



(19) **UA** (11) **82 831** (13) **C2**
 (51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
 УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
 ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20031211545, 12.06.2002

(24) Дата начала действия патента: 26.05.2008

(30) Приоритет: 12.06.2001 US 60/297,282

(46) Дата публикации: 26.05.2008^{C07C} 59/00

20060101CFI20070828ВНУА	C07C	69/76
20060101ALI20070828ВНУА	C07C	229/00
20060101CLI20070828ВНУА	C07D	249/12
20060101ALI20070828ВНУА	C07D	257/00
20060101CLI20070828ВНУА	A61K	31/33
20060101CLI20070828ВНУА	A61K	31/192
20060101ALI20070828ВНУА	A61K	31/195
20060101ALI20070828ВНУА	A61K	31/197
20060101ALI20070828ВНУА	A61K	31/4196
20060101CLI20070828ВНУА	A61P	3/00
20060101CLI20070828ВНУА		

(86) Заявка PCT:

PCT/US02/18388, 20020612

(72) Изобретатель:

Шарма Шалини, US,
 фон Борштель Рид У., US,
 Ходж Кирвин Л., US,
 Беймат Майкл К., US,
 Вулп Стивен Д., US

(73) Патентовладелец:

УЭЛЛСТАТ ТЕРЕПЬЮТИКС КОРПОРЭЙШН, US

(54) СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

(57) Реферат:

Раскрыты соединения, пригодные для лечения разных расстройств обмена веществ, например, синдрома инсулинорезистентности, диабета, гиперлипидемии, жировой инфильтрации печени, кахексии, ожирения, атеросклероза и артериосклероза.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2008, N 10, 26.05.2008. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 8 2 8 3 1 C 2

U A 8 2 8 3 1 C 2



(19) **UA** (11) **82 831** (13) **C2**
 (51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
 UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
 PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 20031211545, 12.06.2002

(24) Effective date for property rights: 26.05.2008

(30) Priority: 12.06.2001 US 60/297,282

(46) Publication date: 26.05.2008_{C07C} 59/00

20060101CFI20070828BHUA	C07C	69/76
20060101ALI20070828BHUA	C07C	229/00
20060101CLI20070828BHUA	C07D	249/12
20060101ALI20070828BHUA	C07D	257/00
20060101CLI20070828BHUA	A61K	31/33
20060101CLI20070828BHUA	A61K	31/192
20060101ALI20070828BHUA	A61K	31/195
20060101ALI20070828BHUA	A61K	31/197
20060101ALI20070828BHUA	A61K	31/4196
20060101CLI20070828BHUA	A61P	3/00
20060101CLI20070828BHUA		

(86) PCT application:
 PCT/US02/18388, 20020612

(72) Inventor:
 Sharma Shalini, US,
 von Borstel Reid W., US,
 Hodge Kirvin L., US,
 Bamat Michael K., US,
 Wolpe Stephen D., US

(73) Proprietor:
 WELLSTAT THERAPEUTICS CORPORATION,
 US

(54) **COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF METABOLIC DISORDERS**

(57) Abstract:

Compounds useful for the treatment of various metabolic disorders, such as insulin resistance syndrome, diabetes, hyperlipidemia, fatty liver disease, cachexia, obesity, atherosclerosis and arteriosclerosis, are disclosed.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2008, N 10, 26.05.2008. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 8 2 8 3 1 C 2

U A 8 2 8 3 1 C 2



(19) **UA** (11) **82 831** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
20031211545, 12.06.2002

(24) Дата набуття чинності: 26.05.2008

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 12.06.2001 US 60/297,282

(46) Публікація відомостей про видачу патенту

(деклараційного патенту): 26.05.2008 C07C 59/00

20060101CFI20070828ВНУА	C07C	69/76
20060101ALI20070828ВНУА	C07C	229/00
20060101CLI20070828ВНУА	C07D	249/12
20060101ALI20070828ВНУА	C07D	257/00
20060101CLI20070828ВНУА	A61K	31/33
20060101CLI20070828ВНУА	A61K	31/192
20060101ALI20070828ВНУА	A61K	31/195
20060101ALI20070828ВНУА	A61K	31/197
20060101ALI20070828ВНУА	A61K	31/4196
20060101CLI20070828ВНУА	A61P	3/00
20060101CLI20070828ВНУА		

