5-іл)феніл]-метил}-бензилокси)-феніл]-етанон		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,34 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,69-7,75 (2H), 7,39-7,58 (m, 5H), 6,85-6,91 (m, 1H), 6,15-6,19 (m, 1H), 5,77-5,85 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,60 (s, 3H). LCMS 433 M-1
7	1-[3-хлор-2-гідрокси-4-(4-{гідрокси-[3-(1 <i>H</i> -тетразол-5-іл)феніл]-метил}-бензилокси)-феніл]-етанон		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,14 (s, 1H), 7,75-7,95 (m, 2H), 7,69-7,75 (m, 2H), 7,42-7,56 (m, 5H), 6,90 (d, 1H), 6,17-6,19 (m, 1H), 5,80-5,82 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,62 (s, 3H). LCMS 449 M-1
8	1-[2-гідрокси-4-(3-{гідрокси-[3-(2 <i>H</i> -тетразол-5-іл)феніл]-метил}-бензилокси)-3-пропілфеніл]-етанон		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,84 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,87-7,91 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,51-7,59 (m, 3H), 7,30-7,45 (m, 3H), 6,72 (d, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,56-2,59 (m, 5H), 1,39-1,47 (m, 2H), 0,81 (t, 3H). LCMS 457 M-1

9	1-[2-гідрокси-4-(4-{гідрокси-[4-(2 <i>H</i> -тетразол-5-іл)феніл]-метил}-бензилокси)-3-пропілфеніл]-етанон		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,85 (s, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,39-7,47 (m, 4H), 6,72 (d, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,56-2,65 (m, 5H), 1,45-1,53 (m, 2H), 0,87 (t, 3H). LCMS 459 M+1
10	1-[2-гідрокси-4-(4-{гідрокси-[3-(2 <i>H</i> -тетразол-5-іл)феніл]-метил}-бензилокси)-3-трифторметил-феніл]-етанон		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,62 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 5,83 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,35-7,59 (m, 6H), 7,87 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 13,77 (s, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням негативних іонів <i>m/z</i> 483 (M-1)
11	1-[3-етил-2-гідрокси-4-(4-{гідрокси-[3-(2 <i>H</i> -тетразол-5-іл)феніл]-метил}-бензилокси)-феніл]-етанон		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,02 (t, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,58 (q, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,82 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,39-7,47 (m, 4H), 7,51-7,60 (m, 2H), 7,87 (dt, 1H), 8,13 (s, 1H), 12,82 (s, 1H). Мас-спектрометрія з електророзпилюванням негативних іонів <i>m/z</i> 443 (M-1)
12	3-[4-(4-ацетил-2-хлор-3-гідроксифеніл)-сульфанілметил]-бензилбензойна кислота		¹ H ЯМР (ацетон- <i>d</i> ₆) δ 13,10 (s, 1H), 7,80-7,89 (m, 3H), 7,49 (d, 1H), 7,41-7,43 (m, 3H), 7,25 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,63 (s, 3H). LCMS 425 M-1

Підготовчий синтез 42

Синтез S-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеніл)ового складного ефіру диметилтіокарбамінової кислоти

Перемішують суміш 1-(2,4-дигідрокси-3-пропілфеніл)етанону (2г, 10,3ммоль), триетиламіну (1,6мл, 11,3ммоль) та дихлорметану (40мл) при кімнатній температурі. Додають диметилтіокарбамоїлхлорид (1,27г, 10,3ммоль) та перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Промивають суміш 1 М розчином хлористоводневої кислоти (25мл), сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують. Очищують залишок хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від чистого гексану до суміші 7:3 гексан:етилацетат, і одержують O-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеніл)овий складний ефір диметилтіокарбамінової кислоти (1,2г, 41%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Перемішують цю жовту тверду речовину у тетрадекані (10мл) при 250°C протягом 1год. та очищують хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від чистого гексану до суміші гексан:етилацетат (6:4), і одержують вказану в заголовку сполуку (1,08г, 90%) у вигляді білої твердої речовини. LCMS (m/z) 280 M-1.

Підготовчий синтез 43

Синтез 1-(2-гідрокси-4-меркапто-3-пропілфеніл)етанону

Нагрівають зі зворотним холодильником при перемішуванні суміш S-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеніл)ового складного ефіру диметилтіокарбамінової кислоти (1,08г, 3,84ммоль), гідроксиду калію (1,1г, 19,2ммоль), етанолу (25мл) та води (10мл) протягом 2год. Охолоджують одержану реакційну суміш на льодо-водяній бані, та доводять pH до 2, додаючи 5-н. водний розчин хлористоводневої кислоти. Екстрагують одержану суміш етилацетатом (3×50мл). Об'єднують екстракти та промивають водою (50мл) та розсоллом (50мл), сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,76г, 94%) у вигляді коричневого масла, яке твердне при стоянні. LCMS (m/z) 211 M-1.

Підготовчий синтез 44

Синтез 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфенілсульфонілметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрилу

Перемішують суміш 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфенілсульфаніл-метил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрилу (140мг, 0,271ммоль) та дихлорметану (5мл) при кімнатній температурі. Додають 3-хлорпероксибензойну кислоту (чистота 50-55%) (100мг, 0,29ммоль), та перемішують одержану реакційну суміш протягом 10хв. Додають додаткову порцію 3-хлорпероксибензойної кислоти (чистота 50-55%) (280мг, 0,81ммоль), та перемішують одержану реакційну суміш протягом ще 1год. при кімнатній температурі. Розводять реакційну суміш водним насиченим розчином гідроксиду натрію (50мл) та водою (50мл). Екстрагують одержаний продукт дихлорметаном

(2×50мл). Промивають об'єднані екстракти водою (50мл), розсоллом (50мл) та сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують. Очищують одержаний продукт хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від чистого гексану до суміші етилацетат:гексан (3:1), і одержують вказану в заголовку сполуку (147мг, 99%) у вигляді білої твердої речовини. LCMS (m/z) 546 M-1.

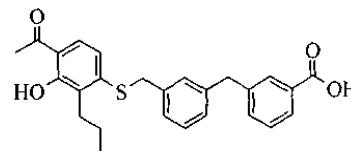
Підготовчий синтез 45

Синтез метилового складного ефіру 3-[3-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфенілсульфанілметил)-бензил]бензойної кислоти

Перемішують суміш 1-(2-гідрокси-4-меркапто-3-пропілфеніл)етанону (132мг, 0,63ммоль), метилового складного ефіру 3-(3-йодметил-бензил)-бензойної кислоти (230мг, 0,63ммоль) та карбонату цезію (410мг, 1,26ммоль) у 2-бутаноні (6мл) при кімнатній температурі у атмосфері аргону протягом 20год. Виливають одержану суміш у воду (60мл) та екстрагують етилацетатом (2×30мл). Об'єднують органічні екстракти та промивають водою, розсоллом, після чого сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують. Очищують неочищений продукт хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат:гексан (1:4), і одержують вказану в заголовку сполуку (240мг, 85%). MS (m/z) 447 (M-H).

Приклад 13

Синтез 3-[3-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфенілсульфанілметил)-бензил]бензойної кислоти



Розчиняють метиловий складний ефір 3-[3-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфенілсульфанілметил)-бензил]бензойної кислоти (238мг, 0,53ммоль) у тетрагідрофурани (5мл) та метанолі (4мл). Додають моногідрат гідроксиду літію (89мг, 2,1ммоль) та воду (1,5мл), після чого перемішують при кімнатній температурі протягом 18год. Охолоджують при 0°C, та доводять pH до 3, додаючи 1-н. розчин хлористоводневої кислоти. Розводять водою (35мл) та екстрагують етилацетатом (2×20мл). Об'єднують органічні екстракти, сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують, одержуючи тверду речовину. Очищують неочищений продукт рідинною хроматографією високої ефективності (PXBE) з оберненою фазою, застосовуючи як елюент градієнт від 90:10 до 20:80 (вода/0,1%TPA):ацетонітрил, і одержують вказану в заголовку сполуку (196мг, 85%).

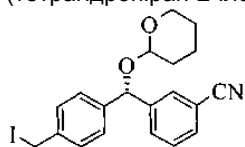
MS (m/z) 433 (M-H). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) 12,85 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 3H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,63-2,59 (m, 5H), 1,43 (секстет, 2H), 0,90 (t, 3H).

Наведені нижче сполуки одержують практично за методикою, описаною в Прикладі 13.

Прикл. №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані
14	4-[3-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеніл-сульфанілметил)-бензил]бензойна кислота		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 12,85 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,32-7,24 (m, 5H), 7,17-7,13 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,63-2,59 (m, 5H), 1,44 (секстет, 2H), 0,90 (t, 3H). MS (m/z) 433 (M-H)
15	3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеніл-сульфанілметил)-бензил]бензойна кислота		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 12,8 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,50-7,35 (m, 4H), 7,23-7,20 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,63-2,60 (m, 5H), 1,45 (секстет, 2H), 0,90 (t, 3H). MS (m/z) 433 (M-H)
16	4-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеніл-сульфанілметил)-бензил]бензойна кислота		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 12,75 (2H), 7,86 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,37-7,33 (m, 4H), 7,21 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,62-2,60 (m, 5H), 1,45 (секстет, 2H), 0,90 (t, 3H). MS (m/z) 433 (M-H)
17	3-[3-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфенілсульфаніл-метил)-бензил]бензойна кислота		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 12,9 (s, 1H), 12,8 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,33-7,32 (m, 1H), 7,28-7,27 (m, 2H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). MS (m/z) 405 (M-H)
18	4-[3-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеніл-сульфанілметил)-бензил]бензойна кислота		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,81 (s, 2H), 7,83 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,67 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,31-7,22 (m, 5H), 7,13 (d, J=6,0 Гц, 1H), 6,90 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); MS (m/e): 407 (M+1)

19	3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеніл-сульфанілетил)-бензил]бензойна кислота		^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 12,85 (s, 1H), 12,81 (s, 1H), 7,77-7,69 (m, 3H), 7,47 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,19 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,92 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); MS (m/e): 407 (M+1)
20	4-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфенілсульфанілметил)-бензил]бензойна кислота		^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 12,81 (s, 1H), 12,78 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,71 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,24 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,18 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,92 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); MS (m/e): 407 (M+1)
21	1-(2-гідрокси-3-метил-4-{4-[3-(1Н-тетразол-5-іл)-бензил]-бензилсульфаніл}-феніл)етанон		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 12,85 (s, 1H), 7,94-7,93 (m, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). MS (m/z) 429 (M-H)
22	1-(2-гідрокси-3-пропіл-4-{4-[3-(1Н-тетразол-5-іл)-бензил]-бензилсульфаніл}-феніл)етанон		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 12,80 (s, 1H), 7,94-7,93 (m, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,63-2,60 (m, 5H), 1,45 (секстет, 2H), 0,89 (t, 3H). MS (m/z) 457 (M-H)

Підготовчий синтез 46
Синтез (S)-3-[(4-йодметилфеніл)-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрилу



Додають послідовно розчин (S)-3-[(4-гідроксиметилфеніл)-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрилу (2,0г, 6,18ммоль) у дихлорметані (20мл) та розчин йоду (1,72г, 6,80ммоль) у дихлорметані (30мл) до охолодженого (0°C) розчину трифенілфосфіну (1,78г, 6,80ммоль) та імідазолу (635мг, 9,33ммоль) у дихлорметані (20мл). Дозволяють суміші нагрітися до кімнатної температури, після чого перемішують протягом 1,5год. Виливають одержану

суміш у холодний (0°C) розчин тіосульфату натрію (3,63г, 23ммоль) у суміші льоду з водою (250г) та перемішують протягом 30хв. Екстрагують водний шар дихлорметаном (30мл). Об'єднують органічні екстракти та промивають водою, сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують. Очищають неочищений продукт хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 15:85 етилацетат:гексан, і одержують вказану в заголовку сполуку (2,19г, 82%). MS (m/z): вихідний іон не спостерігається.

Підготовчий синтез 47

Синтез (S)-3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфенілсульфанілметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрилу

Перемішують суміш 1-(2-гідрокси-4-меркапто-3-пропілфеніл)етанону (250мг, 1,18ммоль), (S)-3-[[4-(4-іодметилфеніл)-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрилу (515мг, 1,18ммоль) та карбонату цезію (769мг, 2,36ммоль) у 2-бутаноні (10мл) при кімнатній температурі у атмосфері аргону протягом 24год. Виливають одержану суміш у воду (85мл) та екстрагують етилацетатом (3×25мл). Об'єднують органічні екстракти та промивають водою, розсоллом, після чого сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують. Очищають неочищений продукт хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 1:4 етилацетат:гексан, і одержують вказану в заголовку сполуку (325мг, 53%). MS (m/z) 514 (M-H).

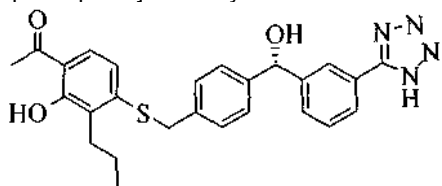
Підготовчий синтез 48

Синтез (S)-3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфенілсульфанілметил)феніл]гідроксиметил]бензонітрилу

Додають моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (78мг, 0,41ммоль) до розчину (S)-3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфенілсульфанілметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрилу (177мг, 0,34ммоль) у метанолі (5мл) при кімнатній температурі. Перемішують одержану суміш протягом 1,5год., концентрують, та розчиняють залишок у етилацетаті (25мл) та насиченому водному розчині бікарбонату натрію (35мл). Промивають органічний шар насиченим водним розчином бікарбонату натрію, розсоллом, сушать над сульфатом натрію та концентрують. Очищають неочищений продукт хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат:гексан (1:2), і одержують вказану в заголовку сполуку (122мг, 84%). MS (m/z) 430 (M-H).

Приклад 23

Синтез (S)-1-[2-гідрокси-4-(4-{гідрокси-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-метил}-бензилсульфаніл)-3-пропілфеніл]-етанону



Додають азид натрію (66мг, 0,25ммоль) та бромід цинку (131мг, 0,50ммоль) до розчину (S)-3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеніл-

сульфанілметил)феніл]гідроксиметил]бензонітрилу (110мг, 0,25ммоль) у N-метилпіролідіноні (2,0мл). Нагрівають одержану суміш при 140°C протягом 12год., після чого охолоджують до кімнатної температури та перемішують протягом 18год. Виливають одержану суміш у воду (25мл) та перемішують суспензію твердої речовини протягом 20хв. Фільтрують, та промивають відфільтровану тверду речовину водою. Розчиняють одержану тверду речовину у суміші 1-н. розчину HCl (25мл) та етилацетату (20мл). Екстрагують водний шар етилацетатом (25мл), об'єднують органічні екстракти, після чого промивають водою, розсоллом, сушать над сульфатом натрію та концентрують. Очищають неочищений продукт рідинною хроматографією високої ефективності (PXBE) з оберненою фазою, застосовуючи градієнт від 90:10 до 20:80 (вода/0,1%TPA):ацетонітрил як елюент, і одержують вказану в заголовку сполуку (37мг, 31%). MS (m/z) 473 (M-H). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) 12,83 (s, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 4H), 6,96 (d, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 2,65-2,60 (m, 5H), 1,45 (секстет, 2H), 0,90 (t, 3H).

Підготовчий синтез 49

Синтез 1-(2-гідрокси-3-метил-4-нітрофеніл)етанону

До розчину 2-метил-3-нітрофенолу (2,0г, 13ммоль) у нітробензолі (16мл) при кімнатній температурі у атмосфері газоподібного аргону додають AlCl₃ (3,9г, 29ммоль). Одержану червонувату суміш нагрівають до 50°C. До одержаної червонуватої суміші додають краплями через завантажувальну ліжку розчин ацетилхлориду (1,2мл, 17ммоль) у нітробензолі (10мл). Одержану реакційну суміш нагрівають до 120°C. Після витримання 2год. при 120°C одержану реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та гасять повільно у суміші 1-н. розчину HCl та льоду. Одержану суміш перемішують протягом 30хв. та екстрагують EtOAc (тричі). Органічні шари об'єднують та концентрують. Застосовують воду для азеотропного видалення нітробензолу. Одержаний залишок очищають флеш-хроматографією на колонці застосовуючи як елюент суміш 20% EtOAc/гексан. Одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді червонуватого масла (1,2г). Вказана в заголовку сполука має 60% чистоту за даними LC-MS. Сполуку використовують без додаткової обробки на наступній стадії. LC-MS (m/e): 194 (M-1).

Підготовчий синтез 50

Синтез 1-(4-аміно-2-гідрокси-3-метилфеніл)етанону

До розчину 1-(2-гідрокси-3-метил-4-нітрофеніл)етанону (720мг, 3,7ммоль) у EtOH (30мл) послідовно додають порошкоподібний Fe (4г, 74ммоль), воду (7,2мл) та концентровану HCl (145мл). Одержану реакційну суміш нагрівають при 95°C протягом 4год. Залізо відфільтровують через целіт, а фільтрат повільно виливають у насичений водний розчин NaHCO₃. Після послаблення виділення бульбашок одержану суміш екстрагують EtOAc (тричі). Органічні шари об'єд-

нують, промивають розсоллом, сушать над Na_2SO_4 та концентрують. Одержаний залишок очищають сумішшю 25% EtOAc /гексан. Одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (455 мг). LC-MS (m/e): 166 (M+1).

Підготовчий синтез 51

Синтез 1-(4-аміно-2-гідрокси-3-пропілфеніл)етанону

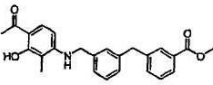
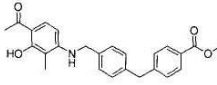
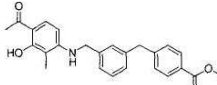
До N1-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеніл)ацетаміду (1,0г, 4,3ммоль) у абсолютному етанолі (15мл) додають 6-н. розчин HCl (15мл). Одержану реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 3год. Одержану реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та виливають для гасіння у насичений водний розчин NaHCO_3 . Одержану суміш екстрагують EtOAc (тричі). Органічні шари об'єднують, промивають розсоллом, сушать над Na_2SO_4 та концентрують. Одержують вказану в заголовку сполуку (827мг, 99%). LC-MS (m/e): 194 (M+1).

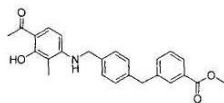
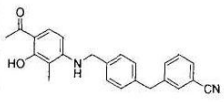
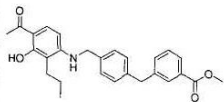
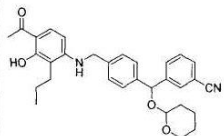
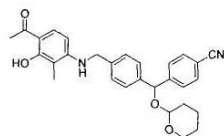
Підготовчий синтез 52

Синтез 3-[(4-[(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеніламіно)метил]-феніл)-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрилу

До розчину 1-(4-аміно-2-гідрокси-3-метилфеніл)етанону (300мг, 1,8ммоль) та 3-[(4-йодметилфеніл)-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрилу (865мг, 2,0ммоль) у безводному DMF (1,5мл) у атмосфері газоподібного аргону при кімнатній температурі додають K_2CO_3 (303мг, 2,2ммоль). Одержану реакційну суміш нагрівають при 50°C протягом ночі. Одержану реакційну суміш гасять у воді та екстрагують EtOAc (тричі). Органічні шари об'єднують, промивають розсоллом, сушать над Na_2SO_4 та концентрують. Одержаний залишок очищають флеш-хроматографією, використовуючи суміш 25% EtOAc /гексан як елюент. Одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої піни (538мг, 64%). LC-MS (m/e): 469 (M-1).

Наведені нижче сполуки одержують практично за методикою підготовчого синтезу 52.

Прикл. №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані
53	метильовий складний ефір 3-{3-[(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеніл-аміно)метил]-бензил}бензойної кислоти		LC-MS (m/e): 404 (M+1)
54	метильовий складний ефір 4-{4-[(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеніл-аміно)-метил]-бензил}бензойної кислоти		LC-MS (m/e): 404 (M+1)
55	метильовий складний ефір 4-{3-[(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеніл-аміно)метил]-бензил}бензойної кислоти		LC-MS (m/e): 404 (M+1)

56	метиловий складний ефір 3-{4-[(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеніл-аміно)метил]-бензил}бензойної кислоти		LC-MS (m/e): 404 (M+1)
57	3-{4-[(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеніл-аміно)метил]-бензил}-бензонітрил		LC-MS (m/e): 414 (M+1)
58	метиловий складний ефір 3-{4-[(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеніл-аміно)метил]-бензил}бензойної кислоти		LC-MS (m/e): 432 (M+1)
59	3-{4-[(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеніл-аміно)метил]-феніл}-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]-бензонітрил		LC-MS (m/e): 499 (M+1)
60	4-{4-[(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеніл-аміно)метил]-феніл}-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]-бензонітрил		LC-MS (m/e): 469 (M-1)

Підготовчий синтез 61

Синтез 3-{4-[(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеніламіно)метил]-феніл}-гідроксиметил]-бензонітрилу

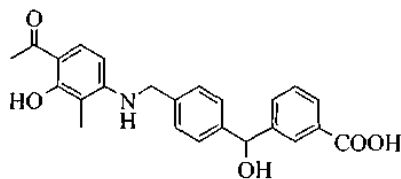
До розчину 3-{4-[(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеніламіно)метил]-феніл}-(тетрагідропіран-

2-ілокси)метил]бензонітрилу (538мг, 1,1ммоль) у MeOH (5мл) додають концентровану HCl (0,33мл). Одержану реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 6год. Одержану реакційну суміш концентрують, а залишок розподіляють між насиченим водним роз-

чином NaHCO_3 та EtOAc . Органічний шар відділяють, а водний шар екстрагують EtOAc (двічі). Органічні шари об'єднують, промивають розсоллом, сушать над Na_2SO_4 та концентрують. Одержаний залишок очищають флеш-хроматографією на колонці, застосовуючи суміш 40% EtOAc /гексан як елюент. Одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої піни (305мг, 72%). LC-MS (m/e): 385 (M-1).

Приклад 24

Синтез 3-((4-((4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеніламіно)метил)феніл)-гідроксиметил)-бензойної кислоти



До розчину 3-((4-((4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеніламіно)метил)феніл)-гідроксиметил)бензонітрилу (160мг, 0,41ммоль) у суміші $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (6:1, 2,1мл) у трубі, придатній для мікрохвильової обробки, додають порошкоподібний KOH (140мг, 2,0ммоль). Трубку запаюють, уміщують у мікрохвильовий реактор та нагрівають при 150°C протягом 30хв. Одержану реакційну суміш підкислюють до $\text{pH}=7$ та концентрують. Одержаний залишок очищають PXBE з оберненою фазою, застосовуючи градієнт від 90:10 до 20:80 ($\text{H}_2\text{O}/0,1\% \text{TFA}/\text{CH}_3\text{CN}$). Одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді

коричневої твердої речовини (86мг, 52%). LC-MS (m/e): 404 (M-1); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,16 (1H, s), 12,85 (1H, bs), 7,90 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,32-7,45 (2H, m), 7,27 (2H, d), 7,20 (2H, d), 6,76 (1H, t), 6,00 (1H, d), 5,69 (1H, s), 4,38 (2H, d), 2,35 (3H, s), 1,93 (3H, s).

Підготовчий синтез 62

Синтез 3-((4-((4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеніл)метиламіно)метил)феніл)-гідроксиметил)бензонітрилу

До суміші 3-((4-((4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеніламіно)метил)феніл)-гідроксиметил)бензонітрилу (138мг, 0,36ммоль) у ацетонітрилі (14мл) додають 37% водний розчин формальдегіду (140мл) та NaCNBH_3 (69мг, 1,1ммоль). Доводять pH одержаної суміші приблизно до 2 шляхом додавання краплями 1-н. розчину HCl протягом 15хв. Реакція заверталася через 1,5год., протягом яких pH реакційної суміші контролювали кожні 15хв., застосовуючи індикаторний папір на pH , та підтримували на рівні приблизно 2 шляхом додавання 1-н. розчину HCl . Одержану реакційну суміш гасять виливанням у H_2O та підлюговують насиченим водним розчином NaHCO_3 . Одержану суміш екстрагують EtOAc (тричі), промивають розсоллом, сушать над Na_2SO_4 та концентрують. Одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла (135мг, 94%). LC-MS (m/e): 399 (M-1).

Вказану нижче сполуку одержують практично за методикою підготовчого синтезу 62.

Підг. синт. №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані
63	3-(4-((4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеніл)метиламіно)-метил)бензил)-бензонітрил		LC-MS (m/e): 404 (M-1)

Приклад 25

Синтез 3-((4-((4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеніл)метиламіно)метил)феніл)-гідроксиметил)бензойної кислоти

Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною для 3-((4-((4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеніламіно)метил)феніл)-гідроксиметил)бензойної кислоти, застосовуючи 3-((4-((4-ацетил-3-гідрокси-2-

метилфеніл)метиламіно)метил)феніл)гідроксиметил)бензонітрил. LC-MS (m/e): 420 (M+1). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,87 (1H, s), 7,91 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,63 (1H, d), 7,57 (1H, m), 7,37 (1H, dd), 7,29 (2H, d), 7,19 (2H, d), 6,55 (1H, d), 5,71 (1H, s), 4,17 (2H, s), 2,62 (3H, s), 2,50 (s, 3H), 2,08 (3H, s).

Вказані нижче сполуки одержують практично за методикою, описаною у Прикладі 25.

Прикл. №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані
26	4-({4-[(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеніл)-аміно]метил}-феніл)гідрокси-метил}бензойна кислота		LC-MS (m/e): 404 (M-1); ¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,16 (1H, s), 12,75 (1H, bs), 7,81 (2H, d), 7,43 (3H, m), 7,15-7,30 (4H, m), 6,77 (1H, m), 5,99 (1H, d), 5,68 (1H, s), 4,37 (2H, d), 2,35 (3H, s), 1,93 (3H, s)
27	3-({4-[(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеніл)-аміно]метил}-феніл)гідрокси-метил}бензойна кислота		LC-MS (m/e): 432 (M-1); ¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,15 (1H, s), 12,85 (1H, bs), 7,89 (1H, m), 7,72 (1H, m), 7,55 (1H, m), 7,34-7,43 (2H, m), 7,27 (2H, d), 7,18 (2H, d), 6,87 (1H, t), 5,97 (1H, d), 5,69 (1H, s), 4,37 (2H, d), 2,48 (2H, m), 2,34 (3H, s), 1,41 (2H, m), 0,90 (3H, t)
28	3-(4-{{4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеніл)-метиламіно}-метил}бензил)-бензойна кислота		LC-MS (m/e): 404 (M+1); ¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,87 (1H, s), 12,85 (1H, s), 7,73 (2H, m), 7,63 (1H, d), 7,44 (1H, m), 7,37 (1H, dd), 7,16 (4H, s), 6,54 (1H, d), 4,17 (2H, s), 3,95 (2H, s), 2,63 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,08 (3H, s)
29	1-(2-гідрокси-3-метил-4-{4-[3-(2Н-тетразол-5-іл)-бензил]-бензиламіно}-феніл)етанон		LC-MS (m/e): 414 (M+1); ¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,16 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,79 (1H, m), 7,47 (1H, dd), 7,41 (2H, m), 7,19 (4H, m), 6,76 (1H, t), 6,01 (1H, d), 4,39 (2H, d), 3,96 (2H, s), 2,35 (3H, s), 1,94 (3H, s)

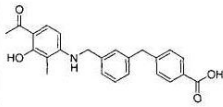
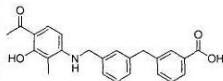
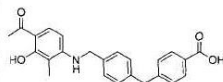
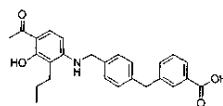
Приклад 30
Синтез 3-{4-[(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеніламіно)метил]бензил}бензойної кислоти

До розчину метилового складного ефіру 3-{4-[(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеніламіно)метил]бензил}бензойної кислоти (356мг, 0,88ммоль) у THF (14мл) додають розчин LiOH H₂O (185мг, 4,4ммоль) у H₂O (7мл).

Одержану реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш підкислюють до pH=7 та концентрують. Одержаний залишок очищають РХВЕ з оберненою фазою, використовуючи градієнт від 90:10 до 20:80 (H₂O/0,1% TFA)/CH₃CN. Одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневого твер-

дої речовини (158мг, 46%). LC-MS (m/e): 390 (M+1); ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13,16 (1H, s), 12,84 (1H, bs), 7,71 (2H, m), 7,43 (2H, m), 7,36 (1H, dd), 7,19 (2H, d), 7,14 (2H, d), 6,75 (1H, t), 6,05 (1H, d), 4,38 (2H, d), 3,92 (2H, s), 2,35 (3H, s), 1,94 (3H, s).

Наведені нижче сполуки одержують практично за методикою, описану у Прикладі 30.