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
РСТ/US02/18388, 20020612

(72) Винахідник(и):

Шарма Шаліні, US,
фон Борштель Рід У., US,
Ходж Кірвін Л., US,
Беймат Майкл К., US,
Вулп Стівен Д., US

(73) Власник(и):

УЕЛЛСТАТ ТЕРЕПЬЮТІКС КОРПОРЕЙШН, US

(54) СПОЛУКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РОЗЛАДІВ ОБМІНУ РЕЧОВИН

(57) Реферат:

Розкрито сполуки, придатні для лікування
різних розладів обміну речовин, наприклад,
синдрому інсулінорезистентності, діабету,

гіперліпідемії, жирової інфільтрації печінки,
кахексії, ожиріння, атеросклерозу та
артеріосклерозу.

U A 8 2 8 3 1 C 2

U A 8 2 8 3 1 C 2

Опис винаходу

Цукровий діабет є однією з головних причин захворюваності та смертності. Наслідком хронічно підвищених рівнів цукру в крові є ускладнення, що послаблюють здоров'я: нефропатія, яка обумовлює необхідність діалізу або трансплантації нирок; периферична невропатія; ретинопатія, що веде до сліпоті; утворення виразок на ногах та ступнях, що веде до ампутації; жирова інфільтрація печінки, яка іноді прогресує до цирозу; та схильність до ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда.

Існує два головні типи діабету. Тип I, або інсулінозалежний цукровий діабет (IDDM), обумовлюється аутоімунним руйнуванням інсулінпродукуючих бета-клітин острівців Лангерганса. Ця хвороба починається, як правило, у дитячому або підлітковому віці. Лікування полягає, головним чином, у численних щоденних ін'єкціях інсуліну у поєднанні з частим визначенням рівнів цукру в крові для здійснення регулювання доз інсуліну, оскільки надлишкова кількість інсуліну може спричинити гіпоглікемію і наслідкове порушення діяльності головного мозку та інших функцій.

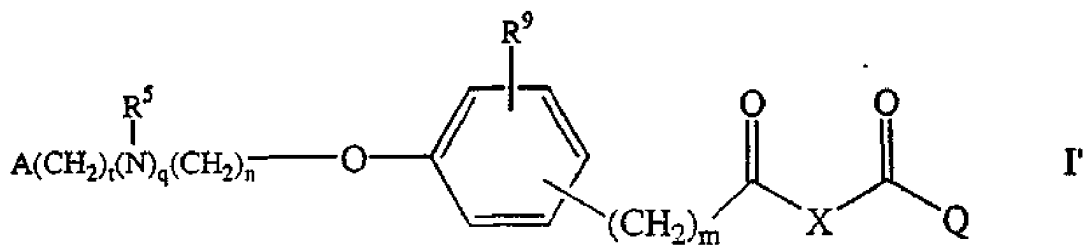
Тип II, або інсулінонезалежний цукровий діабет (NIDDM), розвивається, як правило, у період статевого дозрівання або в зрілому віці. NIDDM пов'язується з резистентністю тканин, що використовують цукор, наприклад, жирової тканини, м'язів та печінки, до дії інсуліну. На початковій стадії бета-клітини острівців Лангерганса забезпечують компенсацію шляхом секретування надлишкових кількостей інсуліну. Наслідком остаточного порушення функцій острівців Лангерганса є декомпенсація та хронічна гіперглікемія. І, навпаки, помірна недостатність острівців Лангерганса може передувати периферичній інсулінорезистентності або співпадати з нею. Існує кілька класів лікарських засобів, придатних для лікування NIDDM: 1) лікарські засоби, що сприяють виділенню інсуліну, які безпосередньо стимулюють виділення інсуліну з ризиком виникнення гіпоглікемії; 2) "обідні" лікарські засоби, що сприяють виділенню інсуліну, які підсилюють індуковане цукром секретування інсуліну і повинні прийматись перед кожним прийманням їжі; 3) бігуаніди, у тому числі метформін, які послаблюють печінковий глюконеогенез (який є парадоксально підвищеним при діабеті); 4) інсуліносенсибілізатори, наприклад, похідні тiazолідиндіону - розіглітазон та піоглітазон, які поліпшують периферичну реактивність на інсулін, однак, мають побічні ефекти, наприклад, збільшення маси тіла, набряки та можливу токсичність для печінки; 5) ін'єкції інсуліну, які часто є необхідними на пізніх стадіях NIDDM, коли функціонування острівців Лангерганса виявляється остаточним порушенням унаслідок хронічної гіперстимуляції.

Інсулінорезистентність може мати місце також без явно вираженої гіперглікемії і пов'язується, як правило, з атеросклерозом, ожирінням, гіперліпідемією та первинною артеріальною гіпертензією. Ця комбінація відхилень від норми становить "метаболічний синдром" або "синдром інсулінорезистентності". Інсулінорезистентність пов'язується також з жировою інфільтрацією печінки, яка може прогресувати до хронічного запалення (NASH; "неалкогольний жировий гепатит"), фіброзу та цирозу. Сукупно, синдроми інсулінорезистентності, в тому числі діабет (але не тільки він), є першопричиною багатьох основних причин захворюваності та смерті людей віком понад 40 років.

Незважаючи на існування таких лікарських засобів, діабет залишається однією з головних проблем громадської охорони здоров'я, яка постійно ускладнюється. Діабетичні ускладнення пізніх стадій поглинають значну частку національних ресурсів медично-санітарної допомоги. Існує потреба у нових придатних для перорального застосування терапевтичних засобах, які ефективно спрямовуються на подолання первинних дефектів інсулінорезистентності та порушення функцій острівців Лангерганса з меншими або слабшими побічними ефектами, порівняно з існуючими лікарськими засобами.

На сучасному етапі не існує безпечних та ефективних способів лікування жирової інфільтрації печінки. Таким чином, такий спосіб мав би велике значення при лікуванні цього захворювання.

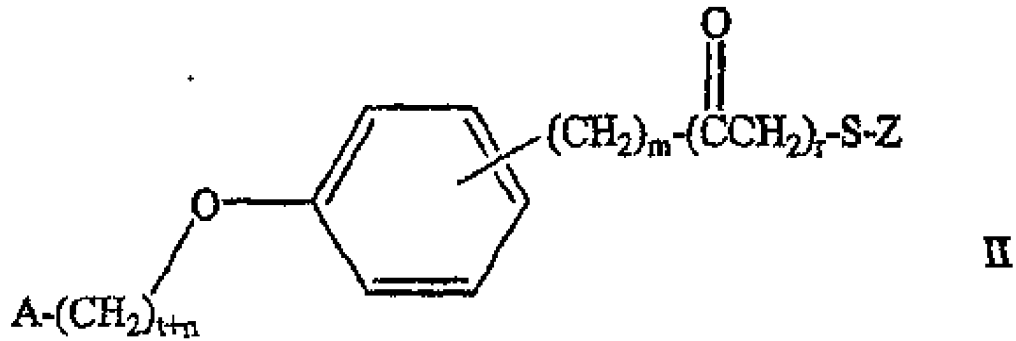
Цей винахід пропонує біологічно активний агент, де згаданим агентом є сполука формули:



де n - 1 або 2; m - 0 або 1; q - 0 або 1; t - 0 або 1; R⁵ - алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю; R⁹ - водень, галоїд або алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю; A - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або 5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули I' вуглецевим атомом циклу; та X - -CH₂-, Q - -OR¹ та R¹ - етил; або X - -CH₂CR¹²R¹³- чи -CH₂CH(NHAc)-, де кожен з R¹² та R¹³ незалежно один від одного є воднем або метилом, Q - OR¹ та R¹ -