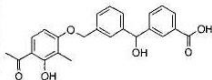
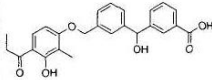
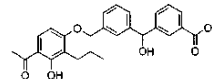
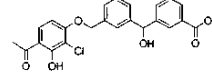
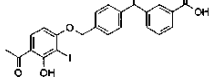
Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані
31	4-{3-[(4-ацетил-3-гідрокси-2-метил-феніламіно)-метил]бензил}-бензойна кислота		LC-MS (m/e): 390 (M+1); ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 13,17 (1H, s), 12,75 (1H, s), 7,79 (2H, d), 7,41 (1H, d), 7,25 (2H, d), 7,17 (2H, m), 7,07 (2H, m), 6,74 (1H, t), 5,99 (1H, d), 4,39 (2H, d), 3,93 (2H, s), 2,36 (3H, s), 1,93 (3H, s)
32	3-{3-[(4-ацетил-3-гідрокси-2-метил-феніламіно)-метил]бензил}-бензойна кислота		LC-MS (m/e): 390 (M+1); ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 13,16 (1H, s), 12,85 (1H, bs), 7,72 (2H, m), 7,40 (2H, m), 7,35 (1H, dd), 7,19 (1H, dd), 7,15 (1H, s), 7,17 (2H, m), 6,75 (1H, t), 6,00 (1H, d), 4,38 (2H, d), 3,93 (2H, s), 2,36 (3H, s), 1,93 (3H, s)
33	4-{4-[(4-ацетил-3-гідрокси-2-метил-феніламіно)-метил]бензил}-бензойна кислота		LC-MS (m/e): 390 (M+1); ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 13,17 (1H, s), 12,75 (1H, s), 7,80 (2H, d), 7,42 (1H, d), 7,28 (2H, d), 7,19 (2H, d), 7,14 (2H, d), 6,75 (1H, t), 6,01 (1H, d), 4,38 (2H, d), 3,92 (2H, s), 2,35 (3H, s), 1,94 (3H, s)
34	3-{4-[(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеніламіно)метил]бензил}бензойна кислота		LC-MS (m/e): 418 (M+1); ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 13,15 (1H, s), 12,84 (1H, s), 7,72 (2H, m), 7,32-7,47 (3H, m), 7,15 (4H, m), 6,86 (1H, t), 5,98 (1H, d), 4,38 (2H, d), 3,91 (2H, s), 2,48 (2H, m), 2,33 (3H, s), 1,41 (2H, m), 0,90 (3H, t)

Приклад 35
 Синтез 3-{{[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]гідроксиметил}бензойної кислоти
 Суміш 3-{{[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]гідроксиметил}бензонітрилу (320мг, 0,772ммоль), гідроксиду калію (1,0г, 17,85ммоль), води (2мл) та етанолу (10мл) перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником протягом ночі. Одержану реакційну суміш охолоджують, доводять рН до 2, додаючи 5-н. водний розчин хлористоводневої кислоти, та розводять водою (50мл). Одер-

жаний продукт екстрагують етилацетатом (2х50мл). Об'єднані екстракти промивають водою (50мл), сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (250мг, 75%) у вигляді білого порошку. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆) δ 12,85 (bs, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,38-7,47 (m, 5H), 6,72 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,56-2,61 (m, 5H), 1,45-1,53 (m, 2H), 0,87 (t, 3H). LCMS 433 M-1.

Наведені нижче сполуки одержують практично за методикою, описаною у Прикладі 35.

Прикл. №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані
36	3-{{[4-(4-ацетил-2-хлор-3-гідрокси-феноксиметил)-феніл]гідроксиметил}бензойна кислота		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,14 (s, 1H), 12,9 (bs, 1H), 9,93-7,99 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,43-7,47 (m, 5H), 6,89 (d, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,62 (s, 3H). LCMS 425 M-1
37	3-{{[4-(2-хлор-3-гідрокси-4-пропіонілфеноксиметил)феніл]гідроксиметил}бензойна кислота		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,20 (bs, 1H), 13,18 (s, 1H), 7,94-7,98 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,42-7,47 (m, 4H), 6,88 (d, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,06-3,11 (m, 2H), 1,08 (t, 3H). LCMS 439 M-1
38	3-{{[4-(3-гідрокси-2-метил-4-пропіонілфеноксиметил)феніл]метил}бензойна кислота		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,99 (s, 1H), 12,91 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,40-7,51 (m, 5H), 6,72 (d, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,01-3,09 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,10 (t, 3H). LCMS 419 M-1
39	3-{{[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-ізопропілфеноксиметил)феніл]гідроксиметил}бензойна кислота		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,06 (s, 1H), 12,92 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 3H), 7,51-7,52 (m, 1H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,29-7,32 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,14-6,15 (m, 1H), 5,84-5,85 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,52-3,59 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,24 (d, 6H). LCMS 433 M-1

40	3-([3-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метил-феноксиметил)-феніл]гідроксиметил)бензойна кислота		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,9 (s, 1H), 12,85 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78-7,81 (m, 2H), 7,62-7,64 (m, 1H), 7,31-7,48 (m, 5H), 6,73 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,01 (s, 3H). LCMS 405 M-1
41	3-([3-гідрокси-[3-(3-гідрокси-2-метил-4-пропіонілфеноксиметил)феніл]-метил]бензойна кислота		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,93 (s, 1H), 12,91 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72-7,84 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,30-7,48 (m, 5H), 6,72 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,05 (q, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,11 (t, 3H). LCMS 419 M-1
42	3-([3-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропіл-феноксиметил)-феніл]гідроксиметил)бензойна кислота		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,93 (s, 1H), 12,85 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,29-7,48 (m, 5H), 6,72 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,53-2,58 (m, 5H), 1,43-1,50 (m, 2H), 0,85 (t, 3H). LCMS 433 M-1
43	3-([3-(4-ацетил-2-хлор-3-гідроксифеноксиметил)-феніл]гідроксиметил)бензойна кислота		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,15 (s, 1H), 12,92 (bs, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,35-7,51 (m, 5H), 6,89 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,63 (s, 3H). LCMS 425 M-1
44	3-([4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-йодфеноксиметил)-феніл]гідроксиметил)бензойна кислота		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,97-7,90 (m, 2H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,46-7,32 (m, 5H), 6,72 (d, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 2,58 (s, 3H); MS (m/e): 517 (M-1)

Підготовчий синтез 64

Синтез 2-фтор-5-форміл-бензонітрилу

Додають свіжорозмелений магній (1,72г, 70,7ммоль) до розчину 5-хлор-2-фторбензонітрилу (10,0г, 64,3ммоль) та N,N-диметилформаміду (5,64г, 77,1ммоль) у тетрагідрофурані (0,2М). Додають йод (0,816г, 3,21ммоль). Нагрівають розчин зі зворотним хо-

лодильником протягом 6 год. Гасять реакцію 1-н. розчином хлористоводневої кислоти, та екстрагують одержану суміш етилацетатом (тричі). Сушать об'єднані органічні шари сульфатом натрію та концентрують для одержання вказаної в заголовку сполуки (9,20г, 61,7ммоль, 96%): ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 7,15 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 10,4 (s, 1H).

Підготовчий синтез 65

Синтез 5-[[4-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)феніл]гідроксиметил]-2-фторбензонітрилу

Додають свіжорозмелений магній (0,887г, 36,5ммоль) до розчину (4-бромбензилокси)-трет-бутилдиметилсилану (10,0г, 33,2ммоль) у тетрагідрофурані (0,2М). Додають йод (0,400г, 1,50ммоль). Нагрівають розчин зі зворотним холодильником протягом 6год. Додають 2-фтор-5-формілбензонітрил (4,95г, 33,2ммоль) при -40°C, та перемішують одержану реакційну суміш протягом 18год. із підігріванням реакційної суміші до кімнатної температури. Гасять реакцію хлоридом амонію (насиченим), та екстрагують одержану суміш етилацетатом (тричі). Сушать об'єднані органічні шари сульфатом натрію та концентрують. Очищають одержаний залишок флеш-хроматографією, елюючи гексаном з лінійним градієнтом до 50% етилацетат/гексан для елювання вказаної в заголовку сполуки (8,60г, 23,1ммоль, 70%): ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,10 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 4,73 (s, 2H), 5,81 (m, 1H), 7,15 (t, J=8,6Гц, 1H), 7,27 (d, J=10,9Гц, 2H), 7,33 (d, J=8,2Гц, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,65 (m, 1H).

Підготовчий синтез 66

Синтез 5-[[4-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)феніл](тетрагідропіран-2-ілокси)метил]-2-фторбензонітрилу

Додають 3,4-дигідро-2H-піран (0,340г, 4,04ммоль) до розчину 5-[[4-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)феніл]гідроксиметил]-2-фторбензонітрилу (1,00г, 2,69ммоль) та толуолсульфонату піридинію (0,068г, 0,269ммоль) у дихлорметані (0,2М). Перемішують одержану реакційну суміш протягом 3год. при кімнатній температурі. Випарюють розчинник та фільтрують через коротку колонку із силікагелем. Вказану в заголовку сполуку (1,20г, 2,63ммоль, 98%) використовують безпосередньо на наступній стадії (Підготовчий синтез 58). MS (m/z): 456 (M+1).

Підготовчий синтез 67

Синтез 2-фтор-5-[[4-(гідроксиметил)феніл](тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрилу

Додають фторид тетрабутиламонію (1,0М у тетрагідрофурані, 5,27мл, 5,27ммоль) до 5-[[4-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)феніл](тетрагідропіран-2-ілокси)метил]-2-фторбензонітрилу (1,20г, 2,64ммоль), та перемішують одержаний розчин протягом ночі. Розводять дихлорметаном та промивають водою та розсоллом. Сушать органічний шар, та концентрують розчин, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,890г, 2,60ммоль, 99%, суміш діастереомерів): ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 1,55 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 5,78 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,55 (m, 1H), 7,64 (m, 1H).

Підготовчий синтез 68

Синтез 5-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл](тетрагідропіран-2-ілокси)метил]-2-фторбензонітрилу

Застосовуючи методику, аналогічну описаній у Підготовчому синтезі 14, та використовуючи 2-фтор-5-[[4-(гідроксиметил)феніл](тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрил (1,00г, 2,93ммоль), одержують вказану в заголовку сполуку (0,400г, 0,773ммоль, 26%): MS (m/z): 516 (M-1).

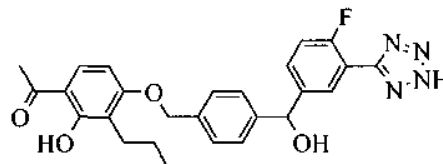
Підготовчий синтез 69

Синтез 1-(4-{4-[[4-фтор-3-(2H-тетразол-5-іл)феніл](тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензилокси}-2-гідрокси-3-пропілфеніл)етанону

Застосовуючи методику, аналогічну описаній у Прикладі 1, та використовуючи 5-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл](тетрагідропіран-2-ілокси)метил]-2-фторбензонітрил (0,400г, 0,773ммоль), одержують вказану в заголовку сполуку (0,120г, 0,214ммоль, 28%): MS (m/z): 559 (M-1).

Приклад 45

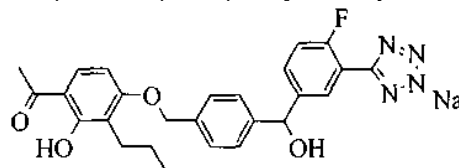
Синтез 1-[4-(4-[[4-фтор-3-(2H-тетразол-5-іл)феніл]гідроксиметил]-бензилокси)-2-гідрокси-3-пропілфеніл]етанону



Додають n-толуолсульфову кислоту (2,00мг, 0,012ммоль) до розчину 1-(4-{4-[[4-фтор-3-(2H-тетразол-5-іл)феніл](тетрагідропіран-2-ілокси)метил]-бензилокси}-2-гідрокси-3-пропілфеніл)етанону (0,130г, 0,232ммоль) у метанолі (0,2М) та перемішують протягом 24год. Випарюють розчинник, та фільтрують через шар силікагелю для одержання вказаної в заголовку сполуки (0,100г, 0,220ммоль, 91%): MS (m/z): 475 (M-1).

Приклад 46

Синтез натрієвої солі 1-[4-(4-[[4-фтор-3-(2Na-тетразол-5-іл)феніл]гідроксиметил]-бензилокси)-2-гідрокси-3-пропілфеніл]-етанону



Додають надлишок метилату натрію (0,5М розчин у метанолі) до розчину 1-[4-(4-[[4-фтор-3-(2H-тетразол-5-іл)феніл]гідроксиметил]-бензилокси)-2-гідрокси-3-пропілфеніл]-етанону, та перемішують протягом 30хв. Випарюють розчинник. Додають суміш 1:10 тетрагідрофуран/діетиловий ефір, та піддають одержаний залишок обробці ультразвуком. Фільтрують, та збирають одержаний твердий продукт. Одержують вказану в заголовку сполуку: ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 0,86 (t, J=7,4Гц, 3H), 1,45-1,50 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 3,37-3,39 (1H, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,74 (s, 1H), 6,70 (d, J=9,0Гц, 1H), 7,11-7,15 (t, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,37 (t, 4H), 7,78 (d, J=9,0Гц, 1H), 7,91 (d, J=6,6Гц, 1H), 12,8 (s, 1H). MS (m/z): 475 (M-1).

Підготовчий синтез 70

Синтез 5-форміл-2-метоксибензонітрилу

Додають ціанід міді (I) (4,58г, 51,2ммоль) до розчину 3-бром-4-метоксибензальдегіду (10,0г, 46,5ммоль) у N,N-диметилформаміді (0,2М). Нагрівають розчин до 120°C та перемішують його протягом 1 доби. Гасять карбонатом калію (насиченим) та екстрагують діетиловим ефіром (5 разів). Промивають органічні шари водою, сушать над сульфатом натрію та концентрують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,00г, 31,0ммоль, 67%): ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₄) δ 4,04 (s, 3H), 7,47 (d, J=8,6Гц, 1H), 8,20 (ga, 1H), 8,33 (m, 1H), 9,91 (s, 1H).

Підготовчий синтез 71

Синтез

5-[[4-(трет-

бутилдиметилсиланілоксиметил)феніл]гідроксиметил]-2-метоксибензонітрилу

Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 65, застосовуючи 5-форміл-2-метоксибензонітрил (2,67г, 16,6ммоль) та (4-бромбензилокси)-трет-бутилдиметилсилан (5,00г, 16,6ммоль), і одержують вказану в заголовку сполуку (3,50г, 9,12ммоль, 55%): ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,10 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 4,66 (s, 2H), 5,78 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,53 (m, 2H).

Підготовчий синтез 72

Синтез

5-[[4-(трет-

бутилдиметилсиланілоксиметил)феніл](тетрагідропіран-2-ілокси)метил]-2-метоксибензонітрилу

Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 66, застосовуючи 5-[[4-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)феніл]гідроксиметил]-2-метоксибензонітрил (2,00г, 5,21ммоль), і одержують вказану в заголовку сполуку (2,44г, 5,21ммоль, 99%): MS (m/z): 468 (M+1).

Підготовчий синтез 73

Синтез

5-[[4-(гідроксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]-2-метоксибензонітрилу

Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 67, застосовуючи 5-[[4-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)феніл](тетрагідропіран-2-ілокси)метил]-2-метоксибензонітрил (2,44г, 5,22ммоль), і одержують вказану в заголовку сполуку (1,60г, 4,53ммоль, 87%, суміш діастереомерів): ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 1,55 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,60 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,50 (m, 1H), 7,59 (m, 1H).

Підготовчий синтез 74

Синтез

5-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]-2-метоксибензонітрилу

Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 68, застосовуючи 5-[[4-(гідроксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-

ілокси)метил]-2-метоксибензонітрил (1,60г, 4,53ммоль), і одержують вказану в заголовку сполуку (2,28г, 4,83ммоль, 95%, суміш діастереомерів): MS (m/z): 528 (M-1).

Підготовчий синтез 75

Синтез 1-(2-гідрокси-4-{4-[[4-метокси-3-(2Н-тетразол-5-іл)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензилокси}-3-пропілфеніл)етанону

Використовуючи методику одержання тетразолу, описану в Прикладі 1, і застосовуючи 5-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]-2-метоксибензонітрил (1,00г, 1,89ммоль), одержують вказану в заголовку сполуку (0,620г, 1,10ммоль, 58%): MS (m/z): 571 (M-1).

Підготовчий синтез 76

Синтез 1-[2-гідрокси-4-(4-{(тетрагідропіран-2-ілокси)-[3-(2Н-тетразол-5-іл)феніл]метил]бензилокси}-3-трифторметилфеніл)етанону

Застосовуючи методику Прикладу 1 і використовуючи 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-трифторметил-феноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрил (384мг, 0,731ммоль), азид натрію (475мг, 7,31ммоль) та гідрохлорид триетиламіну (1,01г, 7,31ммоль), одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовто-коричневої твердої речовини (400мг, 96%): ¹H ЯМР (CD₃CN) δ 1,44-1,91 (m, 6H), 2,56 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,66 (q, 1H), 5,23 (d, 2H), 5,91 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 7,39-7,62 (m, 5H), 7,89-8,08 (m, 3H), 13,75 (s, 1H).

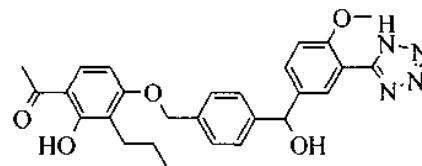
Підготовчий синтез 77

Синтез 1-[3-етил-2-гідрокси-4-(4-{(тетрагідропіран-2-ілокси)-[3-(2Н-тетразол-5-іл)феніл]метил]бензилокси)феніл]етанону

Застосовуючи методику Прикладу 1 і використовуючи 3-[[4-(4-ацетил-2-етил-3-гідроксифеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензо-нітрил (869мг, 1,79ммоль), азид натрію (1,16г, 17,9ммоль) та гідрохлорид триетиламіну (2,46г, 17,9ммоль), одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді прозорого масла (900мг, 66%): мас-спектрометрія з електророзпилюванням негативних іонів m/z (відносна інтенсивність) 527 (100).

Приклад 47

Синтез 1-[2-гідрокси-4-(4-{гідрокси-[4-метокси-3-(2Н-тетразол-5-іл)феніл]метил]бензилокси}-3-пропілфеніл)етанону



Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною в Прикладі 45, застосовуючи 1-(2-гідрокси-4-{4-[[4-метокси-3-(2Н-тетразол-5-іл)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензилокси}-3-пропілфеніл)етанон (0,620г, 1,10ммоль), і одержують вказану в заголовку сполуку (0,350г, 0,700ммоль, 72%): ¹H ЯМР

(400МГц, DMSO-d₆) δ 0,86 (t, J=7,4Гц, 3H), 1,47 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 5,78 (s, 1H), 6,70 (d, J=9,4Гц, 1H), 7,21 (d, J=8,6Гц, 1H), 7,39 (d, J=8,2Гц, 2H), 7,43 (d, J=8,2Гц, 2H), 7,56 (q, J=7,0Гц, 1H), 7,78 (d, J=9,0Гц, 1H), 8,12 (d, J=2,3Гц, 1H), 12,83 (s, 1H). MS (m/z): 487 (M-1).

Підготовчий синтез 78

Синтез 5-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]-2-метоксибензойної кислоти

Нагрівають розчин 5-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]-2-метоксибензонітрилу (0,650г, 1,23ммоль) та гідроксиду калію (1,38г, 24,6ммоль) у етанолі (0,2М) при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 96год. Випарюють розчинник, підкислюють 1-н. розчином хлористоводневої кислоти, після чого екстрагують дихлорметаном (5 разів). Сушать об'єднані органічні шари та концентрують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,600г, 1,09ммоль, 89%): MS (m/z): 547 (M-1).

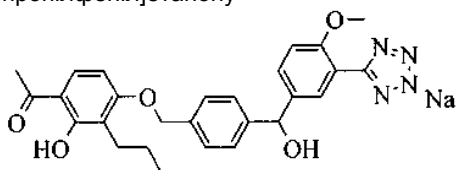
Підготовчий синтез 79

Синтез 5-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]-2-метоксибензаміду

Додають N,N-діізопропілкарбодіїмід (0,114г, 0,902ммоль) до розчину 5-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]-2-метоксибензойної кислоти (0,450г, 0,820ммоль) та гідрату 1-гідроксибензотриазолу (0,122г, 0,902ммоль) у дихлорметані (0,2М). Перемішують розчин протягом 1год. при кімнатній температурі. Насичують розчин газоподібним аміаком, та перемішують одержаний розчин протягом 24год. Збирають вказану в заголовку сполуку у вигляді осаду (0,440г, 0,815ммоль, 98%): MS (m/z): 546 (M-1).

Приклад 48

Синтез натрієвої солі 1-[2-гідрокси-4-(4-{гідрокси-[4-метокси-3-(2H-тетразол-5-іл)феніл]метил}бензилокси)-3-пропілфеніл]етанону



Застосовуючи загальну методику 3 з використанням 1-[2-гідрокси-4-(4-{гідрокси-[4-метокси-3-(2H-тетразол-5-іл)феніл]метил}бензилокси)-3-пропілфеніл]етанону (0,200г, 0,409ммоль), одержують вказану в заголовку сполуку (0,190г, 0,372ммоль, 91%): ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 0,86 (t, J=7,4Гц, 3H), 1,47 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 5,67 (s, 1H), 5,80 (br s, 1H), 6,54 (br s, 1H), 6,96 (d, J=8,6Гц, 1H), 7,26 (q, J=7,2Гц, 1H), 7,35 (d, J=7,8Гц, 2H), 7,39 (d, J=8,2Гц, 2H), 7,56 (d, J=2,3Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,2Гц, 1H), 12,76 (br s, 1H). MS (m/z): 487 (M-1).

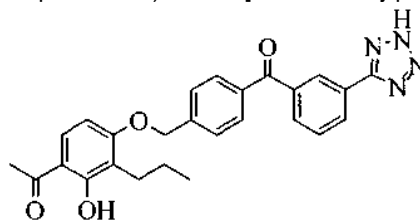
Підготовчий синтез 80

Синтез 3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)бензоїл]бензонітрилу

Перемішують розчин 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]гідроксиметил]бензонітрилу (110мг, 0,264ммоль) у дихлорметані (5мл) при 0°C. Додають періодинан Десса-Мартіна (1,1,1-триацетокси-1,1-дигідро-1,2-бензйодоксол-3(Н)-он) (120мг, 0,29ммоль), та перемішують одержану реакційну суміш протягом 1,5год. при кімнатній температурі. Розводять реакційну суміш водним насиченим розчином бікарбонату натрію (50мл) та екстрагують етилацетатом (3×50мл). Сушать об'єднані екстракти над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують. Очищають одержаний залишок хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 7:3 гексан:етилацетат, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (105мг, 95%). Мас-спектр (M+H) 414.

Приклад 49

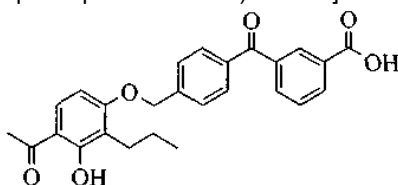
Синтез 1-(2-гідрокси-3-пропіл-4-{4-[3-(1H-тетразол-5-іл)бензоїл]бензилокси}феніл)етанону



Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною для 1-[4-(4-{фтор-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]метил}бензилокси)-2-гідрокси-3-пропілфеніл]етанону. Вказану у заголовку сполуку виділяють у вигляді жовто-коричневої твердої речовини, 115мг, 99%. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,89 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,80-7,89 (m, 4H), 7,68 (d, 2H), 6,76 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,54 (q, 2H), 0,92 (t, 3H). LC/MS M-1 455.

Приклад 50

Синтез 3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)бензоїл]бензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною для 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]гідроксиметил]бензойної кислоти, застосовуючи 3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)бензоїл]бензонітрил, і одержують вказану в заголовку сполуку (52мг, 100%) у вигляді білого порошку. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13,34 (bs, 1H), 12,89 (s, 1H), 8,22-8,26 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,82-7,87 (m, 3H), 7,75 (t, 1H), 7,65-7,68 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,60-2,68 (m, 5H), 1,50-1,55 (m, 2H), 0,91 (t, 3H). LCMS M-1 431.

Підготовчий синтез 81

Синтез нікотинаміду

5-бром-N-метокси-N-метил-

Нагривають розчин 5-бромнікотинової кислоти (50г, 248ммоль) у тіонілхлориді (200мл) при кипінні. Через 4год. охолоджують до температури навколишнього середовища та концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Розчиняють залишок у дихлорметані (1,0л). Додають піридин (58,7г, 743ммоль), потім гідрохлорид O,N-диметилгідроксиламіну (26,6г, 272ммоль) та перемішують. Через 18год. додають воду (1,0л) та екстрагують дихлорметаном. Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді прозорого масла (59,1г, 97%): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 3,29 (bs, 3H), 3,57 (bs, 3H), 8,24 (dd, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,83 (d, 1H).

Підготовчий синтез 82

Синтез (5-бромпіридин-3-іл)-[4-(трет-бутидиметилсиланілоксиметил)-феніл]метанону

Додають н-бутиллітій (4,56мл, 7,30ммоль) до розчину (4-бромбензилокси)-трет-бутидиметилсилану (2,0г, 6,64ммоль) у тетрагідрофурані (60мл), охолодженого до -78°C . Через 2год. додають 5-бром-N-метокси-N-метилнікотинамід (1,63г, 6,64ммоль), та дозволяють розчину поступово нагрітися до температури навколишнього середовища. Через 2год. додають 1% водний розчин хлористоводневої кислоти (60мл) та перемішують. Через 20хв. екстрагують розчин етилацетатом. Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Очищують одержаний залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 12,5% етилацетат:гексан, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,10г, 41%): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 0,11 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 4,84 (bs, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 8,31 (t, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,98 (d, 1H).

Підготовчий синтез 83

Синтез 5-[4-(трет-бутидиметилсиланілоксиметил)бензоїл]нікотинонітрилу

Додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій (284мг, 0,246ммоль) до розчину (5-бромпіридин-3-іл)-[4-(трет-бутидиметилсиланілоксиметил)-феніл]метанону (1,0г, 2,46ммоль) та ціаніду цинку (578мг, 4,92ммоль) у диметилформаміді (25мл) та перемішують. Продувають розчин азотом та нагривають до 80°C . Через 18год. додають воду (100мл) та екстрагують етилацетатом. Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Очищують одержаний залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 12,5% етилацетат:гексан, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (550мг, 63%): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 0,11 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 4,84 (bs, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,61 (t, 1H), 9,09 (d, 1H), 9,26 (d, 1H).

Підготовчий синтез 84

Синтез нікотинонітрилу

5-(4-гідроксиметил-бензоїл)-

Розчиняють 5-[4-(трет-бутидиметилсиланілоксиметил)бензоїл]-нікотинонітрил (510мг, 1,45ммоль) у 10% водному розчині хлористоводневої кислоти (10мл) та тетрагідрофурані (50мл) та перемішують. Через 1год. додають насичений водний розчин бікарбонату натрію (50мл) та екстрагують етилацетатом. Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (325мг, 94%): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 4,64 (d, 2H), 5,44 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 8,59 (t, 1H), 9,09 (d, 1H), 9,27 (d, 1H).

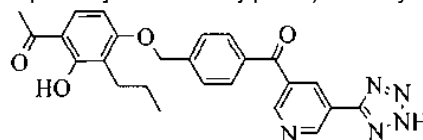
Підготовчий синтез 85

Синтез 5-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)бензоїл]-нікотинонітрилу

Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 14, застосовуючи 5-(4-гідроксиметил-бензоїл)нікотинонітрил (325мг, 1,36ммоль), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (448мг, 79%): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 0,90 (t, 3H), 1,52 (секстет, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,64 (t, 2H), 5,41 (bs, 2H), 6,74 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,62 (t, 1H), 9,11 (d, 1H), 9,27 (d, 1H), 12,86 (s, 1H).

Приклад 51

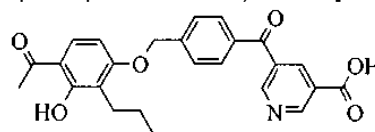
Синтез 1-(2-гідрокси-3-пропіл-4-{4-[5-(2Н-тетразол-5-іл)-піридин-3-карбоніл]бензилокси}феніл)етанону



Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною в Прикладі 1, використовуючи 5-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)бензоїл]нікотинонітрил (448мг, 1,08ммоль), азид натрію (703мг, 10,8ммоль) та гідрохлорид триетиламіну (1,49г, 10,8ммоль), і одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді білої твердої речовини (338мг, 66%): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 0,90 (t, 3H), 1,53 (секстет, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,64 (t, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,68 (t, 1H), 9,05 (d, 1H), 9,46 (d, 1H), 12,86 (s, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням негативних іонів m/z (відносна інтенсивність) 456 (100).

Приклад 52

Синтез 5-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)бензоїл]нікотинової кислоти



Додають гідроксид літію (289мг, 12,06ммоль) до розчину 5-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)бензоїл]нікотинонітрилу (500мг, 1,21ммоль) у діоксані (10мл) та воді

(10мл) та перемішують. Нагрівають розчин при кипінні. Через 1год. охолоджують до температури навколишнього середовища, додають воду (100мл) та промивають етилацетатом. Підкислюють 10% водним розчином хлористоводневої кислоти (15мл) та екстрагують етилацетатом. Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Очищають залишок шляхом обробки ультразвуком у діетиловому ефірі протягом 1год. Відфільтровують осад, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді бежевої твердої речовини (262мг, 50%): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 0,86 (t, 3H), 1,48 (секстет, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,84 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 12,82 (s, 1H), 13,72 (bs, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням негативних іонів m/z (відносна інтенсивність) 432 (100).

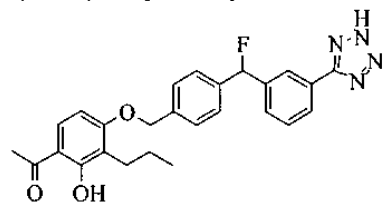
Підготовчий синтез 86

Синтез 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]фтор-метил]бензонітрилу

Розчин 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-гідроксиметил]бензонітрилу (5,0г, 12,06ммоль) та дихлорметану (100мл) перемішують при -78°C . Додають трифторид діетиламіносірки (1,8мл, 13,74ммоль), охолоджувальну баню відстороняють, і перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі 1год. Одержану реакційну суміш розводять водою (100мл), шари розділяють, і водний шар екстрагують дихлорметаном ($2 \times 100\text{мл}$). Органічні шари об'єднують, промивають водою (50мл), сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують, одержуючи 5,1г (100%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтокоричневої твердої речовини. LCMS $M+1=418$.

Приклад 53

Синтез 1-[4-(4-{фтор-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]метил}бензилокси)-2-гідрокси-3-пропілфеніл]етанону

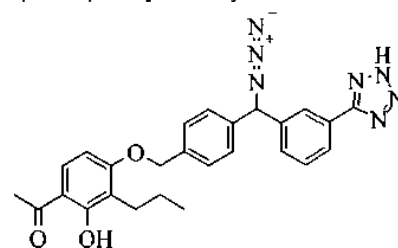


Суміш 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]фтор-метил]бензонітрилу (4,7г, 11,26ммоль), броміду цинку (II) (10,1г, 45ммоль), азиду натрію (5,85г, 90ммоль) та N-метилпіролідину (50мл) нагрівають до 140°C та перемішують 1год. Одержану реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та розводять водою (200мл). Доводять pH до 2, додаючи 5-н. водний розчин хлористоводневої кислоти, та екстрагують етилацетатом ($3 \times 100\text{мл}$). Екстракти об'єднують, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують. Одержаний залишок очищають хроматографією на колонці C18 з оберненою фазою за 8 операцій, елюючи градієнтом від 4:6 ацетоні-

рил:(0,1% трифтороцтова кислота)/вода до 7:3 ацетонітрил:(0,1% трифтороцтова кислота)/вода, і одержують 3,08г (59%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді тонких білих голок. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,86 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,61-7,70 (m, 2H), 7,48 (m, 4H), 6,78-6,93 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,58-2,63 (m, 5H), 1,46-1,53 (m, 2H), 0,88 (t, 3H). LCMS $M-1$ 459.

Приклад 54

Синтез 1-[4-(4-{азидо-[3-(2H-тетразол-5-іл)феніл]метил}бензилокси)-2-гідрокси-3-пропілфеніл]етанону



Вказану в заголовку сполуку одержують як побічний продукт очищення сполуки Прикладу 53 - 1-[4-(4-{фтор-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]метил}бензилокси)-2-гідрокси-3-пропілфеніл]етанону, у вигляді білої твердої речовини, 340мг, 7%. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,86 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,59-7,68 (m, 2H), 7,45-7,51 (m, 4H), 6,73 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,28 (2H), 2,58-2,62 (m, 5H), 1,45-1,53 (m, 2H), 0,87 (t, 3H). LC/MS $M-1$ 482.

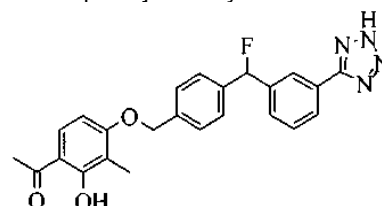
Підготовчий синтез 87

Синтез 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеноксиметил)феніл]фтор-метил]бензонітрилу

Суміш 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеноксиметил)феніл]-гідроксиметил]бензонітрилу (0,5г, 1,29ммоль) та дихлорметану (15мл) перемішують при -78°C . Додають трифторид діетиламіносірки (0,2мл, 1,48ммоль), нагрівають одержану реакційну суміш до кімнатної температури та перемішують 30хв. Одержану суміш охолоджують до 0°C та розводять водою (50мл). Шари розділяють, і водний шар екстрагують дихлорметаном ($3 \times 50\text{мл}$). Органічні шари об'єднують, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують. Одержаний залишок очищають хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від чистого гексану до суміші 7:3 гексан:етилацетат, і одержують вказану в заголовку сполуку (400мг, 80%) у вигляді білої твердої речовини. LCMS $M+1$ 390.

Приклад 55

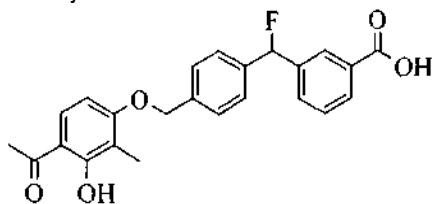
Синтез 1-[4-(4-{фтор-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]метил}бензилокси)-2-гідрокси-3-метилфеніл]етанону



Суміш 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеноксиметил)феніл]фтор-метил]бензонітрилу (400мг, 1,03ммоль), броміду цинку (II) (280мг, 1,24ммоль), азиду натрію (160мг, 2,48ммоль) та N-метилпіролідінону (10мл) перемішують при 140°C 1год. Одержану реакційну суміш охолоджують, розводять водою, та доводять рН до 2, додаючи водний розчин хлористоводневої кислоти. Одержаний продукт екстрагують етилацетатом, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують. Одержаний залишок очищають хроматографією з оберненою фазою на колонці C-18, елюючи градієнтом від суміші 4:6 ацетонітрил:(0,1% трифтороцтова кислота)/вода до чистого ацетонітрилу, і одержують вказану в заголовку сполуку (100мг, 22%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,85 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,6107,70 (m, 2H), 7,48-7,55 (m, 4H), 6,78-6,94 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). LCMS M-1 431.

Приклад 56

Синтез 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеноксиметил)феніл]фтор-метил]бензойної кислоти



Суспензію 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеноксиметил)феніл]-гідроксиметил]бензойної кислоти (100мг, 0,246ммоль) та дихлорметану (5мл) перемішують при -78°C. Додають трифторид диметиламіносірки (35мкл, 0,271ммоль), та нагрівають одержану суміш до кімнатної температури. Додають додаткову порцію трифториду диметиламіносірки (35мкл, 0,271ммоль), і суспензія перетворюється у розчин. Одержану реакційну суміш розводять водним 2-н. розчином гідроксиду натрію (5мл) та тетрагідрофураном (2мл) та перемішують 10хв. Доводять рН до 2, додаючи 5-н. водний розчин хлористоводневої кислоти та екстрагують етилацетатом (2×20мл). Об'єднані екстракти концентрують, а одержаний залишок очищають хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від чистого гексану до суміші 1:1 гексангетилацетат, і одержують вказану в заголовку сполуку (70мг, 70%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13,12 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), 7,93-7,95 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,44-7,59 (m, 5H), 6,75-6,90 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,06 (s, 3H). LCMS M-1 407.

Підготовчий синтез 88

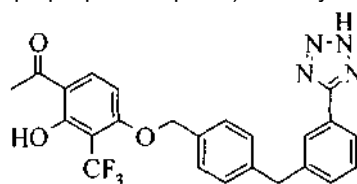
Синтез 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-трифторметилфеноксиметил)-бензил]бензонітрилу

До розчину 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-трифторметилфеноксиметил)-феніл]гідроксиметил]бензонітрилу (211мг, 0,48ммоль) у безводному CH₂Cl₂ (5мл) при кімнатній температурі у атмосфері аргону додають

Et₃SiH (0,61мл, 3,8ммоль) та комплекс BF₃ діетиловий ефір (0,12мл, 0,96ммоль). Одержану реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. та гасять у насиченому водному розчині NH₄Cl (20мл). Одержану водну суміш екстрагують CH₂Cl₂ (3×25мл). Органічні шари об'єднують, промивають розсоллом, сушать над сульфатом натрію та концентрують. Одержаний залишок очищають флеш-хроматографією на колонці, застосовуючи суміш 50% етилацетат/гексан як елюент, і одержують вказану в заголовку сполуку (108мг, 53%). LC-MS (m/e): 424 (M-1).

Приклад 57

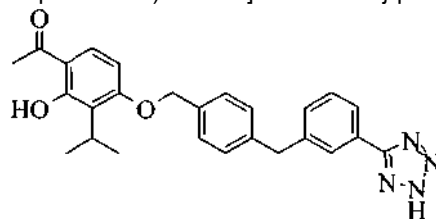
Синтез 1-(2-гідрокси-4-{4-[3-(2Н-тетразол-5-іл)-бензил]бензилокси}-3-трифторметилфеніл)етанону



Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описану для 1-(2-гідрокси-4-{4-[3-(2Н-тетразол-5-іл)-фенокси]бензилокси}-3-трифторметилфеніл)етанону, застосовуючи 3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-трифторметилфеноксиметил)бензил]бензонітрил (58%). LC-MS (m/e): 467 (M-1); ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13,79 (1H, s), 8,21 (1H, d), 7,80-8,00 (2H, m), 7,30-7,60 (6H, m), 6,92 (1H, d), 5,35 (2H, s), 4,08 (2H, s), 2,65 (3H, s).

Приклад 58

Синтез 1-(2-гідрокси-3-ізопропіл-4-{4-[3-(2Н-тетразол-5-іл)-бензил]бензилокси}феніл)етанону

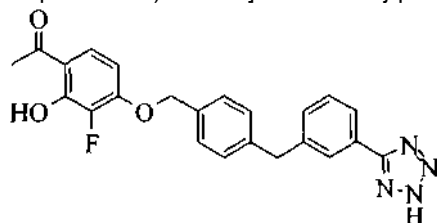


До розчину 1-[2-гідрокси-4-(4-{гідрокси-[3-(2Н-тетразол-5-іл)феніл]метил]бензилокси)-3-ізопропілфеніл]етанону (100мг, 0,22ммоль) у безводному CH₂Cl₂ (5,4мл) додають Et₃SiH (281мкл, 1,76ммоль) та комплекс BF₃·діетиловий ефір (56мкл, 0,44ммоль). Одержану реакційну суміш перемішують протягом 1,5год. Гасять реакційну суміш у насиченому водному розчині NH₄Cl (10мл) та екстрагують розчином 50% тетрагідрофурану в етилацетаті (3×30мл). Органічні шари об'єднують, промивають розсоллом, сушать над сульфатом натрію та концентрують, одержуючи масло. Одержаний залишок очищають PXBE з оберненою фазою, застосовуючи градієнт від 90:10 до 20:80 (H₂O/0,1%TFA):CH₃CN як елюент, і одержують вказану в заголовку сполуку (29мг, 30%). LC-MS (m/e): 441(M-1); ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13,1 (1H, s), 7,82-8,00 (2H, m), 7,78 (1H, d), 7,30-

7,55 (6H, m), 6,72 (1H, d), 5,22 (2H, s), 4,08 (2H, s), 3,57 (1H, m), 2,57 (3H, s), 1,26 (3H, s), 1,23 (3H, s).

Приклад 59

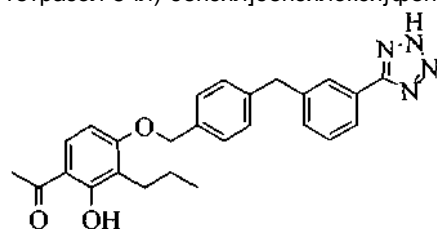
Синтез 1-(3-фтор-2-гідрокси-4-{4-[3-(2H-тетразол-5-іл)-бензил]бензилокси}феніл)етанону



Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною в Прикладі 57, застосовуючи 1-[3-фтор-2-гідрокси-4-{4-[3-(2H-тетразол-5-іл)феніл]метил}бензилокси]феніл)етанон та перемішуючи 2 год. при кімнатній температурі. Одержують вказану в заголовку сполуку (18 мг, 27%). LC-MS (m/e): 417 (M-1); ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,34 (1H, s), 7,82-8,00 (2H, m), 7,73 (1H, dd), 7,47-7,60 (2H, m), 7,42 (2H, d), 7,34 (2H, d), 6,89 (1H, dd), 5,28 (2H, s), 4,08 (2H, s), 2,61 (3H, s).

Приклад 60

Синтез 1-(2-гідрокси-3-пропіл-4-{4-[3-(1H-тетразол-5-іл)-бензил]бензилокси}феніл)етанону



Вказану в заголовку сполуку одержують за методикою, подібною до методики одержання 1-[4-(4-{фтор-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]метил}-

бензилокси)-2-гідрокси-3-пропілфеніл]етанону, застосовуючи 3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)бензил]бензонітрил. Неочищений продукт очищають препаративною хроматографією з оберненою фазою на колонці C18 за 8 операцій, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовто-коричневої твердої речовини (6,3 г, 58%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,86 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,48-7,58 (m, 2H), 7,33-7,42 (m, 4H), 6,73 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 2,56-2,61 (m, 5H), 1,45-1,53 (m, 2H), 0,88 (t, 3H). LCMS M-1 441.

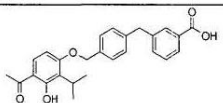
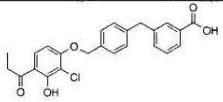
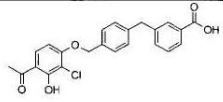
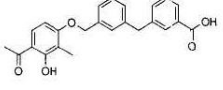
Приклад 61

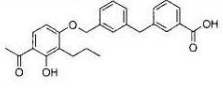
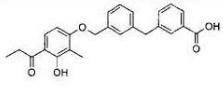
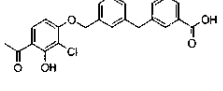
Синтез 3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеноксиметил)бензил]бензойної кислоти

Розчин 3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеноксиметил)феніл]-гідроксиметил]бензойної кислоти (80 мг, 0,197 ммоль), триетилсилану (250 мкл, 1,57 ммоль), комплексу трифториду бору з діетиловим ефіром (70 мкл, 0,542 ммоль) та дихлорметану (2 мл) перемішують 1 год. при кімнатній температурі. Одержану суміш розводять водою та екстрагують етилацетатом (2×10 мл). Об'єднані екстракти сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують. Одержаний залишок перекристалізують із суміші дихлорметан/гексан, і одержують вказану в заголовку сполуку (54 мг, 70%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,92 (bs, 1H), 12,85 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 3H), 7,27-7,49 (m, 6H), 6,72 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). LCMS M-1 389.

Наведені нижче сполуки одержують практично за методикою, описаною у прикладі 61.

Прикл. №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані
62	3-[4-(3-гідрокси-2-метил-4-пропілфеноксиметил)-бензил]бензойна кислота		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 12,92 (bs, 1H), 12,91 (s, 1H), 7,77-7,85 (m, 3H), 7,28-7,60 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,02-3,09 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,08 (t, 3H). LCMS M-1 403

63	3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-ізопропіл-феноксиметил)-бензил]бензойна кислота		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,06 (s, 1H), 12,92 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 3H), 7,51-7,52 (m, 1H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,29-7,32 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,57 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,24 (d, 6H). LCMS M-1 417
64	3-[4-(2-хлор-3-гідрокси-4-пропіоніл-феноксиметил)-бензил]бензойна кислота		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,19 (s, 1H), 12,92 (bs, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 7,53-7,55 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 3H), 7,29-7,32 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,06-3,14 (m, 2H), 1,11 (t, 3H). LCMS M-1 423
65	3-[4-(4-ацетил-2-хлор-3-гідрокси-феноксиметил)-бензил]бензойна кислота		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,15 (s, 1H), 12,94 (bs, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 7,30-7,51 (m, 6H), 6,91 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,63 (s, 3H). LCMS M-1 409
66	3-[3-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метил-феноксиметил)-бензил]бензойна кислота		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,92 (bs, 1H), 12,85 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 3H), 7,27-7,49 (m, 6H), 6,72 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,01 (s, 3H). LCMS M-1 389

67	3-[3-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропіл-феноксиметил)-бензил]бензойна кислота		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 12,92 (bs, 1H), 12,85 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 3H), 7,27-7,49 (m, 6H), 6,72 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,53-2,59 (m, 5H), 1,41-1,47 (m, 2H), 0,83 (t, 3H). LCMS M-1 417
68	3-[3-(3-гідрокси-2-метил-4-пропіоніл-феноксиметил)-бензил]бензойна кислота		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 12,90 (bs, 1H), 12,90 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 3H), 7,27-7,49 (m, 6H), 6,72 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,02-3,09 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,11 (t, 3H). LCMS M-1 403
69	3-[3-(4-ацетил-2-хлор-3-гідрокси-феноксиметил)-бензил]бензойна кислота		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 13,15 (s, 1H), 12,93 (bs, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 7,25-7,46 (m, 6H), 6,89 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,63 (s, 3H). LCMS M+1 411

Підготовчий синтез 89

Синтез
триізопропілсиланілоксиметил-
феніл)метил]бензонітрилу

3-[метокси-(4-

Розчин

3-[гідрокси-(4-
триізопропілсиланілоксиметилфеніл)метил]-
бензонітрилу (0,64г, 1,62ммоль) у тетрагідрофу-
рані (10мл) перемішують при 0°C. Додають гідрид
натрію, 60% у мінеральному маслі, (80мг,
1,95ммоль), та одержану суміш перемішують при
кімнатній температурі 10хв. Охолоджують суміш
до 0°C, та додають йодметан (0,12мл, 1,8ммоль).
Одержану суміш перемішують при кімнатній тем-
пературі 18год. Розводять суміш водним насиче-
ним розчином гідрокарбонату натрію, екстрагу-
ють етилацетатом, та концентрують органічний
шар. Одержаний залишок очищують хромато-
графією на силікагелі, елюючи градієнтом від
чистого гексану до суміші гексан:етилацетат (9:1),
і одержують 400мг (60%) вказаної в заголовкусполуки у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР
(CDCl₃) δ 7,70 (s, 1H), 7,55-7,69 (m, 2H), 7,27-7,46
(m, 5H), 5,27 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,41 (s, 3H),
1,05-1,29 (m, 21H).

Підготовчий синтез 90

Синтез
метоксиметил]бензонітрилу

Суміш

3-[(4-гідроксиметилфеніл)-
триізопропілсиланілоксиметилфеніл)метил]-
бензонітрилу (0,4г, 0,976ммоль), тетрагідрофура-
ну (10мл) та 1М розчину фториду тетрабутила-
монію у тетрагідрофурани (1,2мл, 1,2ммоль) пе-
ремішують при кімнатній температурі 18год.
Одержану суміш розводять водою (100мл) та
екстрагують етилацетатом (2×50мл), а об'єднані
екстракти концентрують. Одержаний залишок
очищують хроматографією на силікагелі, елюю-
ючи градієнтом від чистого гексану до суміші гек-
сан:етилацетат (1:1), і одержують вказану в заго-

ловку сполуку (188мг, 76%) у вигляді безбарвного масла. LCMS M+1 254.

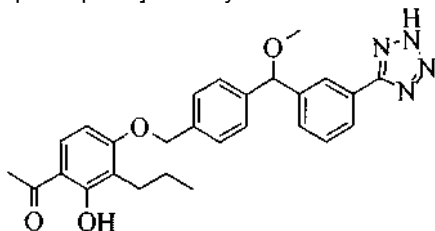
Підготовчий синтез 91

Синтез 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-метоксиметил]бензонітрилу

Вказану в заголовку сполуку одержують за методикою, подібною до методики одержання 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)-феніл](тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрилу, застосовуючи 3-[[4-гідроксиметилфеніл]метоксиметил]бензонітрил, і одержують 248мг (78%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла. LCMS M+1 430.

Приклад 70

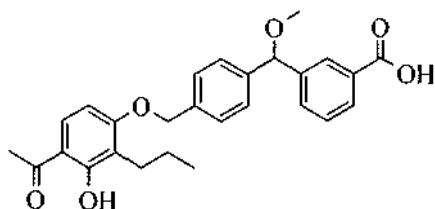
Синтез 1-[2-гідрокси-4-(4-{метокси-[3-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]метил}бензилокси)-3-пропілфеніл]етанону



Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною для 1-[4-(4-{фтор-[3-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]метил}бензилокси)-2-гідрокси-3-пропілфеніл]етанону, застосовуючи 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]метоксиметил]бензонітрил, і одержують вказану в заголовку сполуку (129мг, 47%) у вигляді блідо-лілової піни. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,85 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,42-7,49 (m, 4H), 6,71 (d, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,57-2,61 (m, 5H), 2,09 (s, 3H), 1,47-1,56 (m, 2H), 0,84-0,92 (m, 3H). LCMS M-1 471.

Приклад 71

Синтез 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-метоксиметил]бензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною для 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-гідроксиметил]бензойної кислоти, застосовуючи 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]метоксиметил]бензонітрил, і одержують білу тверду речовину, 82%. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13,00 (bs, 1H), 12,85 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79-7,85 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,40-7,48 (m, 5H), 6,72 (d, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,30 (s, 3H),

2,58-2,61 (m, 5H), 1,44-1,52 (m, 2H), 0,84-0,88 (m, 3H). LCMS M+1 449.

Підготовчий синтез 92

Синтез 3-(4-триізопропілсиланілоксиметил-бензоїл)бензонітрилу

Суміш

3-[гідрокси-(4-триізопропілсиланілоксиметилфеніл)метил]-бензонітрилу (2,06г, 5,21ммоль), періодинану Десса-Мартіна (1,1,1-триацетокси-1,1-дигідро-1,2-бензіодоксол-3(Н)-он) (2,7г, 6,25ммоль) та дихлорметану (50мл) перемішують при кімнатній температурі 24год. Одержану суміш розводять водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію та екстрагують дихлорметаном (2×50мл). Об'єднані екстракти сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують. Одержаний залишок очищають хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від чистого гексану до суміші гексан:етилацетат (8:2), і одержують вказану в заголовку сполуку (1,2г, 60%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,06-8,10 (m, 2H), 7,89-7,91 (m, 1H), 7,79-7,81 (m, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,54-7,56 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 1,17-1,31 (m, 21H).

Підготовчий синтез 93

Синтез 3-[1-(4-триізопропілсиланілоксиметилфеніл)-вініл]бензонітрилу

Суміш броміду метилтрифенілфосфонію (0,2г, 0,56ммоль) та тетрагідрофурану (10мл) перемішують при 0°C. Додають трет-бутилат калію (72мг, 0,64ммоль), та перемішують одержаний жовтий розчин 10хв. при кімнатній температурі. Охолоджують розчин до 0°C, та додають 3-(4-

триізопропілсиланілоксиметил-бензоїл)бензонітрил (0,2г, 0,51ммоль). Одержану оранжеву реакційну суміш перемішують 1год. при кімнатній температурі. Розводять реакційну суміш водою та екстрагують етилацетатом (2×50мл). Екстракти об'єднують, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують. Одержаний залишок очищають хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від чистого гексану до суміші гексан .етилацетат (9:1), і одержують вказану в заголовку сполуку (90мг, 45%) у вигляді безбарвного воску. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,60-7,67 (m, 3H), 7,47 (t, 1H), 7,37-7,40 (m, 2H) 7,27-7,28 (2H), 5,60 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 1,10-1,29 (m, 21H).

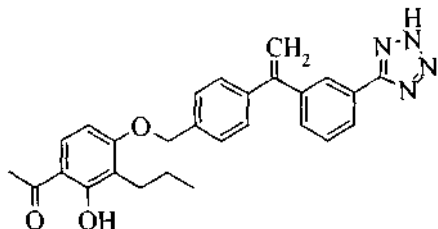
Підготовчий синтез 94

Синтез 3-{1-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-вініл}бензонітрилу

Вказану в заголовку сполуку одержують за методикою, аналогічною описаній для 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-метоксиметил]бензонітрилу, застосовуючи 3-[1-(4-триізопропілсиланілоксиметил-феніл)вініл]бензонітрил, і одержують вказану в заголовку сполуку (0,46г, 47%) у вигляді білої твердої речовини. LCMS M+1 412.

Приклад 72

Синтез 1-[2-гідрокси-3-пропіл-4-(4-{1-[3-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]-етил}бензилокси)феніл]етанону



Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною для 1-[4-(4-{фтор-[3-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]метил}бензилокси)-2-гідрокси-3-пропілфеніл]етанону, застосовуючи 3-{1-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]вініл}бензонітрил, і одержують 72мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовто-коричневої твердої речовини (65%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 12,87 (s, 1H), 8,00-8,07 (m, 2H), 7,83-7,86 (m, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,39-7,54 (m, 4H), 6,76 (d, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,58-2,65 (m, 5H), 1,48-1,53 (m, 2H), 0,89 (t, 3H). LCMS M-1 453.

Підготовчий синтез 95

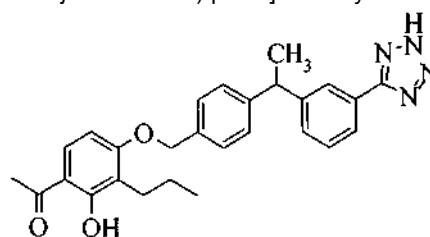
Синтез 3-{1-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-етил}бензонітрилу

Завантажують 3-{1-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)-феніл]вініл}бензонітрил (0,105г, 0,255ммоль), етилацетат (50мл) та PtO_2 (0,010г) у реактор Парра для роботи під тиском. Продувають реакційну посудину азотом, нагнітають у реактор із реакційною сумішшю водень під тиском (400кПа), герметизують реактор, та струшують реакційну суміш при температурі навколишнього середовища. Продовжують реакцію протягом 2,5год. Випускають надлишок водню з реактора та продувають його азотом. Фільтрують реакційну суміш для видалення платиного каталізатора. Завантажують фільтрат та PtO_2 (0,019г) у реактор Парра для роботи під тиском. Продувають реакційну посудину азотом, нагнітають у реактор з реакційною сумішшю водень під тиском (400кПа), герметизують реактор, та струшують реакційну суміш при температурі навколишнього середовища. Продовжують реакцію протягом 6год. Випускають надлишок водню з реактора та продувають його азотом. Фільтрують реакційну суміш для видалення платиного каталізатора, та видаляють розчинник у вакуумі. Завантажують концентрат, етилацетат (50мл) та PtO_2 (0,022г) у реактор Парра для роботи під тиском. Продувають реакційну посудину азотом, нагнітають у реактор з реакційною сумішшю водень під тиском (400кПа), герметизують реактор, та струшують реакційну суміш при температурі навколишнього середовища. Продовжують реакцію протягом 18год. Випускають надлишок водню з реактора та продувають його азотом. Фільтрують реакційну суміш для видалення платиного каталізатора, та видаляють розчинник у вакуумі.

Завантажують концентрат, етилацетат (150мл), платиновий каталізатор з попередніх фільтрувань та PtO_2 (0,105г) у реактор Парра для роботи під тиском. Продувають реакційну посудину азотом, нагнітають у реактор з реакційною сумішшю водень під тиском (400кПа), герметизують реактор, та струшують реакційну суміш при температурі навколишнього середовища. Продовжують реакцію протягом 22,5год. Випускають надлишок водню з реактора та продувають його азотом. Фільтрують одержану реакційну суміш для видалення платиного каталізатора. Одержану суміш фільтрують та концентрують, одержуючи 25мг вказаної в заголовку сполуки (25%) у вигляді плівки. LCMS M-1 412.

Приклад 73

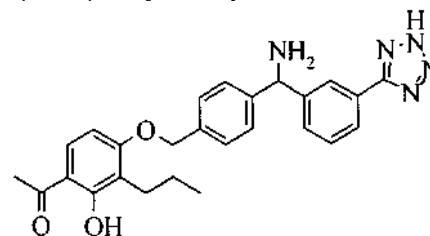
Синтез 1-[2-гідрокси-3-пропіл-4-(4-{1-[3-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]-етил}бензилокси)феніл]етанону



Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною для 1-[4-(4-{фтор-[3-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]метил}бензилокси)-2-гідрокси-3-пропілфеніл]етанону, застосовуючи 3-{1-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]етил}бензонітрил. Одержують вказану в заголовку сполуку (12,5мг, 45%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,85 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75-7,85 (m, 2H), 7,35-7,54 (m, 6H), 6,73 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 2,55-2,60 (m, 5H), 1,66 (d, 3H), 1,46-1,50 (m, 2H), 0,87 (t, 3H). LCMS M+1 457.