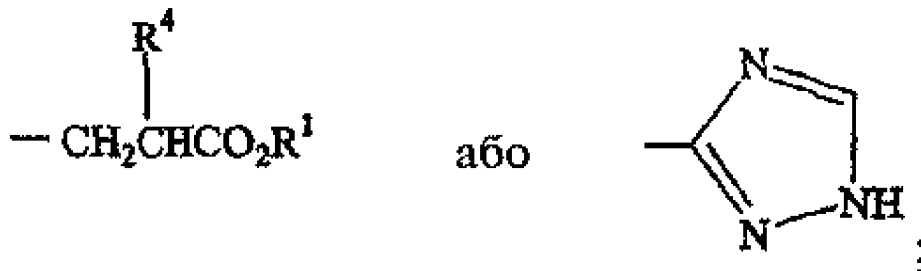
водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю; або X - $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ та Q - $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, де один із R^{10} та R^{11} є воднем, алкілом, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, або гідроксигрупою, а другий є воднем або алкілом, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю; або у разі, коли R^1 - водень, фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки.

Цей винахід пропонує біологічно активний агент, де згаданим агентом є сполука формули:



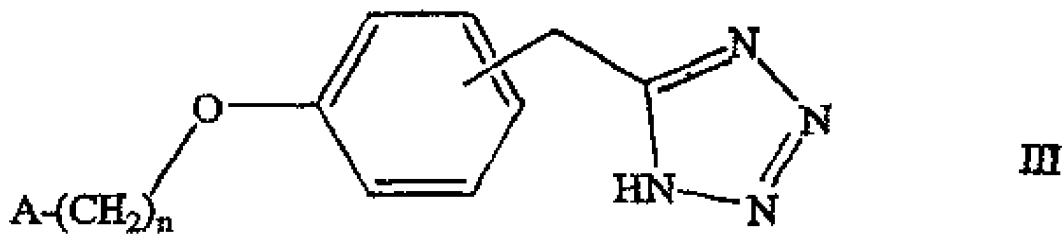
20 де n - 1 або 2; t - 0 або 1; m - 0 та r - 1 або m - 1 та r - 0; A - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або

25 один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або 5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули II вуглецевим атомом циклу; Z є



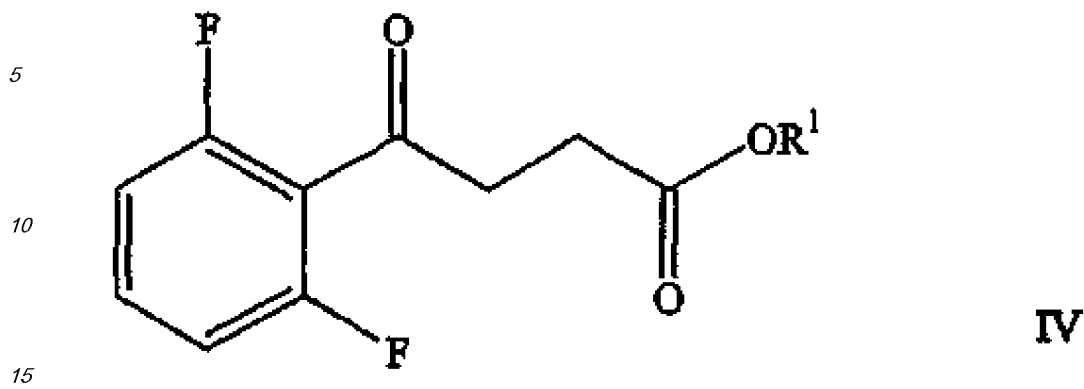
40 R^1 - водень або алкіл, що містить від 1 до 7 атомів вуглецю; R^4 - водень; $-\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$; $-\text{NHCH}_3$; або $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$; або у разі, коли R^1 - водень, фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки.

Цей винахід пропонує біологічно активний агент, де згаданим агентом є сполука формули:



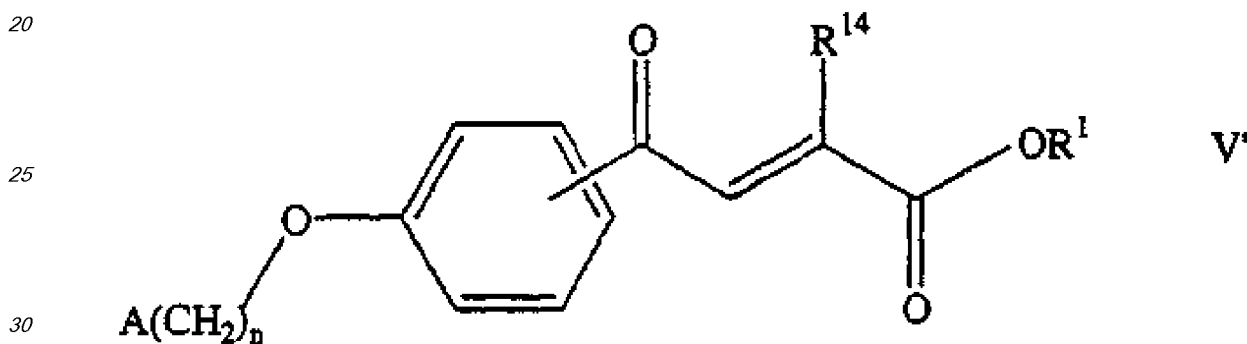
55 де n - 1 або 2; A - феніл, незаміщений або заміщений 1 або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де один або два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або 5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули III вуглецевим атомом циклу.

Цей винахід пропонує біологічно активний агент, де згаданим агентом є сполука формули:



де R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 до 7 атомів вуглецю; або у разі, коли R¹ - водень, фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки.

Цей винахід пропонує біологічно активний агент, де згаданим агентом є сполука формули:

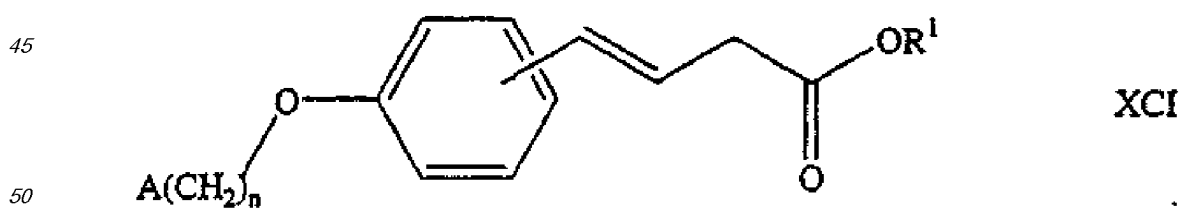


35

40

де n - 1 або 2; R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю; R¹⁴ - гідроксигрупа або водень; A - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або 5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули V вуглецевим атомом циклу; або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки.

Цей винахід пропонує біологічно активний агент, де згаданим агентом є сполука формули:



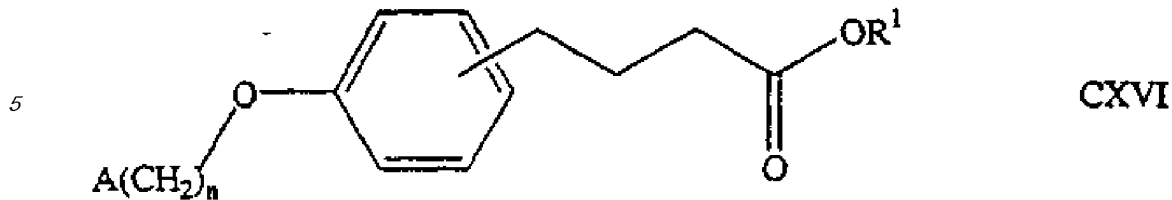
55

60

де n - 1 або 2; R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю; та A - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один вуглецевий атом циклу чи обидва вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або 5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули XCI вуглецевим атомом циклу; або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки.