Приклад 74

Синтез 1-[4-(4-{аміно-[3-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]метил}бензилокси)-2-гідрокси-3-пропілфеніл]етанону

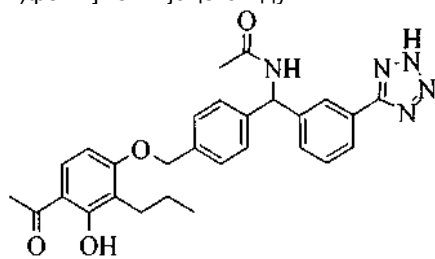


Суміш 1-[4-(4-{азидо-[3-(2Н-тетразол-5-іл)феніл]метил}бензилокси)-2-гідрокси-3-пропілфеніл]етанону (340мг, 0,703ммоль), трифенілфосфіну (195мг, 0,74ммоль), води (0,5мл) та тетрагідрофурану (5мл) перемішують при кімнатній температурі 48год. Одержану суміш фільтрують, осад промивають тетрагідрофураном (2мл) та сушать у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (169мг, 52%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,86 (s, 1H), 8,9 (bs, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,80 (d,

1H), 7,35-7,58 (m, 6H), 6,72 (d, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,58-2,62 (m, 5H), 1,46-1,54 (m, 2H), 0,88 (t, 3H). LCMS M-1 456.

Приклад 75

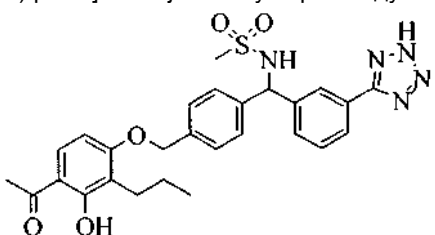
Синтез N-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]метил]ацетаміду



Суміш 1-[4-(4-{аміно-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]метил}бензилокси)-2-гідрокси-3-пропілфеніл]етанону (80мг, 0,175ммоль), ацетилхлориду (15мл, 0,211ммоль) та дихлорметану (1,5мл) перемішують при кімнатній температурі. Додають піридин (50мл, 0,62ммоль), та перемішують одержану суміш при кімнатній температурі 24год. Додають додаткову порцію ацетилхлориду (20мл, 0,28ммоль), та перемішують одержану реакційну суміш ще 24год. Неочищену реакційну суміш очищують препаративною хроматографією з оберненою фазою на колонці C18, елюючи градієнтом від 4:6 ацетонітрил:вода (0,1% трифтороцтової кислоти) до 8:2 ацетонітрил:вода (0,1% трифтороцтової кислоти), і одержують вказану в заголовку сполуку (53мг, 61%), у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,85 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,36-7,61 (m, 6H), 6,73 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,59-2,62 (m, 5H), 1,97 (s, 3H), 1,46-1,53 (m, 2H), 0,88 (t, 3H). LCMS M-1=498.

Приклад 76

Синтез N-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]метил]метансульфонаміду



Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною в Прикладі 74, застосовуючи метансульфонілхлорид та 1-[4-(4-{аміно-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]метил}бензилокси)-2-гідрокси-3-пропілфеніл]етанон, і одержують сполуку (22мг, 28%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,86 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91-7,94 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60-7,62 (m, 2H), 7,44-7,51 (m, 4H), 6,72 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,57-2,62 (m, 5H), 1,46-1,53 (m, 2H), 0,87 (t, 3H). LCMS M+1 536.

Підготовчий синтез 96

Синтез 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]азидо-метил]бензонітрилу

Суміш 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-гідроксиметил]бензонітрилу (3г, 7,22ммоль), 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ену (2,3мл, 15,2ммоль), дифенілфосфорилазиду (3,3мл, 15,2ммоль) та тетрагідрофурану (20мл) перемішують 2год. при 50°C. Одержану суміш концентрують, а неочищений залишок очищують хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від чистого гексану до суміші 7:3 гексан:етилацетат, і одержують вказану в заголовку сполуку 1,77г, 56% у вигляді білої твердої речовини. LCMS M-1 439.

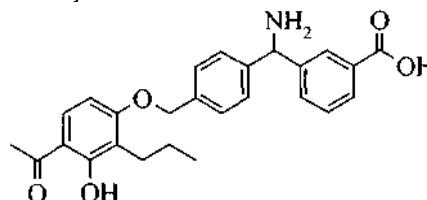
Підготовчий синтез 97

Синтез 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]аміно-метил]бензонітрилу

Суміш 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]азидо-метил]бензонітрилу (1,77г, 4,02ммоль), трифенілфосфіну (1,16г, 4,42ммоль), води (0,5мл) та тетрагідрофурану (25мл) перемішують 18год. Одержану суміш концентрують, розводять водою (100мл) та екстрагують етилацетатом (3×50мл). Об'єднані екстракти сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують, одержуючи яскраво-жовтий залишок. Сполуку використовують без додаткового очищення. LCMS M-1 413.

Приклад 77

Синтез 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]аміно-метил]бензойної кислоти

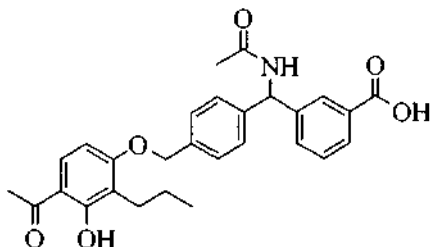


Суміш 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]аміно-метил]бензонітрилу, 5-н. водного розчину гідроксиду натрію (15мл, 75ммоль) та етанолу (50мл) перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником 3год. Доводять pH до 2, додаючи концентрований водний розчин хлористоводневої кислоти, та екстрагують етилацетатом (3×50мл). Об'єднані екстракти промивають водою (50мл) та розсолем (50мл), сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують. Одержаний залишок очищують за 4 операції препаративною хроматографією з оберненою фазою на колонці C18, елюючи градієнтом від суміші 8:2 вода (0,1% розчин трифтороцтової кислоти):ацетонітрил до чистого ацетонітрилу, і одержують 1,5г (87%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої кристалічної твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13,25 (bs, 1H), 12,86 (s, 1H), 9,00 (bs, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,51-7,62 (m, 5H), 6,73 (d, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,28 (s, 2H),

2,57-2,62 (m, 5H), 1,46-1,53 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).
LCMS M-1 432.

Приклад 78

Синтез 3-{ацетиламіно-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]метил}бензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують за методикою, подібною до методики одержання N-{{4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)-феніл}-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]метил}ацетаміду, застосовуючи 3-{{4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл}амінометил}бензойну кислоту, і одержують білу тверду речовину (48%).
¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13,01 (bs, 1H), 12,86 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 7,80-7,88 (m, 3H), 7,37-7,57 (m, 6H), 6,72 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,57-2,62 (m, 5H), 1,95 (s, 3H), 1,46-1,53 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).
LCMS M+1 476.

Загальна методика I

Загальна методика хроматографічного розділення рацемічної суміші на індивідуальні енантіомери

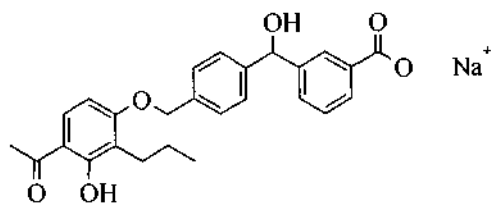
Відповідну рацемічну сполуку, наприклад, 1-[2-гідрокси-4-(4-{гідрокси-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]метил}бензилокси)-3-метилфеніл]пропан-1-он (56мг, 0,126ммоль), розчиняють у суміші ацетону, тетрагідрофурану та ізопропілового спирту. Розчин концентрують, одержуючи масло, яке розводять ізопропіловим спиртом (1мл). Одержаний розчин розділяють хіральною хроматографією за дві операції, використовуючи колонку Chiralcel OD, 2×25см, елюючи ізократично сумішшю 3:1 гептан:ізопропіловий спирт при швидкості потоку 14мл/хв., і одержують 27мг фракції, що елюється першою, позначеної як ізомер 1 (Приклад 79, 100% ee), та 25мг фракції, що елюється першою, позначеної як ізомер 2 (Приклад 80, 95% ee).

Вказані нижче сполуки одержують практично за методикою, описаною у Загальній методиці 1. У Прикладах 83 та 84 вказані стереохімічні конфігурації є скоригованими конфігураціями, вказаними у пріоритетному документі.

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані
79	1-[2-гідрокси-4-(4-{гідрокси-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-метил}бензилокси)-3-метилфеніл]пропан-1-он, ізомер 1		100% e.e. ES MS 443 M-1
80	1-[2-гідрокси-4-(4-{гідрокси-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-метил}бензилокси)-3-метилфеніл]-пропан-1-он, ізомер 2		95% e.e. ES MS 443 M-1
81	1-[4-(4-{фтор-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-метил}бензилокси)-2-гідрокси-3-пропілфеніл]-етанон, ізомер 1		100% e.e. ES MS 459 M-1
82	1-[4-(4-{фтор-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-метил}бензилокси)-2-гідрокси-3-пропілфеніл]-етанон, ізомер 2		95,5% e.e. ES MS 459 M-1.

83	(+)-3-{[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропіл-феноксиметил)феніл]-гідроксиметил}бензойна кислота, ізомер 1		100% e.e. ES MS 433 M-1. [a] _D ²⁰ =+12,6° (C=1,0, DMSO)
84	(-)-3-{[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропіл-феноксиметил)феніл]-гідроксиметил}бензойна кислота, ізомер 2		100% e.e. ES MS (m/z) (m±1) 433. [a] _D ²⁰ =-11,4° (C=1,0, DMSO)

Приклад 85
Синтез 3-{[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]гідроксиметил}бензоату натрію



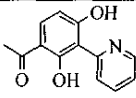
3-{[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]гідроксиметил}-бензойну кислоту (357мг, 0,822ммоль) перемішують у суміші етилацетату (4мл) та тетрагідрофурану (4мл) при кімнатній температурі. Додають розчин 2-етилгексаноату натрію (150мг, 0,904ммоль) у етилацетаті (2мл), та одержану реакційну суміш перемішують протягом ночі. Концентрують реакційну суміш, а одержане густе масло розводять діетиловим ефіром (5мл) та енергійно перемішують. Одержаний білий осад відфільтровують та сушать у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (94%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,85 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,38-7,39 (m, 4H), 7,33 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 5,70 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,57-2,62 (m, 5H), 1,46-1,53 (m, 2H), 0,88 (t, 3H). LCMS M-1 433 (вихідна кислота).

Підготовчий синтез 98

Синтез 1-(2,6-дигідрокси-біфеніл-3-іл)етанону
До розчину 1-(2,4-дигідрокси-3-йодфеніл)етанону (1,0г, 3,59ммоль; 581938, може бути виготовлений, як описано у публікації Бату та Стівенсона (G. Batu, R. Stevenson, J. Org. Chem. 1979, 44, 3948)) у суміші тетрагідрофуран/вода (15мл/3мл) при кімнатній температурі додають фенілборну кислоту (0,877г, 7,19ммоль), Pd(dppf)₂Cl₂ (0,088г, 0,107ммоль) та моногідрат гідроксиду цезію (1,81г, 10,8ммоль). Після перемішування протягом 15год. суміш фільтрують через шар целіту, промиваючи етилацетатом. Одержаний залишок розводять 30мл 1-н. розчину хлористоводневої кислоти та екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивають розсолон, сушать над сульфатом магнію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском. Одержаний залишок очищують флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 30% етилацетат/гексан, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини: MS (m/z) 228(M+); ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13,1 (s, 1H), 10,6 (bs, 1H), 7,81 (d, J=8,8Гц, 1H), 7,41-7,28 (m, 5H), 6,61 (d, J=8,8Гц, 1H), 2,58 (s, 3H); R_f=0,58 у суміші 40% етилацетат/гексан.

Вказані нижче сполуки одержують практично за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 98.

Підг. синт. №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані
99	1-(2,4-дигідрокси-3-тіофен-3-іл-феніл)етанон		MS (m/e): 235 (M+1)
100	1-(2,4-дигідрокси-3-тіофен-2-іл-феніл)етанон		MS (m/e): 235 (M+1)
101	1-(4'-фтор-2,6-дигідрокси-біфеніл-3-іл)етанон		MS (m/e): 247 (M+1)

102	1-(2,4-дигідрокси-3-піридин-2-іл-феніл)етанон		MS (m/e): 230 (M+1)
-----	---	---	------------------------

Підготовчий синтез 103

Синтез 3-[[4-(5-ацетил-6-гідроксибіфеніл-2-ілоксиметил)феніл]-(гідроксиметил)бензонітрилу

До розчину 1-(2,6-дигідроксибіфеніл-3-іл)етанону (446мг, 1,95ммоль) та 3-[[4-(4-йодметилфеніл)-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрилу (848мг, 1,95ммоль) у ацетоні (50мл) додають карбонат калію (450мг, 3,25ммоль). Суспензію нагрівають при 50°C протягом 14год. Після охолодження до кімнатної температури одержану суміш виливають у насичений розчин хлориду амонію (15мл) та екстрагують етилацетатом (4×20мл). Органічні екстракти об'єднують, промивають розсолем, сушать над сульфатом магнію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, одержуючи світло-жовте масло: MS (m/z): 523(M+). Одержаний залишок потім розчиняють у метанолі та додають моногідрат n-толуолсульфонові кислоти. Через 1год. розчинник видаляють під зниженим тиском. Одержаний залишок очищають флеш-хроматографією (градієнт від 20% до 45% суміші етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді піни: MS (m/z): 449 (M+), 432 (M-OH).

Підготовчий синтез 104

Синтез 3-[[4-(5-ацетил-6-гідроксибіфеніл-2-ілоксиметил)бензоїл]бензонітрилу

До розчину 3-[[4-(5-ацетил-6-гідроксибіфеніл-2-ілоксиметил)феніл]-(гідроксиметил)бензонітрилу (100мг, 0,22ммоль) у дихлорметані (10мл) додають періодинан Десса-Мартіна (113,5мг, 0,266ммоль) та карбонат калію (33,8мг). Через 5хв. одержану суміш одразу ж завантажують у картридж із силікагелем. Очищають флеш-хроматографією (лінійний градієнт від чистого гексану до суміші 50% етилацетат/гексан), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (вихід 98%): ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 12,8 (2, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,76-7,70 (m, 3H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,48-7,33 (m, 7H), 6,58 (d, J=8,8Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,59 (2, 3H); R_f=0,29 у суміші 40% етилацетат/гексан.

Підготовчий синтез 105

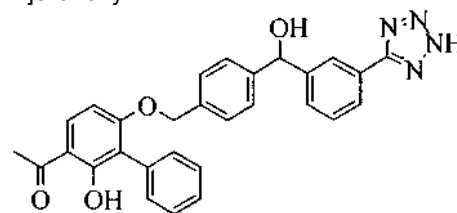
Синтез 1-(2-гідрокси-6-{4-[3-(2H-тетразол-5-іл)бензоїл]бензилокси}біфеніл-3-іл)етанону

До охолодженого до -10°C розчину 3-[[4-(5-ацетил-6-гідроксибіфеніл-2-ілоксиметил)феніл]-(гідроксиметил)бензонітрилу (100мг, 0,22ммоль) у дихлорметані (10мл) додають триетилсилан (2,0екв.) та BF₃·Et₂O (2,0екв.). Через 30хв. додають ще по 2екв. кожного реагента. Реакція завершується через 1год. Одержану суміш гасять 3мл 1-н. розчину NaOH та екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають розсолем; сушать над сульфатом магнію; фільтрують та концентрують досуха.

Одержаний залишок очищають флеш-хроматографією (від 15% до 35% суміші етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 12,8 (2, 1H), 7,72 (d, J=9,2Гц, 1H), 7,50-7,32 (m, 8H), 7,19-7,08 (m, 4H), 6,58 (d, J=9,2Гц, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,59 (s, 3H).

Приклад 86

Синтез 1-[2-гідрокси-6-(4-{гідрокси-[3-(2H-тетразол-5-іл)феніл]метил}бензилокси)біфеніл-3-іл]етанону

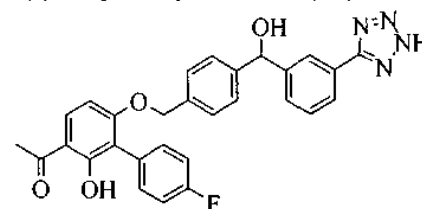


До розчину 3-[[4-(5-ацетил-6-гідроксибіфеніл-2-ілоксиметил)феніл]-(гідроксиметил)бензонітрилу (230мг, 0,430ммоль)

у суміші ізопропанол/вода (9мл, 2/1) додають азид натрію (4,0екв.) та бромід цинку (2,0екв.). Потім розчин нагрівають при 110°C протягом 2,5 діб. Після охолодження до кімнатної температури додають 5мл 1-н. розчину хлористоводневої кислоти, а одержану суміш екстрагують етилацетатом (5×20мл). Органічні екстракти об'єднують, промивають розсолем, сушать над сульфатом магнію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском досуха. Одержаний залишок очищають флеш-хроматографією (лінійний градієнт від чистого дихлорметану до суміші 9/1/0/0,2 дихлорметан/ACN/AcOH), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білого залишку: MS (m/z): 492(M+); ¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ 12,9 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,90 (d, J=8,8Гц, 1H), 7,62-7,50 (m, 5H), 7,29-7,25 (m, 4H), 6,79 (d, J=8,8Гц, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,60 (s, 3H).

Приклад 87

Синтез 1-[4'-фтор-2-гідрокси-6-(4-{гідрокси-[3-(2H-тетразол-5-іл)феніл]метил}бензилокси)біфеніл-3-іл]етанону

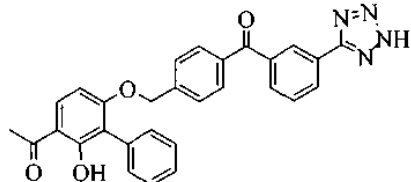


Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у Прикладі 86, використовуючи відповідне похідне бензонітрилу: MS (m/z): 509 (M-1); ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,8 (bs, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,8Гц, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,53-7,15 (m, 10H), 6,79 (d,

J=9,6Гц, 1H), 6,07 (bs, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,59 (s, 3H).

Приклад 88

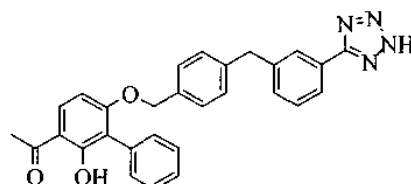
Синтез 1-(2-гідрокси-6-{4-[3-(2H-тетразол-5-іл)бензоїл]бензилокси}біфеніл-3-іл)етанону



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у Прикладі 86, використовуючи 3-[4-(5-ацетил-6-гідроксибіфеніл-2-ілоксиметил)бензонітрил: MS (m/z): 489 (M-1); ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,8 (s, 1H), 8,34-8,30 (m, 2H), 7,97 (d, J=8,8Гц, 1H), 7,88-7,73 (m, 4H), 7,46-7,27 (m, 7H), 6,83 (d, J=8,8Гц, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,61 (s, 3H).

Приклад 89

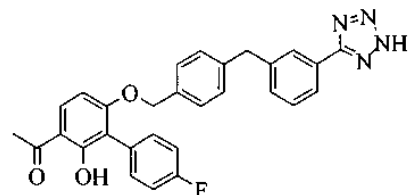
Синтез 1-(2-гідрокси-6-{4-[3-(2H-тетразол-5-іл)-бензил]бензилокси}-біфеніл-3-іл)етанону



Вказану в заголовку сполуку можна виготовити практично за методикою, описаною у Прикладі 61, використовуючи 1-(2-гідрокси-6-{4-[3-(2H-тетразол-5-іл)бензоїл]бензилокси}біфеніл-3-іл)етанон з підготовчого синтезу 187: MS (m/z): 475 (M-1).

Приклад 90

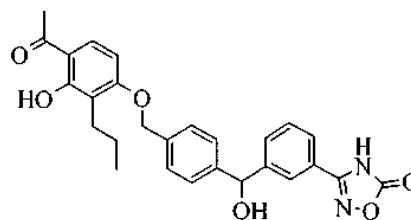
Синтез 1-(4'-фтор-2-гідрокси-6-{4-[3-(2H-тетразол-5-іл)-бензил]бензилокси}-біфеніл-3-іл)етанону



Вказану в заголовку сполуку можна виготовити практично за методикою, описаною у Прикладі 61, використовуючи відповідну гідроксильну сполуку з Прикладу 87: MS (m/z): 495(M+1); ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,8 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,8Гц, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,24-7,14 (m, 6H), 6,80 (d, J=9,6Гц, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,00 (s, 1H), 2,58 (s, 3H).

Приклад 91

Синтез 3-[3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]феніл]-4H-[1,2,4]оксадіазол-5-ону



Додають гідроксиламін (50% розчин у воді, 0,128мл, 2,09ммоль) до розчину 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрилу (950мг, 1,90ммоль) у етанолі (20мл) та перемішують. Нагрівають розчин при кипінні протягом 3год. Охолоджують одержану реакційну суміш до температури навколишнього середовища та концентрують досуха. Розчиняють одержаний залишок у тетрагідрофурані (20мл) та охолоджують до 0°C. Додають піридин (226мг, 2,85ммоль) та 2-етилгексилхлороформіат (403мг, 2,09ммоль) та перемішують. Через 30хв. додають воду (50мл) та екстрагують етилацетатом. Об'єднують органічні екстракти, сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують досуха. Розчиняють одержаний залишок у ксилолі (20мл) та нагрівають до 130°C. Через 4год. охолоджують до температури навколишнього середовища та концентрують під зниженим тиском досуха. Очищують одержаний залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю ацетон:оцтова кислота:гексан (25%:1%:74%), і одержують білу тверду речовину. Розчиняють одержану тверду речовину у суміші 1% водного розчину хлористоводневої кислоти з метанолом та перемішують. Через 1год. концентрують під зниженим тиском досуха. Очищують одержаний залишок хроматографією з оберненою фазою, елюючи сумішшю метанол:оцтова кислота:вода, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (22мг, 2,4%): ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 0,86 (t, 3H), 1,48 (секстет, 2H), 2,56 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 5,79 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,49 (t, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 12,83 (s, 1H), 12,96 (bs, 1H); мас-спектрометрія з електро-розпилюванням негативних іонів m/z (відносна інтенсивність) 473 (100).

Підготовчий синтез 106

Синтез 1-[4-(4-бромметил-бензилокси)-3-хлор-2-гідроксифеніл]етанону

Змішують 1-(3-хлор-2,4-дигідроксифеніл)етанон (6,00г, 32,2ммоль), 1,4-біс-бромметилбензол (8,48г, 31,2ммоль) та карбонат калію (4,44г, 32,2ммоль) у ацетоні (400мл) та нагрівають при кипінні. Через 1год. охолоджують до кімнатної температури та додають 10% розчин хлористоводневої кислоти (300мл). Відфільтровують та розтирають одержану тверду речовину у суміші 1:1 діетиловий ефір/гексан. Очищують хроматографією на колонці, елюючи сумішшю 40% тетрагідрофуран/гексан, і одержують 1-[4-(4-бромметилбензилокси)-3-хлор-2-гідроксифеніл]етанон (3,00г, 8,12ммоль) у вигляді білої твердої речовини. MS (m/z): 368,9 (M-1).

Підготовчий синтез 107

Синтез 1-(3-бромфеніл)-3-диметиламінопропенону

Об'єднують 1-(3-бромфеніл)етанол (10г, 50,2ммоль) та диметилацеталь диметилформаміду (60г, 502ммоль) у запаяній трубці, нагрівають до 150°C протягом 12год. Охолоджують розчин, та випарюють надлишок диметилацеталю диметилформаміду. Очищають залишок хроматографією на колонці, і одержують вказану в заголовку сполуку (3,05г, 12,0ммоль) у вигляді білої твердої речовини. MS (m/z): 254,1 (M).

Підготовчий синтез 108 Синтез 4-(3-бромфеніл)-піримідин-2-олу

Змішують 1-(3-бромфеніл)-3-диметиламінопропенон (3,00г, 11,8ммоль), сечовину (544мг, 11,8ммоль), етилат натрію (4,00г, 21% (мас.) у етанолі) та етанол (24мл) та нагрівають до 150°C у запаяній трубці протягом ночі. Охолоджують до кімнатної температури та виливають у 1% розчин хлористоводневої кислоти (50мл). Збирають білу тверду речовину шляхом фільтрування, і одержують 4-(3-бромфеніл)-піримідин-2-ол (2,60г, 10,4ммоль). MS (m/z): 251,2 (M+1).

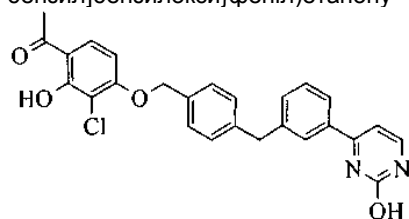
Підготовчий синтез 109

Синтез 4-[3-(5,5-диметил-[1,3,2]діоксaborинан-2-іл)феніл]-піримідин-2-олу

Змішують 4-(3-бромфеніл)-піримідин-2-ол (1,50г, 5,97ммоль), біс(неопентилгліколято)дибор (1,62г, 7,17ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (505мг, 0,597ммоль) та ацетат калію (1,76г, 17,9ммоль) у продукції N₂ колбі, додають безводний DMSO (50мл) та занурюють у баню з температурою 80°C. Нагрівають протягом ночі, після чого виливають у 1% розчин хлористоводневої кислоти (100мл). Нейтралізують бікарбонатом натрію, екстрагують етилацетатом, сушать, фільтрують та конденсують, і одержують 4-[3-(5,5-диметил-[1,3,2]діоксaborинан-2-іл)феніл]-піримідин-2-ол (300мг) у вигляді коричневої твердої речовини. MS (m/z): 173,1 (M-C₅H₁₀BO₂+1).

Приклад 92

Синтез 1-(3-хлор-2-гідрокси-4-{4-[3-(2-гідроксипіримідин-4-іл)-бензил]бензилокси}феніл)етанону



Готують розчин 1-[4-(4-бромметилбензилокси)-3-хлор-2-гідроксифеніл]-етанону (402мг, 1,06ммоль) та складного ефіру борної кислоти (300мг, 1,05ммоль) у водному розчині карбонату натрію (2М, 3мл) та DME (10мл). Обробляють тетракіс(трифенілфосфін)паладієм(0) (61мг, 0,05ммоль) та знегажують п'ять разів (загальнолабораторний вакуум/азот). Нагрівають світложовту реакційну суміш до 70°C, при цьому вона змінює колір із жовтого на чорний. Охолоджують одержану суміш до кімнатної температури, після

чого розводять водою та етилацетатом. Розділяють шари, та екстрагують водний шар етилацетатом. Об'єднують органічні шари та промивають розсоллом, сушать (MgSO₄), фільтрують, та концентрують у вакуумі, одержуючи твердий залишок. Очищають одержаний залишок РХВЕ з оберненою фазою (колонка C-18), елюючи градієнтом від 15% до 85% ацетонітрил/вода, і одержують

1-(3-хлор-2-гідрокси-4-{4-[3-(2-гідроксипіримідин-4-іл)-бензил]бензилокси}-феніл)етанол (5мг, 0,01ммоль) у вигляді білої твердої речовини: ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,60 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,92 (d, 1H), 8,12 (d, 2H), 8,45 (d, 1H), 13,12 (s, 1H); MS (m/z): 459,1 (M-1).

Підготовчий синтез 110

Синтез 4-(3-бромфеніл)піримідин-2-іламіну

Змішують 1-(3-бромфеніл)-3-диметиламінопропенон (3,00г, 11,8ммоль) та хлорид гуанідину (1,12г, 11,8ммоль), етилат натрію (5мл, 21% (мас.) розчин у етанолі), абсолютний EtOH (24мл) та нагрівають зі зворотним холодильником протягом ночі. Охолоджують до кімнатної температури та виливають у 1% розчин хлористоводневої кислоти (200мл). Екстрагують етилацетатом, сушать над сульфатом натрію та конденсують, одержуючи 4-(3-бромфеніл)піримідин-2-іламін (930мг, 3,72ммоль) у вигляді білої твердої речовини. MS (m/z): 250,2 (M).

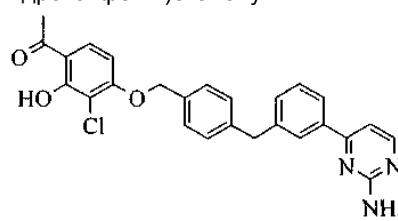
Підготовчий синтез 111

Синтез 4-[3-(5,5-диметил-[1,3,2]діоксaborинан-2-іл)феніл]піримідин-2-іламіну

Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 109, використовуючи 4-(3-бромфеніл)-піримідин-2-іламін (2,00г, 8,00ммоль). Вказану в заголовку сполуку (1,71г, 6,04ммоль) виділяють у вигляді коричневої твердої речовини. MS (m/z): 216,2 (M-C₅H₈+1).

Приклад 93

Синтез 1-(4-{4-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-бензил]бензилокси}-3-хлор-2-гідроксифеніл)етанону



Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною в Прикладі 92, використовуючи 4-[3-(5,5-диметил-[1,3,2]діоксaborинан-2-іл)феніл]піримідин-2-іламін (327мг, 1,15ммоль) та 1-[4-(4-бромметилбензилокси)-3-хлор-2-гідроксифеніл]етанол (400мг, 1,08ммоль). Вказану в заголовку сполуку (109мг, 0,237ммоль) виділяють у вигляді жовтої твердої речовини: ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,10 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,62 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,29 (m,

2H), 7,40 (m, 4H), 7,92 (m, 3H), 8,28 (d, 1H), 13,12 (s, 1H); MS (m/z): 458,2 (M-1).

Підготовчий синтез 112

Синтез 3-[[4-(4-ацетил-2-хлор-3-гідроксифеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрилу

Додають діізопропілазодикарбоксилат (DIAD, 5,418г, 26,80ммоль) до розчину 1-(3-хлор-2,4-дигідроксифеніл)етанону (5,000г, 26,80ммоль), 3-[[4-(гідроксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрилу (8,666г, 26,80ммоль) та трифенілфосфіну (7,028г, 26,80ммоль) у тетрагідрофурані (0,200М) при 0°C. Перемішують протягом 2год., з нагріванням до кімнатної температури. Додають силікагель, та випарюють розчинник. Хроматографують на колонці Biotage Flash 75, елюючи градієнтом 50-90% етилацетат/гексан, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (13,00г, 26,42ммоль, 98%); MS (m/z): 490 (M-H).

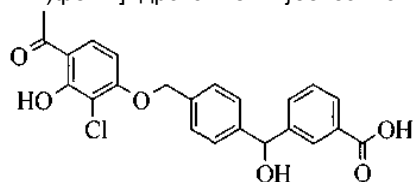
Підготовчий синтез 113

Синтез 3-[[4-(4-ацетил-2-хлор-3-гідроксифеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензойної кислоти

Нагрівають зі зворотним холодильником розчин 3-[[4-(4-ацетил-2-хлор-3-гідроксифеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензо-нітрилу (10,00г, 20,33ммоль) та гідроксиду калію (22,81г, 406,5ммоль) у етанолі (100мл) та воді (25мл) протягом 3 діб. Випарюють леткі речовини, підкислюють 1-н. розчином хлористоводневої кислоти та екстрагують CH_2Cl_2 (тричі). Об'єднують органічні шари, сушать (сульфатом натрію) та випарюють, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (10,00г, 19,57ммоль, 96%); MS (m/z): 510 (M-H).

Приклад 94

Синтез 3-[[4-(4-ацетил-2-хлор-3-гідроксифеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензойної кислоти



Додають *p*-толуолсульфонову кислоту (16,8мг, 0,098ммоль) до розчину 3-[[4-(4-ацетил-2-хлор-3-гідроксифеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензойної кислоти (1,00г, 1,96ммоль) у метанолі (0,20М) та перемішують протягом ночі. Випарюють розчинники, розводять етилацетатом та промивають водою (1 раз) та розсолом (1 раз). Сушать та концентрують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,786мг, 1,84ммоль, 94%); MS (m/z): 426 (M-H).

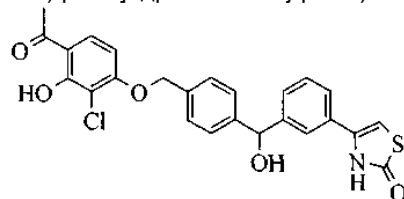
Підготовчий синтез 114

Синтез 1-(3-[[4-(4-ацетил-2-хлор-3-гідроксифеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрил)-2-хлоретанону

Додають оксалілхлорид (256мг, 2,02ммоль) до розчину 3-[[4-(4-ацетил-2-хлор-3-гідроксифеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензойної кислоти (0,786мг, 1,84ммоль) у тетрагідрофурані (0,20М). Додають диметилформамід (5 крапель). Додають ефірний розчин діазометану (1,90ммоль) та перемішують протягом 2год. Додають хлористоводневу кислоту (4-н. розчин у діоксані) для гашення діазометану, що не прореагував, та випарюють розчинники, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,786мг, 1,84ммоль, 94%); MS (m/z): 457 (M-H).

Приклад 95

Синтез 4-(3-[[4-(4-ацетил-2-хлор-3-гідроксифеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрил)-2-хлоретанону



Нагрівають розчин 1-(3-[[4-(4-ацетил-2-хлор-3-гідроксифеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрил)-2-хлоретанону (0,075мг, 0,163ммоль) та тіоціанату калію (159мг, 1,63ммоль) у етанолі (0,20М) протягом ночі при 70°C. Випарюють розчинники та хроматографують залишок. Основна фракція містить вказану в заголовку сполуку (0,005г, 0,010ммоль, 6,1%); ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,61 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,82 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,88 (d, $J=9,8\text{Гц}$, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,49 (m, 1H), 7,71 (d, $J=7,4\text{Гц}$, 1H), 7,87 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 7,92 (d, $J=9,4\text{Гц}$, 1H), 8,04 (s, 1H), 13,12 (s, 1H). MS (m/z): 480 (M-H).

Підготовчий синтез 115

Синтез 3-[[4-(3-гідрокси-2-метил-4-пропіонілфеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрилу

Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 112, застосовуючи 1-(2,4-дигідрокси-3-метилфеніл)пропан-1-он (5,00г, 27,7ммоль). Вказану в заголовку сполуку виділяють у вигляді білого порошку (10,0г, 20,5ммоль, 74%). MS (m/z): 484 (M-H).

Підготовчий синтез 116

Синтез 3-[[4-(3-гідрокси-2-метил-4-пропіонілфеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензойної кислоти

Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 113, застосовуючи 3-[[4-(3-гідрокси-2-метил-4-пропіонілфеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрил (5,00г, 10,3ммоль) та гідроксид калію (11,6г, 206ммоль) у етанолі (100мл) та воді (25мл) при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 3 діб. Концентрують одержану реакційну суміш та підкислюють 1-н. розчином хлористоводневої кислоти, після чого екстрагують дихлорметаном (тричі). Об'єд-

нують органічні шари, сушать (сульфат натрію) та випарюють, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (2,11г, 4,18ммоль, 40%): MS (m/z): 503 (M-H).

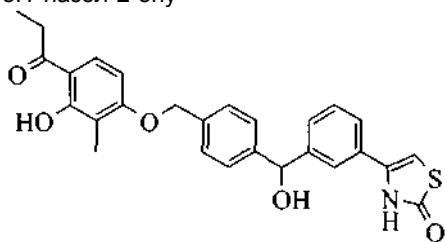
Підготовчий синтез 117

Синтез 1-(4-{4-[[3-(2-хлорацетил)феніл](тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензилокси}-2-гідрокси-3-метилфеніл)пропан-1-ону

Додають оксалілхлорид (0,660г, 5,20ммоль) до розчину 3-[[4-(3-гідрокси-2-метил-4-пропіонілфеноксиметил)феніл](тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензойної кислоти (2,50г, 5,00ммоль) у тетрагідрофурані (0,20М). Додають диметилформамід (5 крапель). Додають ефірний розчин діазометану (15,0ммоль) та перемішують протягом 2 год. Додають хлористоводневу кислоту (4-н. розчин у діоксані) для гашення діазометану, що не прореагував, та випарюють розчинники, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,25г, 4,19ммоль, 85%): MS (m/z): 536 (M-H).

Приклад 96

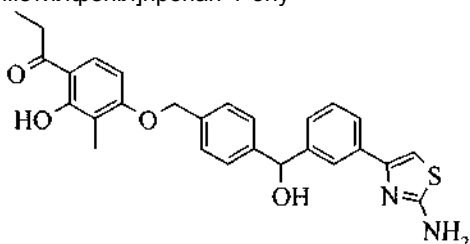
Синтез 4-(3-{гідрокси-4-(3-гідрокси-2-метил-4-пропіонілфеноксиметил)феніл} метил }феніл)-3Н-тіазол-2-ону



Нагривають розчин 1-(4-{4-[[3-(2-хлорацетил)феніл](тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензилокси}-2-гідрокси-3-метилфеніл)пропан-1-ону (0,250г, 0,466ммоль) та тіоціанату калію (90,5мг, 0,931ммоль) у етанолі (0,20 М) протягом ночі при 70°C. Додають п-толуолсульфонову кислоту (10мг) та перемішують протягом ночі. Випарюють розчинники, та хроматографують залишок. Основна фракція містить вказану в заголовку сполуку (0,086г, 0,179ммоль, 39%): ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 1,09 (t, J=7,2Гц, 3H), 2,02 (s, 3H), 3,03 (q, J=9,6Гц, 2H), 5,10 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,82 (d, J=3,9Гц, 1H), 6,11 (d, J=3,9Гц, 1H), 6,70 (d, J=9,0Гц, 1H), 7,42 (q, J=11,2Гц, 4H), 7,51 (t, J=7,8Гц, 1H), 7,71 (d, J=7,8Гц, 1H), 7,81 (d, J=9,0Гц, 1H), 7,87 (d, J=8,2Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 12,88 (s, 1H). MS (m/z): 474 (M-H).

Приклад 97

Синтез 1-[4-(4-{[3-(2-амінотіазол-4-іл)феніл]гідроксиметил}бензилокси)-2-гідрокси-3-метилфеніл]пропан-1-ону



Нагривають розчин 1-(4-{4-[[3-(2-хлорацетил)феніл](тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензилокси}-2-гідрокси-3-метилфеніл)пропан-1-ону (0,250г, 0,466ммоль) та тіосечовини (71мг, 0,931ммоль) у етанолі (0,20М) протягом ночі при 70°C. Додають п-толуолсульфонову кислоту (10мг) та перемішують протягом ночі. Випарюють розчинники, та хроматографують залишок. Основна фракція містить вказану в заголовку сполуку (0,115г, 0,243ммоль, 52%): ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 1,09 (t, J=10,5Гц, 3H), 2,02 (s, 3H), 3,03 (q, J=14,4Гц, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,75 (s, 1H), 6,70 (d, J=9,0Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,37 (d, J=6,43Гц, 1H), 7,42 (m, 6H), 7,60 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 12,89 (s, 1H). MS (m/z): 473 (M-H).

Підготовчий синтез 118

Синтез 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеноксиметил)феніл](тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрилу

Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 112, застосовуючи 1-(2,4-дигідрокси-3-метилфеніл)етанон (5,00г, 30,1ммоль). Вказану в заголовку сполуку виділяють у вигляді білого порошку (3,20г, 6,79ммоль, 23%). MS (m/z): 470 (M-H).

Підготовчий синтез 119

Синтез 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеноксиметил)феніл](тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензойної кислоти

Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 113, застосовуючи 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеноксиметил)феніл](тетрагідропіран-2-ілокси)метил]-бензонітрил (3,20г, 6,79ммоль) та гідроксид калію (7,62г, 136ммоль) у етанолі (100мл) та воді (25мл) при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 3 діб. Випарюють леткі речовини, підкислюють 1-н. розчином хлористоводневої кислоти та екстрагують трьома порціями метиленхлориду. Об'єднують органічні шари, сушать (сульфат натрію) та випарюють, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,10г, 2,24ммоль, 33%): MS (m/z): 490 (M-H).

Підготовчий синтез 120

Синтез тіосемікарбазиду 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеноксиметил)феніл](тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензойної кислоти

Додають оксалілхлорид (0,660г, 5,20ммоль) до розчину 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеноксиметил)феніл](тетрагідропіран-2-ілокси)-метил]бензойної кислоти (1,00г, 2,04ммоль) у тетрагідрофурані (0,20М). Додають диметилформамід (5 крапель). Додають піридин (0,322г, 4,08ммоль) та тіосемікарбазид (0,223г, 2,45ммоль). Перемішують одержану реакційну суміш протягом ночі. Випарюють розчинники. Розчиняють коричневу смолу у суміші ацетон/вода. Екстрагують CH₂Cl₂ (тричі) та етилацетатом (тричі). Об'єднують органічні екстракти, сушать та концентрують, одержуючи вказану в

заголовку сполуку, яку використовують без додаткового очищення (1,20г, 2,04ммоль, 99%): MS (m/z): 563 (M-H).

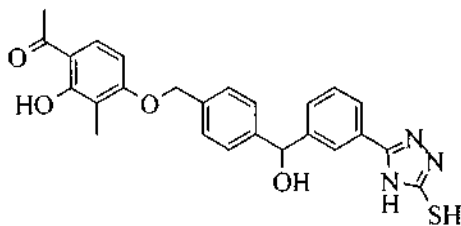
Підготовчий синтез 121

Синтез 1-(2-гідрокси-4-{4-[[3-(5-меркапто-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензилокси}-3-метилфеніл)етанону

Нагрівають розчин тіосемікарбазиду 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензойної кислоти (1,20г, 2,04ммоль) та гідроксиду калію (0,228г, 4,08ммоль) у ацетоні (5,0мл) та воді (5,0мл) протягом ночі. Підкислюють 2-н. розчином хлористоводневої кислоти та екстрагують етилацетатом (5 разів). Об'єднують органічні шари та промивають розсолем, сушать та концентрують, одержуючи вказану в заголовку сполуку, яку використовують без додаткового очищення (1,12г, 2,04ммоль, 99%). MS (m/z): 544 (M-H).

Приклад 98

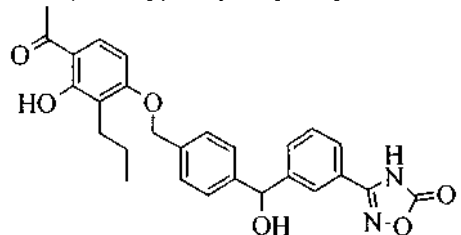
Синтез 1-[2-гідрокси-4-(4-{гідрокси-[3-(5-меркапто-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)феніл]метил}бензилокси)-3-метилфеніл]етанону



Перемішують розчин 1-(2-гідрокси-4-{4-[[3-(5-меркапто-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензилокси}-3-метилфеніл)етанону (1,12г, 2,04ммоль) та п-толуолсульфонові кислоти (50мг) у метанолі (0,2М). Розводять етилацетатом та промивають водою. Сушать органічний шар та концентрують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,250г, 0,551ммоль, загальний вихід в розрахунок на хлорангідрид 27%). ¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 2,02 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 5,76 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,71 (d, J=9,4Гц, 1H), 7,39 (m, 6H), 7,53 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,78 (d, J=9,0Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 12,83 (s, 1H). MS (m/z): 460 (M-H).

Приклад 99

Синтез 3-{3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]феніл]-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-ону



Додають гідроксиламін (50% розчин у воді, 0,128мл, 2,09ммоль) до розчину 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-(тетрагідропіран-2-ілокси)метил]бензонітрилу

(950мг, 1,90ммоль) у етанолі (20мл) та перемішують. Нагрівають розчин при кипінні. Через 3год. охолоджують до температури навколишнього середовища та концентрують, одержуючи залишок. Розчиняють одержаний залишок у тетрагідрофурани (20мл) та охолоджують до 0°C. Додають піридин (226мг, 2,85ммоль) та 2-етилгексилхлороформіат (403мг, 2,09ммоль) та перемішують. Через 30хв. додають воду (50мл) та екстрагують етилацетатом. Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують, одержуючи залишок. Розчиняють одержаний залишок у ксилолі (20мл) та нагрівають до 130°C. Через 4год. охолоджують до температури навколишнього середовища та концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Очищують одержаний залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю ацетон:оцтова кислота:гексан (25%:1%:74%), і одержують білу тверду речовину. Розчиняють одержану тверду речовину у суміші 1% водного розчину хлористоводневої кислоти з метанолом та перемішують. Через 1год. концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Очищують одержаний залишок хроматографією з оберненою фазою, елюючи сумішшю метанол: оцтова кислота:вода, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (22мг, 2,4%): ¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ 0,86 (t, 3H), 1,48 (секстет, 2H), 2,56 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 5,79 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,49 (t, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 12,83 (s, 1H), 12,96 (bs, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням негативних іонів m/z (відносна інтенсивність) 473 (100).

Підготовчий синтез 122

Синтез 3-(тетрагідропіран-2-ілоксиметил)бензонітрилу

Додають п-толуолсульфонову кислоту (2,11г, 12,2ммоль) до розчину 3-гідроксиметилбензонітрилу (16,30г, 122,4ммоль) та 3,4-дигідро-2Н-пірану (51,5г, 612ммоль) у дихлорметані (500мл) та перемішують. Через 90хв. виливають реакційну суміш у насичений бікарбонат натрію, видаляють органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують, і одержують темно-коричнєве масло. Очищують одержаний залишок флеш-хроматографією, елюючи градієнтом 10-15% етилацетат:гексан, і одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді прозорого масла (16,20г, 61%): ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 1,53-1,91 (m, 6H), 3,56 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,72 (t, 1H), 4,81 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,69 (s, 1H).

Підготовчий синтез 123

Синтез 3-[3-(тетрагідропіран-2-ілоксиметил)феніл]-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-ону

Додають краплями 50% водний розчин гідроксиламіну (9,73г, 147ммоль) до розчину 3-(тетрагідропіран-2-ілоксиметил)бензонітрилу (8,00г, 36,8ммоль) у ізопропанолі (0,1М) при нагріванні зі зворотним холодильником. Через 2год. охолоджують до кімнатної температури та концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Розчиняють одержаний залишок у діоксані

(0,1M). Додають карбондідімідазол (7,16г, 44,2ммоль) та нагрівають до 110°C. Через 30хв. охолоджують до кімнатної температури та виливають у воду. Екстрагують етилацетатом. Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, і одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді білої твердої речовини (9,10г, 89%): ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,53-1,95 (m, 6H), 3,59 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,77 (t, 1H), 4,88 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 11,16 (bs, 1H).

Підготовчий синтез 124

Синтез 3-(3-гідроксиметилфеніл)-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-ону. Додають 10% розчин хлористоводневої кислоти (100мл) до розчину 3-[3-(тетрагідропіран-2-ілоксиметил)феніл]-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-ону (4,50г, 16,3ммоль) у тетрагідрофурані (0,1M) та перемішують. Через 18год. виливають реакційну суміш у розсіл та екстрагують етилацетатом. Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, і одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді білої твердої речовини (3,10г, 99%): ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4,57 (s, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,67 (dt, 1H), 7,81 (m, 1H), 12,95 (bs, 1H).

Підготовчий синтез 125

Синтез 3-(5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-бензальдегіду. Додають РСС (5,22г, 24,2ммоль) до розчину 3-(3-гідроксиметилфеніл)-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-ону (3,10г, 16,1ммоль) у суміші тетрагідрофуран-хлорметан (125мл:125мл) та перемішують. Через 4год. концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Очищають одержаний залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю етилацетат:гексан:оцтова кислота (50%:50%:0,1%), і одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді білої твердої речовини (2,20г, 72%): ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,83 (t, 1H), 8,10-8,17 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 10,09 (s, 1H), 13,15 (bs, 1H).

Підготовчий синтез 126

Синтез 1-[2-гідрокси-4-(4-йодбензилокси)-3-пропілфеніл]етанону

Додають 1-бромметил-4-йодбензол (10,00г, 33,7ммоль) до розчину 1-(2,4-дигідрокси-3-пропілфеніл)етанону (6,54г, 33,7ммоль) та карбонату цезію (13,2г, 40,4ммоль) у ацетоні (500мл) та перемішують. Через 48год. виливають одержану реакційну суміш у воду та екстрагують етилацетатом. Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Очищають одержаний залишок флеш-хроматографією, елюючи градієнтом етилацетат:гексан, і одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді жовтої твердої речовини (7,20г, 52%): ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,95 (t, 3H), 1,56 (секстет, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,69 (t, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,43 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 12,74 (s, 1H).

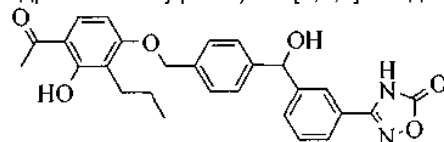
Підготовчий синтез 127

Синтез 1-(4-йод-бензилокси)-2-пропіл-3-триметилсиланілокси-4-(1-триметилсиланілоксивініл)бензолу

Додають гексаметилдисілазид літію (1M розчин у тетрагідрофурані, 5,36мл, 5,36ммоль) до розчину 1-[2-гідрокси-4-(4-йод-бензилокси)-3-пропілфеніл]етанону (1,00г, 2,44ммоль) у тетрагідрофурані (25мл) охолодженого до -78°C. Через 1год. додають триметилсилілхлорид (794мг, 7,31ммоль). Через 1год. нагрівають реакційну суміш до кімнатної температури та перемішують протягом ночі. Виливають одержану реакційну суміш у насичений розчин бікарбонату натрію та екстрагують етилацетатом. Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують. Сушать у високому вакуумі протягом ночі, одержуючи вказаний в заголовку продукт у вигляді темно-жовтого масла (1,35г, 99%): ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,16 (s, 9H), 0,23 (s, 9H), 0,94 (t, 3H), 1,52 (секстет, 2H), 2,60 (t, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 6,49 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,71 (d, 2H).

Приклад 100

Синтез 3-(3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-гідроксиметил)феніл)-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-ону



Додають ізопропілмагнійхлорид (2M розчин у тетрагідрофурані, 0,496мл, 0,992ммоль) до розчину 1-(4-йодбензилокси)-2-пропіл-3-триметилсиланілокси-4-(1-триметилсиланілоксивініл)бензолу (500мг, 0,901ммоль) у тетрагідрофурані (0,1M) при 0°C. Через 15хв. нагрівають до кімнатної температури. Через 1год. охолоджують до -78°C. Додають гідрид натрію (60% дисперсія, 24мг, 0,992ммоль) до розчину 3-(5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)бензальдегіду (189мг, 0,992ммоль) у тетрагідрофурані (0,1M). Обробляють ультразвуком розчин протягом 5хв., після чого додають його за допомогою шприца до магнійорганічного реагента. Через 30хв. нагрівають одержану реакційну суміш до кімнатної температури. Гасять 10% водним розчином хлористоводневої кислоти (3мл). Виливають одержану реакційну суміш у розсіл та екстрагують сумішшю 25% ізопропілового спирту:75% дихлорметану. Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Очищають одержаний залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю етилацетат:гексан: оцтова кислота 50%:50%:0,1%, і одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (110мг, 26%): ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,86 (t, 3H), 1,47 (секстет, 2H), 2,56 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 5,79 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,41 (q, 4H), 7,51 (t, 1H), 7,63 (t, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 12,83 (s, 1H), 12,97 (bs, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням негативних іонів m/z (відносна інтенсивність) 473 (100).

Підготовчий синтез 128

Синтез 1-[3-хлор-2-гідрокси-4-(4-йодбензилокси)феніл]етанону

Додають 1-бромметил-4-йодбензол (10,00г, 33,7ммоль) до розчину 1-(3-хлор-2,4-дигідроксифеніл)етанону (7,92г, 42,4ммоль) та карбонату цезію (16,6г, 50,9ммоль) у диметилформаміді (250мл) та перемішують. Через 18год. виливають реакційну суміш у воду та екстрагують етилацетатом. Об'єднують органічні шари та промивають 2-н. розчином NaOH. Сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Очищають одержаний залишок флеш-хроматографією, елюючи градієнтом етилацетат-гексан, і одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді жовто-коричневої твердої речовини (4,00г, 23%): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,62 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 13,13 (s, 1H).

Підготовчий синтез 129

Синтез 2-хлор-1-(4-йодбензилокси)-3-триметилсиланілокси-4-(1-триметилсиланілоксивініл)бензолу

Додають гексаметилдисілазид натрію (1М розчин у тетрагідрофурані, 21,9мл, 21,9ммоль) до розчину 1-[3-хлор-2-гідрокси-4-(4-йодбензилокси)феніл]етанону (4,00г, 9,94ммоль) у тетрагідрофурані (100мл), охолодженого до -78°C . Через 1год. додають триметилсилілхлорид (3,24г, 29,8ммоль). Через 1год. нагрівають реакційну суміш до кімнатної температури та перемішують протягом ночі. Виливають реакційну суміш у насичений бікарбонат натрію та екстрагують етилацетатом. Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують. Сушать у вакуумі протягом ночі, і одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді темно-жовтого масла (5,30г, 98%): ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,21 (s, 9H), 0,28 (s, 9H), 4,55 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,56 (d, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,71 (d, 2H).

Підготовчий синтез 130

Синтез 2-хлор-1-(4-йодбензилокси)-3-триметилсиланілокси-4-(1-триметилсиланілоксивініл)бензолу

Додають ізопропілмагнійхлорид (2М розчин у тетрагідрофурані, 1,01мл, 2,02ммоль) до розчину 2-хлор-1-(4-йодбензилокси)-3-триметилсиланілокси-4-(1-триметилсиланілоксивініл)бензолу (1,00г, 1,83ммоль) у тетрагідрофурані (0,1М) при 0°C . Через 15хв. нагрівають до кімнатної температури. Через 1год. охолоджують до -78°C . Додають гідрид натрію (60% дисперсія, 80мг, 2,01ммоль) до розчину 3-(5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-бензальдегіду (348мг, 1,83ммоль) у тетрагідрофурані (0,1М). Обробляють ультразвуком розчин протягом 5хв., після чого додають його за допомогою шприца до магнійорганічного реагента. Через 30хв. нагрівають одержану реакційну суміш до кімнатної температури. Гасять 10% водним розчином хлористоводневої кислоти. Виливають одержану реакційну суміш у розсіл та екстрагують сумішшю 25% ізопропілового спирту:75% дихлорметану. Об'єднують органічні

шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Очищають одержаний залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 5% метанол:метиленхлорид, і одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (389мг, 46%): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,61 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 5,80 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,51 (t, 1H), 7,64 (tt, 2H), 7,90 (t, 1H), 7,91 (d, 1H), 12,96 (bs, 1H), 13,12 (s, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням негативних іонів m/z (відносна інтенсивність) 465 (100).

Підготовчий синтез 131

Синтез 3-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)бензонітрилу

Додають трет-бутилхлордиметилсилан (11,9г, 78,9ммоль) до розчину 3-гідроксиметилбензонітрилу (10,00г, 75,10ммоль) та імідазолу (6,14г, 90,1ммоль) у дихлорметані (1л) та перемішують. Через 18год. виливають реакційну суміш у 1% розчин хлористоводневої кислоти. Видаляють органічний шар, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, концентрують під зниженим тиском, і одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді світло-жовтого масла (18,5г, 99%): ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,12 (s, 6H), 0,95 (s, 9H), 4,75 (s, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (s, 1H).

Підготовчий синтез 132

Синтез [3-(2-оксо-2,3-дигідро-2 λ^4 -[1,2,3,5]оксатіадіазол-4-іл)феніл]-метанолу

Додають краплями гідроксиламін (50% водний розчин, 5,34г, 80,8ммоль) до розчину 3-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)бензонітрилу (5,00г, 20,2ммоль) у ізопропанолі (0,1М) при нагріванні зі зворотним холодильником. Через 2год. концентрують одержану реакційну суміш під зниженим тиском та піддають азеотропній дистиляції з толуолом. Додають дихлорметан (0,1М) та піридин (1,92г, 24,3ммоль), та охолоджують реакційну суміш до -78°C . Додають тіонілхлорид (2,64г, 22,2ммоль) за допомогою шприца. Через 4год. нагрівають одержану реакційну суміш до кімнатної температури. Концентрують реакційну суміш під зниженим тиском. Додають тетрагідрофуран (0,1М) та 10% розчин хлористоводневої кислоти (0,1М) та перемішують. Через 18год. додають розсіл та екстрагують сумішшю 25% ізопропілового спирту:75% дихлорметану. Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, концентрують під зниженим тиском, і одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді жовтої твердої речовини (3,90г, 91%): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 4,63 (s, 2H), 5,42 (bs, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,75 (dt, 1H), 7,88 (s, 1H), 12,23 (bs, 1H).

Підготовчий синтез 133

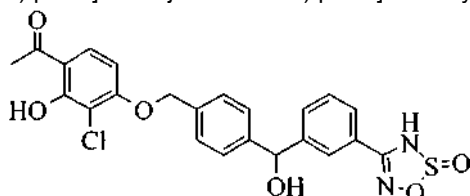
Синтез 3-(2-оксо-2,3-дигідро-2 λ^4 -[1,2,3,5]оксатіадіазол-4-іл)-бензальдегіду

Додають PCC (5,94г, 27,6ммоль) до розчину [3-(2-оксо-2,3-дигідро-2 λ^4 -[1,2,3,5]оксатіадіазол-4-іл)феніл]-метанолу (3,90г, 18,4ммоль) у суміші дихлорметан (100мл):тетрагідрофуран (100мл) та перемішують. Через 2год. концентрують одержану

ну реакційну суміш під зниженим тиском, та очищають одержаний залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 35% ацетон:гексан, і одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді білої твердої речовини (2,0г, 52%): ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,83 (t, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,38 (t, 1H), 10,10 (s, 1H), 12,42 (bs, 1H).

Приклад 101

Синтез 1-[3-хлор-2-гідрокси-4-(4-{гідрокси-[3-(2-оксо-2,3-дигідро-2 λ^4 -[1,2,3,5]оксатіадіазол-4-іл)феніл]метил}бензилокси)феніл]етанону



Додають ізопропілмагнійхлорид (2М розчин у тетрагідрофурані, 1,16мл, 2,31ммоль) до розчину 2-хлор-1-(4-йодбензилокси)-3-триметилсиланілокси-4-(1-триметилсиланілоксивініл)бензолу (1,15г, 2,10ммоль) у тетрагідрофурані (0,1М), охолодженого до 0°C. Через 15хв. нагрівають до кімнатної температури. Через 1год. охолоджують одержану реакційну суміш до -78°C.

Додають гідрид натрію (60% дисперсія, 101мг, 2,52ммоль) до розчину 3-(2-оксо-2,3-дигідро-2 λ^4 -[1,2,3,5]оксатіадіазол-4-іл)-бензальдегіду (442мг, 2,10ммоль) у тетрагідрофурані (0,1М). Обробляють ультразвуком розчин протягом 5хв., після чого додають його за допомогою шприца до магнійорганічного реагента. Через 30хв. нагрівають одержану реакційну суміш до кімнатної температури. Гасять 10% водним розчином хлористоводневої кислоти. Виливають одержану реакційну суміш у розсіл та екстрагують сумішшю 25% ізопропілового спирту:75% дихлорметану. Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Очищають одержаний залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю метанол:дихлорметан, і одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді білої твердої речовини (142мг, 14%): ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,61 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 6,13 (bs, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,51 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,92 (m, 2H), 12,19 (bs, 1H), 13,12 (s, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням негативних іонів m/z (відносна інтенсивність) 484,9 (100).

Підготовчий синтез 134

Синтез 1-[3-хлор-2-гідрокси-4-(3-йодбензилокси)феніл]етанону

Додають трифенілфосфін (13,6г, 51,7ммоль) та DIAD (10,5г, 51,7ммоль) до розчину (3-йодфеніл)метанолу (11,0г, 47,0ммоль) та 1-(3-хлор-2,4-дигідроксифеніл)етанону (8,77г, 47,0ммоль) у суміші дихлорметан:тетрагідрофуран (250мл:250мл) та перемішують. Через 18год. концентрують одержану реакційну суміш та завантажують одразу ж у картридж із силікагелем. Очищають одержаний за-

лишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю ацетон:гексан, і одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді білої твердої речовини (12,2г, 64%): ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,62 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 13,14 (s, 1H).

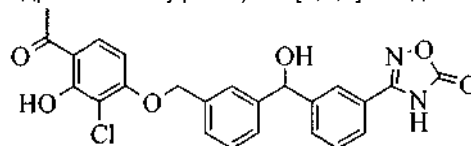
Підготовчий синтез 135

Синтез 2-хлор-1-(3-йодбензилокси)-3-триметилсиланілокси-4-(1-триметилсиланілоксивініл)бензолу

Додають гексаметилдисілазид натрію (1М розчин у тетрагідрофурані, 20,2мл, 20,2ммоль) до розчину 1-[3-хлор-2-гідрокси-4-(4-йодбензилокси)феніл]етанону (3,70г, 9,19ммоль) у тетрагідрофурані (100мл), охолодженому до -78°C. Через 1год. додають триметилсилілхлорид (3,00г, 27,6ммоль). Через 1год. нагрівають реакційну суміш до кімнатної температури та перемішують протягом ночі. Виливають реакційну суміш у насичений бікарбонат натрію та екстрагують етилацетатом. Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують. Сушать у високому вакуумі протягом ночі, і одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді темно-жовтого масла (5,0г, 99%): ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,21 (s, 9H), 0,28 (s, 9H), 4,55 (d, 1H), 4,79 (d, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,56 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,82 (s, 1H).

Приклад 102

Синтез 3-(3-{[3-(4-ацетил-2-хлор-3-гідроксифеноксиметил)феніл]-гідроксиметил}феніл)-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-ону



Додають ізопропілмагнійхлорид (2М розчин у тетрагідрофурані, 1,01мл, 2,02ммоль) до розчину 2-хлор-1-(3-йодбензилокси)-3-триметилсиланілокси-4-(1-триметилсиланілоксивініл)бензолу (1,00г, 1,83ммоль) у тетрагідрофурані (0,1М), охолодженому до 0°C. Через 15хв. нагрівають до кімнатної температури. Через 1год. охолоджують до -78°C. Додають гідрид натрію (60% дисперсія, 80мг, 2,01ммоль) до розчину 3-(5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-бензальдегіду (348мг, 1,83ммоль) у тетрагідрофурані (0,1М). Обробляють ультразвуком одержаний розчин протягом 5хв., після чого додають його за допомогою шприца до магнійорганічного реагента. Через 30хв. нагрівають одержану реакційну суміш до кімнатної температури. Гасять 10% водним розчином хлористоводневої кислоти. Виливають одержану реакційну суміш у розсіл та екстрагують сумішшю 25% ізопропілового спирту:75% дихлорметану. Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Очищають одержаний залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю етилацетат:гексан:оцтова кислота (50%:50%:0,1%), і одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді

білої твердої речовини (120мг, 14%): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,61 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 5,79 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,32-7,41 (m, 3H), 7,49 (m, 2H), 7,59 (dt, 1H), 7,64 (dt, 1H), 7,89-7,92 (m, 2H), 12,96 (bs, 1H), 13,13 (s, 1H); мас-спектрометрія з електро-розпилюванням негативних іонів m/z (відносна інтенсивність) 465 (100).

Підготовчий синтез 136

Синтез 3-бром-N-метокси-N-метилнікотинаміду

Нагривають розчин 5-бромнікотинової кислоти (50г, 248ммоль) у тіонілхлориді (200мл) до кипіння. Через 4год. охолоджують до температури навколишнього середовища та концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Розчиняють залишок у дихлорметані (1,0л). Додають піридин (58,7г, 743ммоль), а потім гідрохлорид O,N-диметилгідроксиламіну (26,6г, 272ммоль) та перемішують. Через 18год. додають воду (1,0л) та екстрагують дихлорметаном. Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, і одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді прозорого масла (59,1г, 97%): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 3,29 (bs, 3H), 3,57 (bs, 3H), 8,24 (dd, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,83 (d, 1H).

Підготовчий синтез 137

Синтез (5-бромпіридин-3-іл)-[4-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-феніл]метанону

Додають н-бутиллітій (4,56мл, 7,30ммоль) до розчину (4-бромбензилокси)-трет-бутилдиметилсилану (2,0г, 6,64ммоль) у тетрагідрофурані (60мл), охолодженого до -78°C . Через 2год. додають 5-бром-N-метокси-N-метилнікотинамід (1,63г, 6,64ммоль), та дозволяють розчину поступово нагрітися до температури навколишнього середовища. Через 2год. додають 1% водний розчин хлористоводневої кислоти (60мл) та перемішують. Через 20хв. екстрагують розчин етилацетатом. Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Очищують одержаний залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 12,5% етилацетат:гексан, і одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді білої твердої речовини (1,10г, 41%): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 0,11 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 4,84 (bs, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 8,31 (t, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,98 (d, 1H).

Підготовчий синтез 138

Синтез 5-[4-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)бензоїл]нікотинонітрилу

Додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій (284мг, 0,246ммоль) до розчину (5-бромпіридин-3-іл)-[4-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-феніл]метанону (1,0г, 2,46ммоль) та ціаніду цинку (578мг, 4,92ммоль) у диметилформаміді (25мл) та перемішують. Продувають розчин азотом та нагривають до 80°C . Через 18год. додають воду (100мл) та екстрагують етилацетатом. Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Очищують одержаний залишок флеш-хроматографією, елюючи

сумішшю 12,5% етилацетат:гексан, і одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді білої твердої речовини (550мг, 63%): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 0,11 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 4,84 (bs, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,61 (t, 1H), 9,09 (d, 1H), 9,26 (d, 1H).

Підготовчий синтез 139

Синтез 5-(4-гідроксиметил-бензоїл)-нікотинонітрилу

Розчиняють 5-[4-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)бензоїл]-нікотинонітрил (510мг, 1,45ммоль) у 10% водному розчині хлористоводневої кислоти (10мл) та тетрагідрофурані (50мл) та перемішують. Через 1год. додають насичений водний розчин бікарбонату натрію (50мл) та екстрагують етилацетатом. Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, і одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді білої твердої речовини (325мг, 94%): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 4,64 (d, 2H), 5,44 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 8,59 (t, 1H), 9,09 (d, 1H), 9,27 (d, 1H).

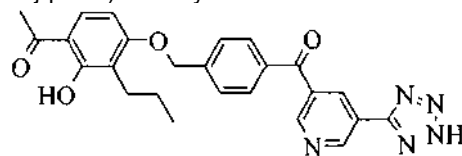
Підготовчий синтез 140

Синтез 5-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)бензоїл]-нікотинонітрилу

Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 14, застосовуючи 5-(4-гідроксиметил-бензоїл)нікотинонітрил (325мг, 1,36ммоль), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (448мг, 79%): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 0,90 (t, 3H), 1,52 (секстет, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,64 (t, 2H), 5,41 (bs, 2H), 6,74 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,62 (t, 1H), 9,11 (d, 1H), 9,27 (d, 1H), 12,86 (s, 1H).

Приклад 103

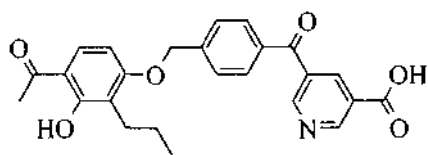
Синтез 1-(2-гідрокси-3-пропіл-4-[5-(2Н-тетразол-5-іл)-піридин-3-карбоніл]бензилоксифеніл)етанону



Застосовуючи Загальну методику Прикладу 1 і використовуючи 5-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)бензоїл]нікотинонітрил (448мг, 1,08ммоль), азид натрію (703мг, 10,8ммоль) та гідрохлорид триетиламіну (1,49г, 10,8ммоль), одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді білої твердої речовини (338мг, 66%): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 0,90 (t, 3H), 1,53 (секстет, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,64 (t, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,68 (t, 1H), 9,05 (d, 1H), 9,46 (d, 1H), 12,86 (s, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням негативних іонів m/z (відносна інтенсивність) 456 (100).

Приклад 104

Синтез 5-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)бензоїл]нікотинової кислоти



Додають гідроксид літію (289мг, 12,06ммоль) до розчину 5-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)бензоїл]нікотинонітрилу (500мг, 1,21ммоль) у діоксані (10мл) та воді (10мл) та перемішують. Нагрівають розчин при кипінні. Через 1год. охолоджують до температури навколишнього середовища, додають воду (100мл) та промивають етилацетатом. Підкислюють 10% водним розчином хлористоводневої кислоти (15мл) та екстрагують етилацетатом. Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Очищають залишок шляхом обробки ультразвуком у діетиловому ефірі протягом 1год. Відфільтровують осад, і одержують вказаний в заголовку сполуку у вигляді бежевої твердої речовини (262мг, 50%): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 0,86 (t, 3H), 1,48 (секстет, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,84 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 12,82 (s, 1H), 13,72 (bs, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням негативних іонів m/z (відносна інтенсивність) 432 (100).

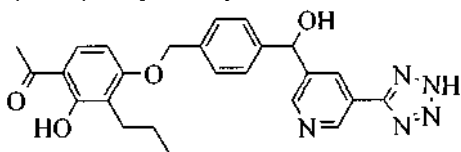
Підготовчий синтез 141

Синтез 5-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-гідроксиметил]нікотинонітрилу

Додають порошок цинку (5,00г, 76,5ммоль) до розчину 5-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)бензоїл]нікотинонітрилу (4,50г, 10,9ммоль) у оцтовій кислоті (70мл) та інтенсивно перемішують. Через 1год. охолоджують реакційну суміш на льодяній бані та додають 1-н. розчин хлористоводневої кислоти (200мл). Екстрагують етилацетатом. Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Очищають одержаний залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю ацетон:гексан, і одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді білої твердої речовини (2,80г, 62%): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 0,86 (t, 3H), 1,47 (секстет, 2H), 2,56 (m, 5H), 5,22 (s, 2H), 5,88 (m, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,44 (q, 4H), 7,79 (d, 1H), 8,27 (t, 1H), 8,88 (dd, 1H), 12,84 (s, 1H).

Приклад 105

Синтез 1-[2-гідрокси-4-(4-{гідрокси-[5-(2Н-тетразол-5-іл)-піридин-3-іл]метил}бензилокси)-3-пропілфеніл]етанону

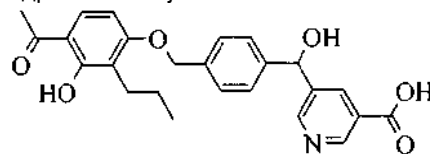


Застосовуючи Загальну методику Прикладу 1 і використовуючи 5-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]гідроксиметил]-нікотинонітрил (473мг, 1,14ммоль), азид натрію

(738мг, 11,4ммоль) та гідрохлорид триетиламіну (1,56г, 11,4ммоль), одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді білої твердої речовини (170мг, 33%): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 0,85 (t, 3H), 1,35 (s, 1H), 1,47 (секстет, 2H), 2,56 (m, 5H), 5,22 (bs, 2H), 5,93 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,45 (q, 4H), 7,78 (d, 1H), 8,39 (t, 1H), 8,77 (d, 1H), 9,07 (d, 1H), 12,83 (s, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням негативних іонів m/z (відносна інтенсивність) 458 (100).

Приклад 106

Синтез 5-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-гідроксиметил]нікотинової кислоти



Додають гідроксид літію (1М водний розчин, 11,4мл, 11,4ммоль) до розчину 5-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-гідроксиметил]нікотинонітрилу (473мг, 1,14ммоль) у діоксані (10мл). Нагрівають реакційну суміш до 80°C. Через 2год. охолоджують до кімнатної температури та вливають у воду (50мл). Промивають розчин етилацетатом (25мл). Підкислюють водний шар 10% розчином хлористоводневої кислоти, та екстрагують сумішшю 25% ізопропілового спирту:75% дихлорметану. Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Обробляють ультразвуком одержаний залишок у ацетонітрилі (10мл) та фільтрують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді бежевої твердої речовини (210мг, 42%): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 0,86 (t, 3H), 1,47 (секстет, 2H), 2,55-2,59 (m, 5H), 5,22 (bs, 2H), 5,90 (bs, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,43 (q, 4H), 7,79 (d, 1H), 8,21 (t, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 12,84 (s, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням негативних іонів тїї (відносна інтенсивність) 434 (100).

Підготовчий синтез 142

Синтез 2-гідроксиметилізонікотинонітрилу

Додають персульфат амонію (70,1г, 307ммоль) до розчину ізонікотинонітрилу (16,00г, 154ммоль) у суміші метанол:вода:сірчана кислота (275мл:135мл:11мл). Нагрівають розчин при кипінні. Через 24год. виливають реакційну суміш на лід та нейтралізують гідроксидом амонію (70мл). Екстрагують розчин хлороформом (3x600мл). Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Очищають одержаний залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю ацетон:дихлорметан (1:6), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (5,86г, 28%): ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,17 (t, 1H), 4,84 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,74 (d, 1H).

Підготовчий синтез 143

Синтез 2-формілізонікотинонітрилу

Додають діоксид селену (2,69г, 24,2ммоль) до розчину 2-гідроксиметилізонікотинонітрилу

(5,86г, 43,7ммоль) у діоксані (120мл). Нагрівають реакційну суміш до 80°C. Через 4год. охолоджують до кімнатної температури. Додають дихлорметан (500мл) та целіт і перемішують. Через 15хв. фільтрують через шар силікагелю, елюючи дихлорметаном. Концентрують фільтрат під зниженим тиском, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді оранжевої твердої речовини (5,30г, 92%): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,19 (dd, 1H), 8,34 (t, 1H), 9,07 (dd, 1H), 10,01 (s, 1H).

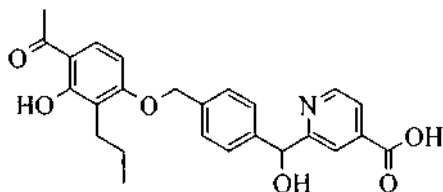
Підготовчий синтез 144

Синтез 2-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-гідроксиметил]ізонікотинонітрилу

Додають ізопропілмагнійхлорид (2М розчин у тетрагідрофурані, 2,98мл, 5,95ммоль) до розчину 1-(4-йодбензилокси)-2-пропіл-3-триметилсиланілокси-4-(1-триметилсиланілоксивініл)бензолу (3,00г, 5,41ммоль) у тетрагідрофурані (0,1М), охолоджену до 0°C. Через 15хв. нагрівають реакційну суміш до кімнатної температури. Через 1год. охолоджують одержану реакційну суміш до -78°C. Додають розчин 2-формілізонікотинонітрилу (612мг, 5,95ммоль) у тетрагідрофурані (10мл) за допомогою шприца. Через 1год. нагрівають одержану реакційну суміш до кімнатної температури. Додають 10% розчин хлористоводневої кислоти (30мл). Через 5хв. виливають одержану реакційну суміш у воду та екстрагують етилацетатом. Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Очищують одержаний залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю метанол:дихлорметан, а потім розтирають з ацетонітрилом, і одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді білої твердої речовини (1,71г, 76%): ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,95 (t, 3H), 1,56 (секстет, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,69 (t, 2H), 4,50 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,84 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 12,74 (s, 1H).

Приклад 107

Синтез 2-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]гідроксиметил]-ізонікотинової кислоти



Додають гідроксид літію (2М водний розчин, 20,4мл, 40,8ммоль) до розчину 2-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]гідроксиметил]ізонікотинонітрилу (1,70г, 4,08ммоль) у діоксані (40мл) та перемішують. Нагрівають одержану реакційну суміш до кипіння. Через 4год. охолоджують реакційну суміш до кімнатної температури, підкислюють 1-н. розчином хлористоводневої кислоти та екстрагують етилацетатом. Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Оброб-

ляють ультразвуком одержаний залишок у ацетонітрилі, фільтрують, і одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді бежевої твердої речовини (1,60г, 90%): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 0,86 (t, 3H), 1,46 (секстет, 2H), 2,56 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 5,82 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,68 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 12,83 (s, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням негативних іонів m/z (відносна інтенсивність) 434 (100).

Підготовчий синтез 145

Синтез метилового складного ефіру 3-(4-гідроксиметилбензил)бензойної кислоти

Тетракіс (трифенілфосфін) паладій(0) (550мг, 0,476ммоль) додають до суміші метилового складного ефіру 3-бромметилбензойної кислоти (3,0г, 13,09ммоль) та 4-(гідроксиметил) фенілборної кислоти (2,99г, 19,68ммоль) у суміші толуолу (125мл) та 2М розчину карбонату натрію (62мл). Одержану суміш знегажують, вміщують в атмосферу азотом та нагрівають при 85°C протягом 16год. Після охолодження до кімнатної температури одержану суміш концентрують у вакуумі, а одержаний чорний залишок розподіляють між насиченим розчином бікарбонату натрію та дихлорметаном. Після цього шари розділяють, водний шар екстрагують двічі або декілька разів дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивають розсолем, сушать над сульфатом магнію, фільтрують, та концентрують у вакуумі. Одержаний залишок очищують флеш-хроматографією (20% тетрагідрофуран у гексані), і одержують 2,71г вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла: MS (m/z): 239 (M-OH); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,92 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,21 (d, J=8,0Гц, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,79 (s, 1H).

Вказані нижче сполуки одержують за методикою, аналогічною сполученню, описаному у Підготовчому синтезі 145.

Підготовчий синтез 146

Метильний складний ефір 4-(3-гідроксиметилбензил)бензойної кислоти: MS (m/z): 239 (M-OH)

Підготовчий синтез 147

Метильний складний ефір 3-(3-гідроксиметилбензил)бензойної кислоти: MS (m/z): 239 (M-OH)

Підготовчий синтез 148

Метильний складний ефір 4-(4-гідроксиметилбензил)бензойної кислоти: MS (m/z): 239 (M-OH)

Підготовчий синтез 149

3-[(4-гідроксиметилбензил)бензонітрил]: MS (m/z): 206 (M-OH)

Підготовчий синтез 150

Синтез метилового складного ефіру 3-(4-йодметилбензил)бензойної кислоти

Прищеплений до смоли трифенілфосфін (7,59г, 22,77ммоль), йод (5,79г, 22,81ммоль) та імідазол (1,55г, 22,76ммоль) у дихлорметані (65мл) обережно перемішують протягом 1год. при кімнатній температурі. Після цього додають розчин спирту з підготовчого синтезу 284 (2,92г, 11,39ммоль) у дихлорметані (65мл), та продов-

жують перемішування протягом ще 1 год. Тверді речовини видаляють шляхом фільтрування через целіт. Маточний розчин промивають насиченим розчином бісульфіту натрію, водою та розсоллом, після чого сушать над сульфатом магнію, фільтрують, та концентрують у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини: ^1H ЯМР δ (CDCl_3); 9,24 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,14 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

Вказані нижче сполуки одержують за методикою, аналогічною описаній у Підготовчому синтезі 150.

Підготовчий синтез 151

Метилловий складний ефір 4-(3-йодметилбензил)бензойної кислоти: MS (m/z): 239 (M-1)

Підготовчий синтез 152

3-[(4-йодметилбензил)]бензонітрил: MS (m/z): 206 (M-1)

Підготовчий синтез 153

Метилловий складний ефір 3-(3-йодметилбензил)бензойної кислоти: MS (m/z): 239 (M-1)

Підготовчий синтез 154

Метилловий складний ефір 4-(4-йодметилбензил)бензойної кислоти: MS (m/z): 239 (M-1)

Підготовчий синтез 155

Синтез метилового складного ефіру 3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-йод-феноксиметил)бензил]бензойної кислоти

Карбонат калію (675мг, 4,88ммоль) додають до розчину 4-ацетил-3-гідрокси-2-йодфенолу (925мг, 3,33ммоль) та метилового складного ефіру 3-(4-йодметилбензил)бензойної кислоти (1,21г, 3,30ммоль) у ацетоні (65мл). Одержану суспензію нагрівають при 50°C протягом 16 год. Одержану реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та концентрують у вакуумі. Одержаний залишок розчиняють у дихлорметані, промивають 1-н. розчином хлористоводневої кислоти, розсоллом, сушать над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують, і одержують жовту тверду речовину. Цю тверду речовину розчиняють у дихлорметані, і при додаванні етилацетату утворюється білий осад. Одержану білу тверду речовину відфільтровують, а маточний розчин очищають флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 20% етилацетату у гексані. Осад та хроматографовані матеріали об'єднують, одержуючи 1,04г вказаної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини: MS (m/z) 517 (M+1), 515 (M-1); ^1H ЯМР δ (CDCl_3); 13,58 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,74 (d, $J=9,0\text{Гц}$, 1H), 7,45-7,38 (m, 4H), 7,25 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 2H), 6,50 (d, $J=9,0\text{Гц}$, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

Вказані нижче сполуки одержують за методикою, аналогічною описаній у Підготовчому синтезі 155.

Підготовчий синтез 156

3-[(4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-йод-феноксиметил)феніл)гідроксиметил]-бензонітрил: MS (m/z) 500 (M+1)

Підготовчий синтез 157

3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-йод-феноксиметил)бензил]бензонітрил: MS (m/z) 484 (M+1)

Підготовчий синтез 158

Синтез метилового складного ефіру 3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-піридин-2-іл-феноксиметил)бензил]бензойної кислоти

Суміш метилового складного ефіру 3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-йод-феноксиметил)бензил]бензойної кислоти (417мг, 0,808ммоль), 2-трибутил-стананілпіридину (1,72г, 4,67ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (111мг, 0,096ммоль) у толуолі (19мл) ретельно знегажують, уміщують в атмосферу азоту та нагрівають при 100°C протягом 16 год. Після охолодження до кімнатної температури одержану реакційну суміш концентрують у вакуумі. Одержаний таким чином залишок очищають флеш-хроматографією (градієнт від 20% до 40% етилацетату у гексані) для одержання 230мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла: MS (m/z): 468 (M+1); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,74 (m, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,56 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 7,36-7,27 (m, 3H), 7,17 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 2H), 7,11 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 2H), 6,60 (d, $J=9,0\text{Гц}$, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

Наведені нижче сполуки одержують за методикою, аналогічною описаній у Підготовчому синтезі 158.

Підготовчий синтез 159

Метилловий складний ефір 3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-піридин-2-іл-феноксиметил)бензил]бензойної кислоти: MS (m/z) 468 (M+1)

Підготовчий синтез 160

Метилловий складний ефір 3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-піридин-3-іл-феноксиметил)бензил]бензойної кислоти: MS (m/z) 468 (M+1)

Підготовчий синтез 161

Метилловий складний ефір 3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-піридин-4-іл-феноксиметил)бензил]бензойної кислоти: MS (m/z) 468 (M+1)

Підготовчий синтез 162

3-[(4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-тіазол-2-іл-феноксиметил)феніл)-гідроксиметил]бензонітрил: MS (m/z) 457 (M+1)

Підготовчий синтез 163

Метилловий складний ефір 3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-тіофен-2-іл-феноксиметил)бензил]бензойної кислоти: MS (m/z) 473 (M+1)

Підготовчий синтез 164

Метилловий складний ефір 4-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-тіофен-2-іл-феноксиметил)бензил]бензойної кислоти: MS (m/z) 473 (M+1)

Підготовчий синтез 165

Метилловий складний ефір 3-[3-(4-ацетил-3-гідрокси-2-тіофен-2-іл-феноксиметил)бензил]бензойної кислоти: MS (m/z) 473 (M+1)

Підготовчий синтез 166

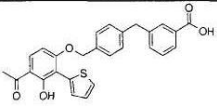
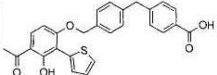
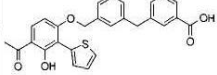
Метилловий складний ефір 4-[3-(4-ацетил-3-гідрокси-2-тіофен-2-іл-феноксиметил)бензил]бензойної кислоти: MS (m/z) 473 (M+1)

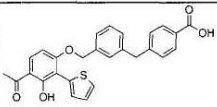
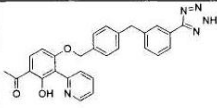
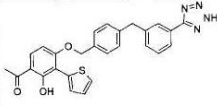
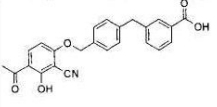
Підготовчий синтез 167

Метилловий складний ефір 3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-тіазол-2-іл-феноксиметил)бензил]бензойної кислоти: MS (m/z) 474 (M+1)

Приклади 107-123

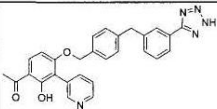
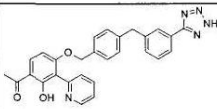
Сполуки прикладів, наведених в таблиці, одержують спочатку практично за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 158, а потім за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1 для сполуки формули I, де Z є тетразоліл, або за методикою, аналогічною описаній у Прикладі 35 для сполуки формули I, де Z - карбонова кислота.

Прикл. №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані
107	3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-тіофен-2-іл-феноксиметил)бензил]бензойна кислота		^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 13,46 (s, 1H), 12,79 (bs, 1H), 7,93 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,54 (dd, $J=5,0$ Гц та 1,0 Гц, 1H), 7,49-7,37 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,84 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); MS (m/e): 459 (M+1)
108	4-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-тіофен-2-іл-феноксиметил)бензил]бензойна кислота		^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 13,45 (s, 1H), 12,78 (s, 1H), 7,93 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,23 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,84 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); MS (m/e): 459 (M+1)
109	3-[3-(4-ацетил-3-гідрокси-2-тіофен-2-іл-феноксиметил)бензил]бензойна кислота		^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 13,45 (s, 1H), 12,91 (s, 1H), 7,93 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,31-7,19 (m, 4H), 7,04 (m, 1H), 6,84 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,61 (s, 3H); MS (m/e): 459 (M+1)

110	4-[3-(4-ацетил-3-гідрокси-2-тіофен-2-іл-фенокси-метил)бензил]-бензойна кислота		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,45 (s, 1H) 12,79 (bs, 1H), 7,93 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,31-7,18 (m, 6H), 7,04 (m, 1H), 6,83 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,61 (s, 3H); MS (m/e): 459 (M+1)
111	1-(2-гідрокси-3-піридин-2-іл-4-{4-[3-(2H-тетразол-5-іл)бензил]бензил-окси}феніл)етанон		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,09 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 7,95-7,78 (m, 4H), 7,51-7,41 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 4H), 6,79 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 2,59 (s, 3H); MS (m/e): 478 (M+1)
112	1-(2-гідрокси-4-{4-[3-(2H-тетразол-5-іл)бензил]бензил-окси}-3-тіофен-2-іл-феніл)етанон		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,46 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,55-7,42 (m, 4H), 7,34 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 7,27 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,84 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); MS (m/e): 483 (M+1)
113	3-[4-(4-ацетил-2-ціано-3-гідрокси-феноксиметил)-бензил]бензойна кислота		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,86 (bs, 1H), 12,58 (s, 1H), 7,83-7,73 (m, 3H), 7,48 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,42-7,34 (m, 3H), 7,25 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,57-6,51 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 2,53 (s, 3H); MS (m/e): 375 (M-CN)

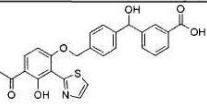
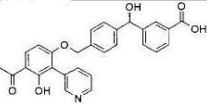
114	3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-піридин-4-іл-феноксиметил)-бензил]бензойна кислота		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,2 (s, 1H), 8,87-8,85 (m, 2H), 8,12 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 4H), 6,94 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,63 (s, 3H); MS (m/e): 454 (M+1)
115	3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-піридин-2-іл-феноксиметил)-бензил]бензойна кислота		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,12 (bs, 1H), 8,9 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,16 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,0 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 4H), 6,95 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,64 (s, 3H); MS (m/e): 454 (M+1)
116	3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-тіазол-2-іл-феноксиметил)-бензил]бензойна кислота		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,85 (bs, 1H), 8,03 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,79-7,74 (m, 3H), 7,50-7,38 (m, 4H), 7,28 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,92 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); MS (m/e): 460 (M+1)
117	3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-піридин-3-іл-феноксиметил)-бензил]бензойна кислота		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,93 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,48 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,0 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,78-7,73 (m, 3H), 7,47-7,36 (m, 3H), 7,20 (s, 4H), 6,86 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,61 (s, 3H); MS (m/e): 454 (M+1)

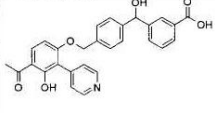
118	4-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-піридин-4-іл-феноксиметил)-бензил]бензойна кислота		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,24 (s, 1H), 8,88 (m, 2H), 8,13 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,83 (m, 2H), 7,32 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,27-7,19 (m, 4H), 6,99 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,63 (s, 3H); MS (m/e): 454 (M+1)
119	3-[3-(4-ацетил-3-гідрокси-2-піридин-4-іл-феноксиметил)-бензил]бензойна кислота		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,20 (s, 1H), 8,83 (dd, $J=6,6$ Гц та 1,3 Гц, 2H), 8,1 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,16 (m, 3H), 6,92 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,64 (s, 3H); MS (m/e): 454 (M+1)
120	4-[3-(4-ацетил-3-гідрокси-2-піридин-4-іл-феноксиметил)-бензил]бензойна кислота		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,23 (s, 1H), 8,88 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 8,12 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 7,84 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,29-7,24 (m, 3H), 7,18-7,14 (m, 3H), 6,92 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,64 (s, 3H); MS (m/e): 454 (M+1)
121	1-(2-гідрокси-3-піридин-4-іл-4-{4-[3-(2H-тетразол-5-іл)бензил]бензил-окси}феніл)етанон		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,96 (s, 1H), 8,65 (bs, 1H), 8,01 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,52-7,42 (m, 5H), 7,23 (s, 5H), 6,86 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); MS (m/e): 478 (M+1)

122	1-(2-гідрокси-3-піридин-3-іл-4-[3-(2 <i>H</i> -тетразол-5-іл)бензил]бензил-окси)феніл)етанон		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,98 (s, 1H), 8,66-8,53 (m, 2H), 8,03 (d, <i>J</i> =9,0 Гц, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 7,61-7,42 (m, 3H), 7,23 (m, 4H), 6,88 (d, <i>J</i> =9,0 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 2,61 (s, 3H); MS (m/e): 478 (M+1)
123	1-(2-гідрокси-3-піридин-2-іл-4-[3-(2 <i>H</i> -тетразол-5-іл)бензил]бензил-окси)феніл)етанон		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,09 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 7,95-7,78 (m, 4H), 7,51-7,41 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 4H), 6,79 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 2,59 (s, 3H); MS (m/e): 478 (M+1)

Приклади 124-126
Сполуки Прикладів у нижченаведеній таблиці
одержують за методикою, аналогічною сполучен-

ню, описаному у Підготовчому синтезі 158, а
пім за методикою гідролізу складного ефіру, ана-
логічною описаній у Прикладі 35.

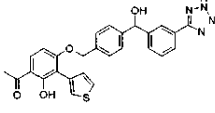
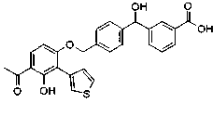
Прикл. №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані
124	3-{{4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-тіазол-2-іл-фенокси-метил)феніл}-гідроксиметил}-бензойна кислота		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,03 (d, <i>J</i> =3,0 Гц, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> =3,5 Гц, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 3H), 6,91 (d, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 6,05-6,00 (bs, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,59 (s, 3H); MS (m/e): 474 (M-1)
125	3-{{4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-піридин-3-іл-феноксиметил)-феніл}гідрокси-метил}бензойна кислота		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,9 (s, 1H), 8,71-8,53 (m, 2H), 8,06-7,97 (m, 2H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,87 (d, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 2,61 (s, 3H); MS (m/e): 468 (M-1)

126	3-{{4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-піридин-4-іл-феноксиметил)-феніл}гідроксиметил}бензойна кислота		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (bs, 2H), 8,03 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,98-7,92 (bs, 1H), 7,79 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,60 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,47-7,33 (m, 5H), 7,29-7,23 (m, 2H), 6,87 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,02 (bs, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,63 (s, 3H); MS (m/e): 468 (M-1)
-----	--	---	---

Приклади 127-131

Сполуки прикладів в нижченаведеній таблиці одержують за методикою алкілування, аналогічною описаній у Підготовчому синтезі 155. Потім, для сполук формули I, де Z є тетразоліл, сполуки прикладів одержують за методикою, аналогічною

описаній в Прикладі 1, або, для сполук формули I, де Z - карбонова кислота, сполуки прикладів одержують за методикою відщеплення групи захисту, аналогічною описаній у Підготовчому синтезі 33, а потім за методикою гідролізу складного ефіру, аналогічною описаній у Прикладі 35.

Прикл. №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані
127	1-[2-гідрокси-4-(4-{гідрокси-[3-(2H-тетразол-5-іл)феніл]метил}-бензилокси)-3-тіофен-3-іл-феніл]етанон		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,1 (s, 1H), 8,12 (bs, 1H), 7,94 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,60-7,48 (m, 4H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 1H), 6,13-6,10 (m, 1H), 5,83-5,80 (m, 1H), 5,23 (m, 2H), 2,62 (m, 3H); MS (m/e): 497 (M-1)
128	3-{{4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-тіофен-3-іл-феноксиметил)феніл}-гідроксиметил}-бензойна кислота		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,96-7,93 (m, 2H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,44-7,25 (m, 6H), 6,83 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,63 (s, 3H); MS (m/e): 473 (M-1)

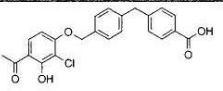
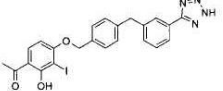
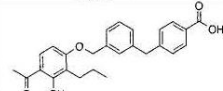
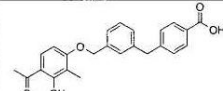
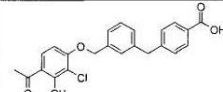
129	1-[2-гідрокси-4-(4-{гідрокси-[3-(2 <i>H</i> -тетразол-5-іл)феніл]метил}-бензилокси)-3-тіофен-2-іл-феніл]етанон		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,5 (bs, 1H), 8,16-8,10 (bs, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,62-7,50 (m, 3H), 7,49-7,36 (m, 5H), 7,14-7,07 (m, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 6,14-6,11 (m, 1H), 5,84-5,82 (m, 1H), 5,31 (m, 2H), 2,64 (s, 3H); MS (m/e): 497 (M-1)
129	1-[2-гідрокси-4-(4-{гідрокси-[3-(2 <i>H</i> -тетразол-5-іл)феніл]метил}-бензилокси)-3-тіофен-2-іл-феніл]етанон		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,5 (bs, 1H), 8,16-8,10 (bs, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,62-7,50 (m, 3H), 7,49-7,36 (m, 5H), 7,14-7,07 (m, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 6,14-6,11 (m, 1H), 5,84-5,82 (m, 1H), 5,31 (m, 2H), 2,64 (s, 3H); MS (m/e): 497 (M-1)
130	3-{[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-тіофен-2-іл-феноксиметил)феніл]-гідроксиметил}-бензойна кислота		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,5 (s, 1H), 7,97-7,90 (m, 2H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,46-7,31 (m, 6H), 7,10-7,04 (m, 1H), 6,83 (d, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 6,00 (bs, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); MS (m/e): 473 (M-1)
131	1-[2-гідрокси-4-(4-{гідрокси-[3-(2 <i>H</i> -тетразол-5-іл)феніл]метил}-бензилокси)-3-піридин-2-іл-феніл]етанон		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,1 (bs, 1H), 8,68-8,60 (m, 1H), 8,12-8,02 (bs, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 3H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,27-7,21 (m, 2H), 6,82 (d, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 6,03 (bs, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,62 (s, 3H); MS (m/e): 492 (M-1)

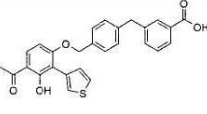
Приклади 132-141

Сполуки прикладів у нижченаведеній таблиці одержують за методикою алкілювання, аналогічною описаній у Підготовчому синтезі 155, а потім за методикою, аналогічною описаній в Прикладі

1, для сполук формули I, де Z є тетразоліл, або за методикою, аналогічною описаній у Прикладі 13, для сполук формули I, де Z - карбонова кислота.

Прикл. №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані
132	3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-йод-феноксиметил)-бензил]бензойна кислота		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,5 (s, 1H), 12,9 (bs, 1H), 8,0 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,84-7,77 (m, 2H), 7,54 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,31 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,78 (d, $J=9,0$ Гц, 5,33 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,63 (s, 3H); MS (m/e): 501 (M-1)
133	3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропіл-феноксиметил)-бензил]бензойна кислота		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,90 (bs, 1H), 12,82 (s, 1H), 7,79-7,73 (m, 3H), 7,49 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 3H), 7,26 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,69 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 2,54 (s, 5H), 1,50-1,40 (m, 2H), 0,84 (t, $J=7,5$ Гц, 3H); MS (m/e): 419 (M+1)
134	4-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропіл-феноксиметил)-бензил]бензойна кислота		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,82 (s, 1H), 12,73 (bs, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,77 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,36-7,32 (m, 4H), 7,26 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,69 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 2,57-2,53 (m, 5H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,15 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); MS (m/e): 419 (M+1)
135	4-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метил-феноксиметил)-бензил]бензойна кислота		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,82 (s, 1H), 12,77 (bs, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,77 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,38-7,32 (m, 4H), 7,25 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 6,70 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,0 (s, 3H); MS (m/e): 389 (M-1)

136	4-[4-(4-ацетил-2-хлор-3-гідрокси-феноксиметил)-бензил]бензойна кислота		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,11 (s, 1H), 12,83 (s, 1H), 7,91 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 4H), 7,27 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,87 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 2,59 (s, 3H); MS (m/e): 411 (M+1)
137	1-(2-гідрокси-3-йод-4-{4-[3-(2H-тетразол-5-іл)бензил]бензил-окси}феніл)етанон		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,48 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,84 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,53-7,41 (m, 4H), 7,31 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,74 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,59 (s, 3H); MS (m/e): 527 (M+1)
138	4-[3-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропіл-феноксиметил)-бензил]бензойна кислота		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,82 (s, 1H), 12,79 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,76 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,34-7,30 (m, 3H), 7,27-7,20 (m, 3H), 6,67 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 2,54-2,47 (m, 5H), 1,45-1,36 (m, 2H), 0,80 (t, $J=7,5$ Гц, 3H); MS (m/e): 419 (M+1)
139	4-[3-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метил-феноксиметил)-бензил]бензойна кислота		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,82 (s, 1H), 12,75 (s, 1H), 7,84 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,77 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,34-7,25 (m, 5H), 7,20 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,97 (s, 3H); MS (m/e): 391 (M+1)
140	4-[3-(4-ацетил-2-хлор-3-гідрокси-феноксиметил)-бензил]бензойна кислота		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,12 (s, 1H), 12,83 (s, 1H), 7,90 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,35-7,27 (m, 5H), 7,22 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); MS (m/e): 409 (M-1)

141	3-[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-тіофен-3-іл-феноксиметил)бензил]бензойна кислота		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,1 (bs, 1H), 7,95 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,84-7,75 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,34-7,22 (m, 5H), 6,84 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,63 (s, 3H); MS (m/e): 457 (M-1)
-----	--	---	---

Підготовчий синтез 168

Синтез N-гідрокси-2-(4-метоксифенокси)ацетаміди ну

Додають ацетат натрію (5,1г, 62ммоль) до розчину 4-метоксифенокси-ацетонітрилу (5,0г, 31ммоль) та гідрохлориду гідроксиламіну (4,3г, 62ммоль) у метанолі (100мл). Перемішують одержану суміш при кімнатній температурі протягом 20год. Фільтрують суміш через целіт, концентрують, перемішують у хлороформі протягом 18год. та фільтрують. Концентрують розчин, одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,1г). LC-MS (m/e): 197(M+1).

Підготовчий синтез 169

Синтез етилового складного ефіру 4-[3-(4-метоксифеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]бензойної кислоти

Додають оксалілхлорид (1,25мл, 14ммоль) до етилового складного ефіру 4-карбоксиметилбензойної кислоти (365мг, 1,75ммоль) у бензолі (11мл), після чого додають краплями диметилформамід при кімнатній температурі у атмосфері газоподібного аргону протягом 5хв. Перемішують реакційну суміш протягом 2год. при кімнатній температурі. Концентрують реакційну суміш, одержуючи масло. Знову розчиняють одержане масло у диметилформаміді (10мл) та додають N-гідрокси-2-(4-метоксифенокси)ацетамідин (380мг, 1,9ммоль). Перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 3год. Нагрівають реакційну суміш при 120°C та перемішують протягом 7год. Після охолодження до кімнатної температури, гасять реакційну суміш водою та екстрагують етилацетатом (тричі). Об'єднують органічні шари, промивають розсолем, сушать над сульфатом натрію, та концентрують. Очищають залишок флеш-хроматографією на колонці, застосовуючи суміш 20% етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку (201мг, 31%). LC-MS (m/e): 369 (M+1).

Підготовчий синтез 170

Синтез етилового складного ефіру 4-(3-гідроксиметил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)бензойної кислоти

Додають половинну кількість нітрату амонію-церію(IV) (285мг, 0,52ммоль) до розчину етилового складного ефіру 4-[3-(4-метоксифеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-

ілметил]бензойної кислоти (193мг, 0,52ммоль) у ацетонітрилі (9мл) та воді (2,3мл) при кімнатній температурі. Перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 1год., та додають другу половину кількості нітрату амонію-церію(IV) (285мг, 0,52ммоль). Перемішують при кімнатній температурі протягом ще 1год., розводять одержану реакційну суміш насиченим водним розчином бікарбонату натрію, перемішують протягом 5хв., розводять водою, та екстрагують етилацетатом (тричі). Промивають об'єднані органічні шари розсолем, сушать над MgSO_4 , та концентрують. Очищають залишок флеш-хроматографією на колонці, застосовуючи суміш 50% етилацетату/гексан, і одержують вказану в заголовку сполуку (720мг, 81%). LC-MS (m/e): 263 (M+1).

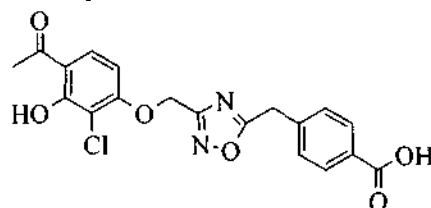
Підготовчий синтез 171

Синтез етилового складного ефіру 4-[3-(4-ацетил-2-хлор-3-гідрокси-феноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]бензойної кислоти

Додають PPh_3 на полімерному носії (287мг, 0,86ммоль) до розчину етилового складного ефіру 4-(3-гідроксиметил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)бензойної кислоти (80мг, 0,41ммоль) у безводному CH_2Cl_2 (8мл) у атмосфері газоподібного аргону при кімнатній температурі. До одержаної суміші додають 1-(3-хлор-2,4-дигідроксифеніл)етанон (115мг, 0,62ммоль), а потім діізопропілазодикарбоксилат (194мкл, 0,86ммоль). Через 1,5год. при кімнатній температурі, видаляють полімер шляхом фільтрування, та концентрують фільтрат. Очищають залишок флеш-хроматографією на колонці, застосовуючи суміш 30% етилацетату/гексан, і одержують вказану в заголовку сполуку (60мг, 34%). LC-MS (m/e): 429 (M-1).

Приклад 142

Синтез 4-[3-(4-ацетил-2-хлор-3-гідрокси-феноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]бензойної кислоти



Додають 1-н. розчин хлористоводневої кислоти (3,6мл) до розчину етилового складного ефіру 4-[3-(4-ацетил-2-хлор-3-гідроксифеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]бензойної кислоти (55мг, 0,13ммоль) у EtOH (1,2мл) у трубі, придатній для мікрохвильової обробки. Запаюють трубку та нагрівають у мікрохвильовому реакторі при 150°C протягом 30хв. Очищають одержану реакційну суміш PXBE з оберненою фазою, застосовуючи градієнт від 90:10 до 20:80 (H₂O/0,1%TFA):CH₃CN як елюент, і одержують вказану в заголовку сполуку (17мг, 33%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13,07 (s, 1H), 12,92 (s, 1H), 7,86-7,94 (m, 3H), 7,44 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,59 (s, 3H). LC-MS (m/e): 401 (M-1).

Підготовчий синтез 172

Синтез етилового складного ефіру 3-[3-(4-метокси-феноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]бензойної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною для етилового складного ефіру 4-[3-(4-метокси-феноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]бензойної кислоти, застосовуючи етиловий складний ефір 3-карбоксиметил-бензойної кислоти (45%). LC-MS (m/e): 369 (M+1).

Підготовчий синтез 173

Синтез етилового складного ефіру 3-(3-гідроксиметил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)бензойної кислоти

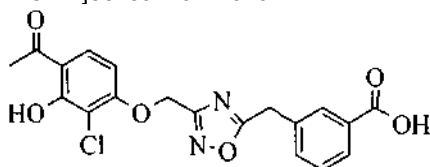
Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною для етилового складного ефіру 4-(3-гідроксиметил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)бензойної кислоти, застосовуючи етиловий складний ефір 3-[3-(4-метоксифеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]бензойної кислоти (81%). LC-MS (m/e): 263 (M+1).

Підготовчий синтез 174

Синтез етилового складного ефіру 3-[3-(4-ацетил-2-хлор-3-гідрокси-феноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]бензойної кислоти
Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною для етилового складного ефіру 4-[3-(4-ацетил-2-хлор-3-гідроксифеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]бензойної кислоти, застосовуючи етиловий складний ефір 3-(3-гідроксиметил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)бензойної кислоти (71%). LC-MS (m/e): 429 (M-1).

Приклад 143

Синтез 3-[3-(4-ацетил-2-хлор-3-гідроксифеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]бензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною для 4-[3-(4-ацетил-2-хлор-3-гідрокси-феноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]бензойної кислоти,

застосовуючи етиловий складний ефір 3-[3-(4-ацетил-2-хлор-3-гідроксифеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]бензойної кислоти. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13,06 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,59 (s, 3H). LC-MS (m/e): 401 (M-1).

Підготовчий синтез 175

Синтез N-гідрокси-2-(3-йодфеніл)ацетамідину
Додають карбонат натрію (2,0г, 18,5ммоль) до суміші 3-йодфеніл-ацетонітрилу (4,5г, 18,5ммоль) та гідрохлориду гідроксиламіну (1,3г, 18,5ммоль) у суміші 10:1 EtOH:H₂O (11мл). Нагрівають реакційну суміш до 50°C протягом 2 діб. Охолоджують до кімнатної температури, після чого фільтрують для видалення твердих речовин. Концентрують фільтрат, і одержують вказану в заголовку сполуку (4,94г). LC-MS (m/e): 277 (M+1).

Підготовчий синтез 176

Синтез 5-хлорметил-3-(3-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазолу

Додають розчин хлороцтового ангідриду (1,5г, 9ммоль) у толуолі (20мл) до N-гідрокси-2-(3-йодфеніл)ацетамідину (2,5г, 9ммоль) у безводному толуолі (20мл). Обладнують колбу вловлювачем Діна-Старка та нагрівають зі зворотним холодильником протягом 7год. Концентрують одержану суміш, та очищають залишок флеш-хроматографією, використовуючи суміш 15% тетрагідрофуран/гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,45г, 48%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,65 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,01 (s, 2H).

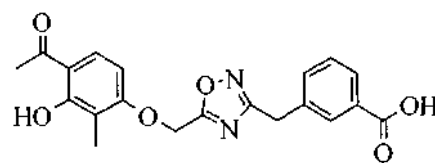
Підготовчий синтез 177

Синтез 1-(2-гідрокси-4-[3-(3-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметокси]-3-метилфеніл)етанону

Додають карбонат літію (49мг, 0,66ммоль) та 5-хлорметил-3-(3-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол (200мг, 0,60ммоль) до розчину 1-(2,4-дигідрокси-3-метилфеніл)етанону (110мг, 0,66ммоль) у безводному диметилформаміді (20мл). Нагрівають реакційну суміш при 60°C протягом ночі. Охолоджують реакційну суміш до кімнатної температури, вливають у H₂O, та екстрагують діетиловим ефіром (тричі). Об'єднують органічні шари, промивають розсоллом, сушать над сульфатом натрію, та концентрують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (150мг). LC-MS (m/e): 463 (M-1).

Приклад 144

Синтез 3-[5-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил]бензойної кислоти



Об'єднують 1-(2-гідрокси-4-[3-(3-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметокси]-3-метилфеніл)етанон (150мг, 0,32ммоль), додецилсульфат натрію (300мг, 1,0ммоль), K₂CO₃ (45мг, 0,32ммоль), 1-бутанол (200мкл) та 1 краплю то-

луолу у H_2O (4мл) у реактор для роботи під тиском, після чого знегажують аргонном протягом 5хв. Додають $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (18мг, 0,07ммоль) у одержану реакційну суміш. Заміняють атмосферу монооксидом вуглецю, та нагрівають одержану суміш до 70°C у атмосфері монооксиду вуглецю під тиском 20 фунтів на кв. дюйм (137,9кПа). Суміш нагрівають до завершення реакції. Фільтрують одержану чорну суміш через фільтрувальний елемент. Підкислюють фільтрат 5-н. розчином хлористоводневої кислоти до $\text{pH}=1$. Утворюється молочно-біла суміш. Додають невелику кількість метанолу для ініціювання кристалізації. Збирають одержані кристали шляхом фільтрування, одержуючи вказану в заголовку сполуку (79мг, 65%). ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,99 (s, 1H), 12,79 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). LC-MS (m/e): 381 (M-1).

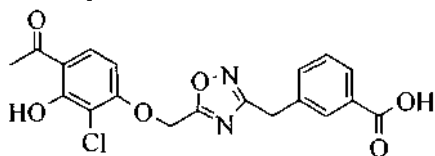
Підготовчий синтез 178

Синтез 1-{3-хлор-2-гідрокси-4-[3-(3-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметокси]феніл}етанону

Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною для 1-{2-гідрокси-4-[3-(3-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметокси]-3-метилфеніл}етанон, застосовуючи 1-(3-хлор-2,4-дигідроксифеніл)етанон (57%). LC-MS (m/e): 483 (M-1).

Приклад 145

Синтез 3-[5-(4-ацетил-2-хлор-3-гідроксифеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил]бензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною для 3-[5-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил]бензойної кислоти Прикладу 140, застосовуючи 1-{3-хлор-2-гідрокси-4-[3-(3-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметокси]феніл}етанон. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 13,06 (s, 1H), 12,94 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,60 (s, 3H). LC-MS (m/e): 401 (M-1).

Підготовчий синтез 179

Синтез N-гідрокси-2-(4-йодфеніл)ацетамідину

Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною для N-гідрокси-2-(3-йод-феніл)-ацетамідину, застосовуючи (4-йод-феніл)ацетонітрил. LC-MS (m/e): 277 (M+1).

Підготовчий синтез 180

Синтез 5-хлорметил-3-(4-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазолу Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною для 5-хлорметил-3-(3-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазолу, застосовуючи N-гідрокси-2-(4-йод-феніл)-ацетамідін. LC-MS (m/e): 335 (M+1).

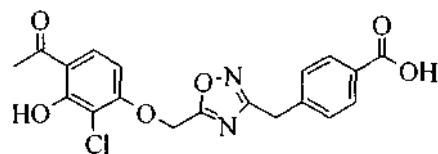
Підготовчий синтез 181

Синтез 1-{3-хлор-2-гідрокси-4-[3-(4-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметокси]феніл}етанону

Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною для 1-{2-гідрокси-4-[3-(3-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметокси]-3-метилфеніл}етанону, застосовуючи 1-(3-хлор-2,4-дигідроксифеніл)етанон та 5-хлорметил-3-(4-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол. LC-MS (m/e): 485 (M+1).

Приклад 146

Синтез 4-[5-(4-ацетил-2-хлор-3-гідроксифеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил]бензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною для 3-[5-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил]бензойної кислоти Прикладу 140, застосовуючи 1-{3-хлор-2-гідрокси-4-[3-(4-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметокси]феніл}етанон. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 13,05 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,59 (s, 3H). LC-MS (m/e): 401 (M-1).

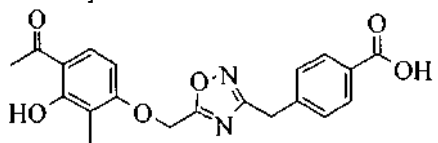
Підготовчий синтез 182

Синтез 1-{2-гідрокси-4-[3-(4-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметокси]-3-метилфеніл}етанону

Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною для 1-{2-гідрокси-4-[3-(3-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметокси]-3-метилфеніл}етанону, застосовуючи 5-хлорметил-3-(4-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол та 1-(2,4-дигідрокси-3-метилфеніл)етанон. LC-MS (m/e): 463 (M-1).

Приклад 147

Синтез 4-[5-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил]бензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною для 3-[5-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил]бензойної кислоти, застосовуючи 1-{2-гідрокси-4-[3-(4-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметокси]-3-метилфеніл}етанон. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,84 (s, 1H), 12,80 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). LC-MS (m/e): 381 (M-1).

Підготовчий синтез 183

Синтез N-гідрокси-2-(4-метоксифенокс)ацетамідину

Додають ацетат натрію (5,1г, 62ммоль) до 4-метоксифенокси-ацетонітрилу (5,0г, 31ммоль) та гідрохлориду гідроксиламіну (4,3г, 62ммоль) у метанолі (100мл). Перемішують одержану суміш при кімнатній температурі протягом 20год. Фільтрують суміш через целіт, концентрують, перемішують у хлороформі протягом 18год. та фільтрують. Концентрують розчин, одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,1г). LC-MS (m/e): 197(M+1).

Підготовчий синтез 184

Синтез етилового складного ефіру 4-[3-(4-метоксифеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]бензойної кислоти

Додають оксалілхлорид (1,25мл, 14ммоль) до етилового складного ефіру 4-карбоксиметилбензойної кислоти (365мг, 1,75ммоль) у бензолі (11мл), після чого додають краплями диметилформамід при кімнатній температурі у атмосфері газоподібного аргону протягом 5хв. Перемішують реакційну суміш протягом 2год. при кімнатній температурі. Концентрують реакційну суміш, одержуючи масло. Повторно розчиняють масло у диметилформаміді (10мл) та додають

Л¹-гідрокси-2-(4-метоксифенокси)ацетамідин (380мг, 1,9ммоль). Перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 3год. Нагрівають реакційну суміш при 120°C та перемішують протягом 7год. Після охолодження до кімнатної температури гасять реакційну суміш водою та екстрагують етилацетатом (тричі). Об'єднують органічні шари, промивають розсоллом, сушать над сульфатом натрію, та концентрують. Очищують залишок флеш-хроматографією на колонці, застосовуючи суміш 20% етилацетат/гексан, і одержують вказану в заголовку сполуку (201мг, 31%). LC-MS (m/e): 369 (M+1).

Підготовчий синтез 185

Синтез етилового складного ефіру 4-(3-гідроксиметил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)бензойної кислоти

Додають половинну кількість нітрату амонію-церію(IV) (285мг, 0,52ммоль) до розчину етилового складного ефіру 4-[3-(4-метоксифеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]бензойної кислоти (193мг, 0,52ммоль) у ацетонітрилі (9мл) та воді (2,3мл) при кімнатній температурі. Перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 1год., та додають другу половину кількості нітрату амонію-церію(IV) (285мг, 0,52ммоль). Перемішують при кімнатній температурі протягом ще 1год., розводять одержану реакційну суміш насиченим водним розчином бікарбонату натрію, перемішують протягом 5хв., розводять водою та екстрагують етилацетатом (тричі). Промивають об'єднані органічні шари розсоллом, сушать над MgSO₄ та концентрують. Очищують залишок флеш-хроматографією на колонці, застосовуючи суміш 50% етилацетат/гексан, і одержують вказану в заголовку сполуку (720мг, 81%). LC-MS (m/e): 263 (M+1).

Підготовчий синтез 186

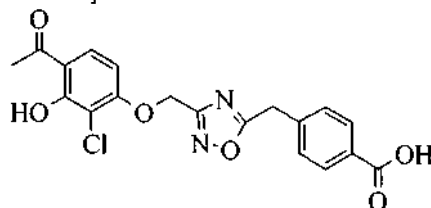
Синтез етилового складного ефіру 4-[3-(4-ацетил-2-хлор-3-гідрокси-феноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]бензойної кислоти

Додають PPh₃ на полімерному носії (287мг, 0,86ммоль) до розчину етилового складного ефіру

4-(3-гідроксиметил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)бензойної кислоти (80мг, 0,41ммоль) у безводному CH₂Cl₂ (8мл) у атмосфері газоподібного аргону при кімнатній температурі. Додають 1-(3-хлор-2,4-дигідроксифеніл)етанон (115мг, 0,62ммоль) до одержаної суміші, а потім діізопропілазодикарбоксилат (194мкл, 0,86ммоль). Через 1,5год. при кімнатній температурі видаляють полімер шляхом фільтрування, та концентрують фільтрат. Очищують залишок флеш-хроматографією на колонці, застосовуючи суміш 30% етилацетат/гексан, і одержують вказану в заголовку сполуку (60мг, 34%). LC-MS (m/e): 429 (M-1).

Приклад 148

Синтез 4-[3-(4-ацетил-2-хлор-3-гідроксифеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]бензойної кислоти



Додають 1-н. розчин хлористоводневої кислоти (3,6мл) до розчину етилового складного ефіру 4-[3-(4-ацетил-2-хлор-3-гідроксифеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]бензойної кислоти (55мг, 0,13ммоль) у EtOH (1,2мл) у трубці, придатній до мікрохвильової обробки. Запаюють трубку та нагрівають у мікрохвильовому реакторі при 150°C протягом 30хв. Очищують одержану реакційну суміш PXBE з оберненою фазою, застосовуючи градієнт від 90:10 до 20:80 (H₂O/0,1%TFA):CH₃CN як елюент, і одержують вказану в заголовку сполуку (17мг, 33%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13,07 (s, 1H), 12,92 (s, 1H), 7,86-7,94 (m, 3H), 7,44 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,59 (s, 3H). LC-MS (m/e): 401 (M-1).

Підготовчий синтез 187

Синтез етилового складного ефіру 3-[3-(4-метоксифеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]бензойної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною для етилового складного ефіру 4-[3-(4-метоксифеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]бензойної кислоти, застосовуючи етиловий складний ефір 3-карбоксиметилбензойної кислоти (45%). LC-MS (m/e): 369 (M+1).

Підготовчий синтез 188

Синтез етилового складного ефіру 3-(3-гідроксиметил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)бензойної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною для етилового складного ефіру 4-(3-гідроксиметил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)бензойної кислоти, застосовуючи етиловий ефір 3-[3-(4-метоксифеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-

ілметил]бензойної кислоти (81%). LC-MS (m/e): 263 (M+1).

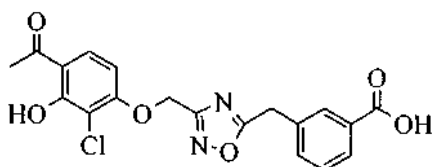
Підготовчий синтез 189

Синтез етилового ефіру 3-[3-(4-ацетил-2-хлор-3-гідрокси-феноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]бензойної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною для етилового складного ефіру 4-[3-(4-ацетил-2-хлор-3-гідрокси-феноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]бензойної кислоти, застосовуючи етиловий складний ефір 3-(3-гідроксиметил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)бензойної кислоти (71%). LC-MS (m/e): 429 (M-1).

Приклад 149

Синтез 3-[3-(4-ацетил-2-хлор-3-гідрокси-феноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил] бензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною для 4-[3-(4-ацетил-2-хлор-3-гідрокси-феноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]бензойної кислоти, застосовуючи етиловий складний ефір 3-[3-(4-ацетил-2-хлор-3-гідроксифеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил]бензойної кислоти. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13,06 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,59 (s, 3H). LC-MS (m/e): 401 (M-1).

Підготовчий синтез 190

Синтез N-гідрокси-2-(3-йодфеніл)ацетамідину

Додають карбонат натрію (2,0г, 18,5ммоль) до суміші 3-йодфенілацетонітрилу (4,5г, 18,5ммоль) та гідрохлориду гідроксиламіну (1,3г, 18,5ммоль) у суміші 10:1 EtOH:H₂O (11мл). Нагрівають реакційну суміш при 50°C протягом 2 діб. Охолоджують до кімнатної температури, після чого фільтрують для видалення твердих речовин. Концентрують фільтрат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,94г). LC-MS (m/e): 277 (M+1).

Підготовчий синтез 191

Синтез 5-хлорметил-3-(3-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазолу

Додають розчин хлороцтового ангідриду (1,5г, 9ммоль) у толуолі (20мл) до N-гідрокси-2-(3-йодфеніл)ацетамідину (2,5г, 9ммоль) у безводному толуолі (20мл). Обладнують колбу вловлювачем Діна-Старка та нагрівають зі зворотним холодильником протягом 7 год. Концентрують одержану суміш, та очищають одержаний залишок флеш-хроматографією, використовуючи суміш 15% тетрагідрофурану в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку (1,45г, 48%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,65 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,01 (s, 2H).

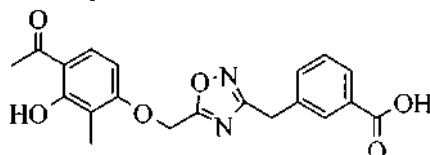
Підготовчий синтез 192

Синтез 1-(2-гідрокси-4-[3-(3-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметокси]-3-метилфеніл)етанону

Додають карбонат літію (49мг, 0,66ммоль) та 5-хлорметил-3-(3-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол (200мг, 0,60ммоль) до розчину 1-(2,4-дигідрокси-3-метилфеніл)етанону (110мг, 0,66ммоль) у безводному диметилформаміді (20мл) (200мг, 0,60ммоль). Нагрівають реакційну суміш при 60°C протягом ночі. Охолоджують реакційну суміш до кімнатної температури, виливають у H₂O та екстрагують діетиловим ефіром (тричі). Об'єднують органічні шари, промивають розсолем, сушать над сульфатом натрію, та концентрують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (150мг). LC-MS (m/e): 463 (M-1).

Приклад 150

Синтез 3-[5-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил]бензойної кислоти



Змішують 1-(2-гідрокси-4-[3-(3-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметокси]-3-метилфеніл)етанон (150мг, 0,32ммоль), додецилсульфат натрію (300мг, 1,0ммоль), K₂CO₃ (45мг, 0,32ммоль), 1-бутанол (200мкл) та 1 краплю толуолу у H₂O (4мл) у реакторі для роботи під тиском, після чого знегажують аргonom протягом 5хв. Додають PdCl₂(MeCN)₂ (18мг, 0,07ммоль) до реакційної суміші. Замінюють атмосферу монооксидом вуглецю, та нагрівають одержану суміш до 70°C в атмосфері монооксиду вуглецю під тиском 20 фунтів на кв. дюйм (137,9кПа). Нагрівають суміш до завершення реакції. Фільтрують одержану чорну суміш через целіт. Підкислюють фільтрат 5-н. розчином хлористоводневої кислоти до pH=1. Утворюється молочно-біла суміш. Додають невелику кількість метанолу для ініціювання кристалізації.

Збирають одержані кристали шляхом фільтрування, одержуючи вказану в заголовку сполуку (79мг, 65%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,99 (s, 1H), 12,79 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). LC-MS (m/e): 381 (M-1).

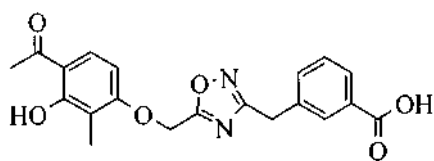
Підготовчий синтез 193

Синтез 1-(3-хлор-2-гідрокси-4-[3-(3-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметокси]феніл)етанону

Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною для 1-(2-гідрокси-4-[3-(3-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметокси]-3-метилфеніл)етанону, застосовуючи 1-(3-хлор-2,4-дигідроксифеніл)етанон (57%). LC-MS (m/e): 483 (M-1).

Приклад 151

Синтез 3-[5-(4-ацетил-2-хлор-3-гідроксифеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил]бензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною для 3-[5-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил]бензойної кислоти Прикладу 146, застосовуючи 1-(3-хлор-2-гідрокси-4-[3-(3-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметокси]феніл)-етанон. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,06 (s, 1H), 12,94 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,60 (s, 3H). LC-MS (m/e): 401 (M-1).

Підготовчий синтез 194

Синтез N-гідрокси-2-(4-йод-феніл)-ацетамідину

Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною для N-гідрокси-2-(3-йодфеніл)ацетамідину, застосовуючи (4-йод-феніл)ацетонітрил. LC-MS (m/e): 277 (M+1).

Підготовчий синтез 195

Синтез 5-хлорметил-3-(4-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазолу

Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною для 5-хлорметил-3-(3-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазолу, застосовуючи N-гідрокси-2-(4-йодфеніл)ацетамідин. LC-MS (m/e): 335 (M+1).

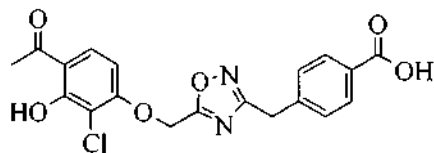
Підготовчий синтез 196

Синтез 1-(3-хлор-2-гідрокси-4-[3-(4-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметокси]феніл)-етанону

Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною для 1-(2-гідрокси-4-[3-(3-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметокси]-3-метилфеніл)-етанону, застосовуючи 1-(3-хлор-2,4-дигідроксифеніл)-етанон та 5-хлорметил-3-(4-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол. LC-MS (m/e): 485 (M+1).

Приклад 152

Синтез 4-[5-(4-ацетил-2-хлор-3-гідроксифеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил] бензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною для 3-[5-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил]бензойної кислоти Прикладу 146, застосовуючи 1-(3-хлор-2-гідрокси-4-[3-(4-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметокси]феніл)-етанон. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,05 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,59 (s, 3H). LC-MS (m/e): 401 (M-1).

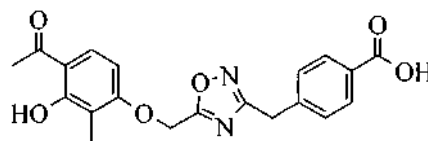
Підготовчий синтез 197

Синтез 1-(2-гідрокси-4-[3-(4-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметокси]-3-метилфеніл)-етанону

Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною для 1-(2-гідрокси-4-[3-(3-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметокси]-3-метилфеніл)-етанону, застосовуючи 5-хлорметил-3-(4-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол та 1-(2,4-дигідрокси-3-метилфеніл)-етанон. LC-MS (m/e): 463 (M-1).

Приклад 153

Синтез 4-[5-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил]бензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку виготовляють практично за методикою, описаною для 3-[5-(4-ацетил-3-гідрокси-2-метилфеноксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил]бензойної кислоти Прикладу 146, застосовуючи 1-(2-гідрокси-4-[3-(4-йодбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметокси]-3-метилфеніл)-етанон. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,84 (s, 1H), 12,80 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). LC-MS (m/e): 381 (M-1).

Підготовчий синтез 198

Синтез 5-(3-бромфеніл)ізоксазол-3-олу

Додають розчин гідроксиламіну (50% у воді, 0,50мл, 16,3ммоль) у воді та NaOH (197мг, 4,92ммоль) до розчину метил-3-(3-бромфеніл)пропіолату (980мг, 4,10ммоль) у суміші MeOH та THF (6,0мл/12,0мл). Видаляють розчинники через 2 доби. Розчиняють одержаний залишок у воді. Доводять pH водної фази до 2 та екстрагують EtOAc. Сушать, фільтрують та концентрують. Очищують одержаний залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю EtOAc та гексану (50:50), і одержують вказану в заголовку сполуку (856мг, 87%): ^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 11,54 (s, 1H), 8,08 (dd, 1H, J=2,0Гц, 1,6Гц), 7,87 (ddd, 1H, J=8,6Гц, 1,6Гц, 0,8Гц), 7,75 (ddd, 1H, J=8,2Гц, 2,0Гц, 0,8Гц), 7,54 (t, 1H, J=7,8Гц), 6,75 (s, 1H).

Підготовчий синтез 199

Синтез 3-(3-гідроксіізоксазол-5-іл)фенілборної кислоти

Додають 2,5М розчин н-бутиллітію у гексані (0,60мл, 1,10ммоль) до розчину 5-(3-бромфеніл)ізоксазол-3-олу (120мг, 0,50ммоль) та триізопропілборату (113мг, 0,60ммоль) у суміші толуолу (2,5мл) та THF (2,5мл) при -78°C . Через 1,5год. нагрівають одержану суміш до -20°C та додають 2,0-н. водний розчин HCl (1мл). Екстрагують одержану суміш EtOAc після нагрівання до кімнатної температури. Сушать, фільтрують та концентрують органічний шар, одержуючи білу тверду речовину.

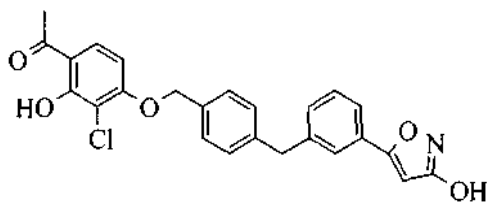
Підготовчий синтез 200

Синтез 1-(4-(4-(бромметил)бензилокси)-3-хлор-2-гідроксифеніл)-етанону

Додають K_2CO_3 (1,48г, 10,7ммоль) до розчину 1-(3-хлор-2,4-дигідроксифеніл)етанону (2,00г, 10,7ммоль) та 1,4-біс(бромметил)бензолу (2,83г, 10,7ммоль) у ацетоні (100мл). Охолоджують та обробляють 10% розчином HCl та $EtOAc$. Розтирають у ацетоні для видалення нерозчинних матеріалів. Сушать, фільтрують, та концентрують. Очищують одержаний залишок флеш-хроматографією на силікагелі (731мг, 18%): мас-спектрометрія з електророзпилюванням негативних іонів m/z 368,9 (відносна інтенсивність) ($M-H$, 55%), 367,0 (45%).

Приклад 154

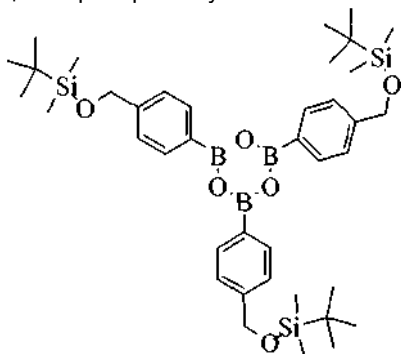
Синтез 1-(4-(4-(3-(3-гідроксіізоксазол-5-іл)бензил)бензилокси)-3-хлор-2-гідроксифеніл)етанону



Додають 1-(4-(4-(бромметил)бензилокси)-3-хлор-2-гідроксифеніл)етанон (180мг, 0,487ммоль) та 3-(3-гідроксіізоксазол-5-іл)фенілборну кислоту (218мг, 1,06ммоль) до 2,0М розчину Na_2CO_3 у воді (2,36мл), диметоксіетані (4,72мл) та n -PrOH (4,72мл). Знегажують розчин. Додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (123мг, 0,106ммоль), та знегажують одержану суміш. Нагрівають одержану суміш при $70^\circ C$ протягом 12год. Гасять реакцію водою. Екстрагують $EtOAc$. Сушать, фільтрують та концентрують. Очищують одержаний залишок флеш-хроматографією на силікагелі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (12мг, 5%): 1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 2,61 (s, 3H), 4,02 (s, 2 H), 5,31 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,89 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,31-7,36 (m, 3H), 7,39-7,44 (m, 3H), 7,62 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,93 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 11,34 (s, 1H), 13,13 (s, 1H); MS (хімічна іонізація при атмосферному тиску, негативний варіант) m/z (відносна інтенсивність): 448 ($M-H$, 100%).

Підготовчий синтез 201

Синтез 2,4,6-трис-[4-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)феніл]-циклотриборксану

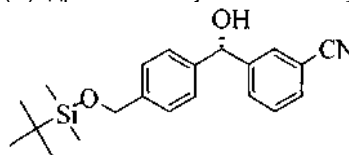


Змішують (4-бромбензилокси)-трет-бутилдиметилсилан (390,0г, 1,29ммоль), THF (3,90л), толуол (827мл) та триізопропілборат

(353,0г, 1,88ммоль) у круглодонній колбі місткістю 12л при кімнатній температурі. Перемішують протягом 30хв. Охолоджують розчин до $-78^\circ C$. Додають и-гексиллітій, підтримуючи температуру розчину нижче за $-68^\circ C$. Нагрівають до $-20^\circ C$. Додають одержану реакційну суміш до 2-н. розчину HCl (1325мл). Нагрівають одержану суміш до $0^\circ C$ та перемішують протягом 30хв. Додають етилацетат (2,1л), та перемішують одержану суміш при $0^\circ C$ протягом 30хв. Розділяють шари, та промивають органічний шар 2л 5% водним розчином $NaHCO_3$, що містить $NaCl$ (90г). Концентрують органічний шар у вакуумі до загального об'єму приблизно 3л. Додають ацетонітрил (3л), та концентрують у вакуумі до загального об'єму 3л. Повторюють цю процедуру тричі. Додають ацетонітрил (3л) та перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Охолоджують суспензію до $0^\circ C$, перемішують протягом 30хв. та фільтрують. Промивають осад на фільтрі ацетонітрилом (500мл). Сушать одержану злегка забарвлену тверду речовину у вакуумі при $45^\circ C$, і одержують вказану в заголовку сполуку: 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, $J=8,2$ Гц, 6H), 7,47 (d, $J=8,2$ Гц, 6H), 4,85 (s, 6H), 0,98 (s, 27H), 0,14 (s, 18H).

Підготовчий синтез 202

Синтез 3-[[4-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)феніл]-(S)гідроксиметил]-бензонітоилу

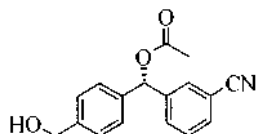


Додають 1,1М розчин діетилцинку у толуолі (312,3мл, 343,5ммоль) до 2,4,6-трис-[4-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)феніл]циклотриборксану (30,1г, 40,4ммоль) при температурі навколишнього середовища при продуванні азотом та перемішують. Через 5хв. нагрівають при $60^\circ C$ та перемішують протягом ночі. Охолоджують до $-10^\circ C$ та додають за допомогою шприца суміш (R)-(-)-2-піперидино-1,1,2-трифенілетанолу (6,7г, 18,7ммоль) у толуолі (70мл) та перемішують 30хв. За допомогою шприца додають суміш 3-ціанобензальдегіду (12,2г, 93,3ммоль) у толуолі (40мл) та продовжують перемішування при температурі від $-10^\circ C$ до $-5^\circ C$. Через 4год. до одержаної суміші додають протягом 20хв. суміш оцтової кислоти (59,0мл, 1030ммоль) та деіонізованої води (14мл). Відфільтровують одержані тверді речовини та промивають толуолом (50мл). Промивають фільтрат послідовно 0,5-н. розчином HCl (2×200 мл), водою (2×100 мл), 0,5-н. розчином $NaOH$ (200мл) та водою (100мл). Сушать органічний шар над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, одержуючи неочищений залишок. Очищують одержаний залишок шляхом розчинення у ацетонітрилі (330мл) та екстрагують гептаном (1×66 мл, 5×33 мл). Концентрують ацетонітрильну фазу під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді прозоро-

го густого масла: ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3) δ 0,04 (s, 6H), 0,87 (s, 9H), 4,64 (s, 2H), 5,74 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 7,22 (d, 2H, $J=8,3\text{Гц}$), 7,33 (d, 2H, $J=8,3\text{Гц}$), 7,49 (t, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,78 (s, 1H). Час затримання при PXBE: 6,3хв.; колонка Zorbax SB-C8 Rapid Resolution 4,6×75мм 3,5-мкм. Довжина хвилі детектування 220нм, температура колонки 30°C, швидкість потоку 2мл/хв., $A=0,1\%$ $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{вода}$, $B=\text{ацетонітрил}$, час=0хв., 80% A , час=0,5хв., 80% A , час=7хв., 10% A , час=8хв. 10% A , час=8,5хв. 80% A , час=9хв. 80% A . Час затримання при хроматографії на хіральному сорбенті: потрібний ізомер 7,1хв.; 95,5% ee; колонка ChiralCell AD-H 46×150мм, довжина хвилі детектування 240нм, температура колонки - температура навколишнього середовища, швидкість потоку 0,8мл/хв. Елюент=1% денатурований етанол, 4% метанол, 95% гептан (v/v), час ізокаричного елюювання=15хв.

Підготовчий синтез 203

Синтез 3-[4-(гідроксиметилфеніл)-(S)-ацетоксиметил]бензонітрилу



Завантажують оцтовий ангідрид (10,64г, 104,20ммоль), триетиламін (11,37г, 112,35ммоль) та N,N-диметил-4-піридинамін (226,00мг, 1,85ммоль) у колбу, що містить 3-[[4-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)феніл]-(S)гідроксиметил]бензонітрил (28,35г, 80,19ммоль) у розчині ацетонітрилу та гептану (280мл), та перемішують у атмосфері азоту протягом 1год. при температурі навколишнього середовища, одержуючи 3-[4-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметилфеніл)-(S)-ацетоксиметил]бензонітрил оцтової кислоти. До цього реакційного розчину додають 5-н. розчин HCl (28мл, 140ммоль) та перемішують протягом 2,75год. при температурі навколишнього середовища. Промивають реакційний розчин гептаном (3×320мл) та переносять у ділильну ліжку. Додають толуол (476мл) та деіонізовану воду (320мл), струшують, та розділяють шари. Екстрагують водний шар толуолом (320мл), та об'єднують органічні шари. Промивають об'єднані органічні шари насиченим розчином NaHCO_3 (320мл), водою (320мл), концентрують до загального об'єму 40мл шляхом вакуумного дистилювання. Додають толуол (286мл) для одержання розчину вказаної в заголовку сполуки. Цей розчин можна застосовувати на наступній стадії без очищення. Час затримання PXBE: 3,69хв.; колонка Zorbax SB-C8 Rapid Resolution 4,6×75мм 3,5-мкм. Довжина хвилі 220нм, температура колонки 30°C, швидкість потоку 2мл/хв., $A=0,1\%$ $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{вода}$, $B=\text{ацетонітрил}$, час=0хв., 80% A , час=0,5хв., 80% A , час=7хв., 10% A , час=8хв. 10% A , час=8,5хв. 80% A , час=9хв. 80% A .

Підготовчий синтез 204

Синтез

(метансульфонілоксиметилфеніл)-(S)-ацетоксиметил]бензонітрилу

Додають триетиламін (8,94г, 88,39ммоль) до розчину 3-[4-(гідроксиметилфеніл)-(S)-ацетоксиметил]бензонітрилу (20,70г, 73,58ммоль) у толуолі (~310мл) при -2°C у атмосфері азоту. Додають метансульфонілхлорид (9,69г, 84,63ммоль) протягом 30хв. та перемішують протягом 1год. при 0°C. Промивають реакційний розчин водою (2×210мл), концентрують у вакуумі до загального об'єму 75мл, одержуючи розчин вказаної в заголовку сполуки, який безпосередньо застосовують на наступній стадії. Час затримання PXBE: 4,52хв.; колонка Zorbax SB-C8 Rapid Resolution 4,6×75мм 3,5-мкм. Довжина хвилі 220нм, температура колонки 30°C, швидкість потоку 2мл/хв., $A=0,1\%$ $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{вода}$, $B=\text{ацетонітрил}$, час=0хв., 80% A , час=0,5хв., 80% A , час=7хв., 10% A , час=8хв. 10% A , час=8,5хв. 80% A , час=9хв. 80% A .

Підготовчий синтез 205

Синтез 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-(S)-ацетоксиметил]бензонітрилу

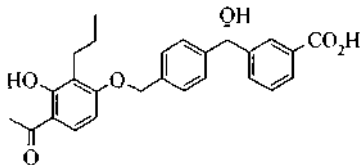
Завантажують

3-[4-(метансульфонілоксиметилфеніл)-(S)-ацетоксиметил]бензонітрил (26,45г, 73,59ммоль) у толуолі (~53мл) у колбу, що містить ацетон (344мл), 2',4'-дигідрокси-3'-пропілацетофенон (12,91г, 66,47ммоль) та K_2CO_3 (10,21г, 73,88ммоль) та перемішують у атмосфері азоту. Нагрівають при 60°C протягом 6,5год. Додають 2',4'-дигідрокси-3'-пропілацетофенон (670мг, 3,44ммоль), та перемішують суспензію протягом 5,5год. Охолоджують одержану реакційну суміш до температури навколишнього середовища та фільтрують. Промивають осад на фільтрі толуолом (3 об'єми) та концентрують у вакуумі до об'єму 132мл. Промивають концентрат деіонізованою водою (2×132мл) та додатково концентрують у вакуумі до об'єму 60мл. Додають гарячий абсолютний EtOH (240мл) та концентрують у вакуумі до об'єму 234мл. Додають гарячий EtOH (66мл) до розчину та концентрують до об'єму 100мл. До цього гарячого розчину додають абсолютний EtOH (190мл), перемішують та повільно охолоджують до температури навколишнього середовища. Перемішують суспензію протягом 15год. та фільтрують. Промивають осад на фільтрі абсолютним EtOH (34мл), та сушать одержану тверду речовину у вакуум-сушильній шафі при 45°C. Завантажують безводний кристалічний 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-(S)-ацетоксиметил]бензонітрил (24,54г) та MTBE (123мл) у колбу та нагрівають зі зворотним холодильником протягом 10хв. Охолоджують одержаний розчин до 27°C, після чого додають краплями гептан (50мл) протягом 20хв. Перемішують одержану суміш при температурі навколишнього середовища протягом 2год. та фільтрують. Промивають осад на фільтрі та колбі сумішшю 50/50 MTBE/гептан та сушать у вакуум-сушильній шафі при 45°C, одержуючи вказану в заголовку сполу-

ку: мас-спектр (m/e): 456,5 (M⁻); ¹H ЯМР (500МГц, DMSO) δ 12,82 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,55 (t, 1H, 7Гц), 7,45 (d, 2H, J=8Гц), 7,42 (d, 2H, J=8Гц), 6,83 (s, 1H), 6,68 (d, 1H, J=8Гц), 5,21 (s, 2H), 2,55-2,58 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,42-1,49 (m, 2H), 0,84 (t, 3H, J=7Гц), млн⁻¹.

Приклад 155

Синтез 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-
(S)гідроксиметил]бензойної кислоти



У колбу завантажують у атмосфері азоту 3-[[4-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфеноксиметил)феніл]-
(S)-ацетоксиметил]бензонітрил (19,40г, 42,40ммоль) та деіонізовану воду (390мл). Нагрівають суспензію до 60°C та перемішують протягом 30хв. Додають КОН (16,86г, 255,32ммоль), та нагрівають колбу до 101°C протягом 22,5год. Охолоджують розчин до 36°C та підкислюють 5-н. розчином HCl

(59,4мл, 296,8ммоль) протягом 30хв. Охолоджують одержану суміш до 25°C протягом 1год. та фільтрують. Промивають осад на фільтрі та колбі деіонізованою водою (3×100мл). Витримують осад на фільтрі у вакуум-сушильній шафі при 45°C протягом 24год. Завантажують суху тверду речовину у колбу з абсолютним EtOH (278мл) та перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 30хв. Охолоджують суспензію до кімнатної температури та додають краплями деіонізовану воду (278мл) протягом 25хв. Перемішують суспензію протягом 1год. при кімнатній температурі та фільтрують. Промивають колбу та осад на фільтрі 50% водним розчином EtOH (20мл) та сушать у вакуум-сушильній шафі при 45°C протягом ночі, одержуючи вказану в заголовку сполуку. Мас-спектр (m/e): 433,5 (M⁻); ¹H ЯМР (500МГц, DMSO) δ 0,84 (t, 3H, J=1Гц), 1,45 (q, 2H, J=1Гц), 2,54 (s, 3H), 2,49-2,57 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,77 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,36-7,43 (m, 5H), 7,61 (d, 1H), 7,77 (dd, 2H), 7,95 (s, 1H), 12,82 (s, 1H), 12,90 (s, 1H) млн⁻¹; температура плавлення (початок за даними DSC)=198,35°C.