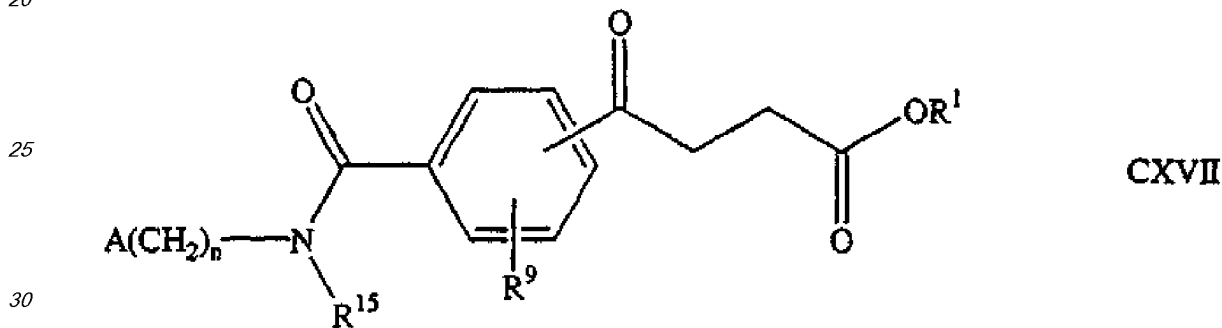
Цей винахід пропонує біологічно активний агент, де згаданим агентом є сполука формули:

65



10 де n - 1 або 2; R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю; та A - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або 5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули CXVI вуглецевим атомом циклу; або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки.

20 Цей винахід пропонує біологічно активний агент, де згаданим агентом є сполука формули:



35 де n - 0, 1 або 2; R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю; R¹⁵ - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю; R⁹ - водень, галоїд, гідроксигрупа або алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю; A - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або 5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули CXVII вуглецевим атомом циклу; або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки.

40 Згадані біологічно активні агенти, опис яких наведено вище, виявляють активність у одному чи кількох випробуваннях біологічної активності, опис яких наведено нижче, виконуваних на загальноновизначених тваринних моделях людського діабету та синдрому інсулінорезистентності. Таким чином, згадані агенти можуть бути придатними для лікування діабету та синдрому інсулінорезистентності. Усі сполуки, застосовані як приклади при випробуваннях, демонстрували активність у випробуванні чи випробуваннях біологічної активності, яким вони піддавалися.

45 Цей винахід пропонує застосування згаданих біологічно активних агентів, опис яких наведено вище, для виготовлення лікарського засобу для лікування синдрому інсулінорезистентності, діабету, кахексії, гіперліпідемії, жирової інфільтрації печінки, ожиріння, атеросклерозу або артеріосклерозу. Цей винахід пропонує також способи лікування пацієнта-свавця із синдромом інсулінорезистентності, діабетом, кахексією, гіперліпідемією, жировою інфільтрацією печінки, ожирінням, атеросклерозом або артеріосклерозом, що включають введення в організм згаданого пацієнта ефективної кількості біологічно активного агента за цим винаходом. Цей винахід також пропонує фармацевтичну композицію, що містить біологічно активний агент за цим винаходом та фармацевтично прийнятний носій.

50 Цей винахід пропонує певні нові проміжні хімічні сполуки, які є придатними для одержання біологічно активних агентів за цим винаходом. Цей винахід пропонує також способи одержання згаданих біологічно активних агентів та проміжних хімічних сполук.

55 Фіг.1: Рівні інсуліну у сироватці мишей лінії C57B1/6J, що одержують раціон із високим вмістом жиру та яким вводять носій (негативний контроль), Сполуку VI, Сполуку BL, Wy14643 або розіглітазон.

60 Фіг.2: Рівні лептину у сироватці мишей лінії C57B1/6J, що одержують раціон із високим вмістом жиру та яким вводять носій (негативний контроль), Сполуку VI, Сполуку BL, Wy14643 або розіглітазон.

65 **Визначення**

Термін "алкіл" у значенні, використуваному в цьому описі, означає алкільну групу з нерозгалуженим або

розгалуженим ланцюгом. Алкільна група, визначена як така, що містить певну кількість атомів вуглецю, означає будь-яку алкільну групу, що містить відповідну кількість атомів вуглецю. Наприклад, алкілом, що містить три атоми вуглецю, може бути пропіл або ізопропіл; а алкілом, що містить чотири атоми вуглецю, може бути н-бутил, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл або трет-бутил.

Термін "галогід" у значенні, використовуваному в цьому описі, означає один або кілька атомів фтору, хлору, брому та йоду.

Термін "перфтор" у значенні, використовуваному в цьому описі, наприклад, перфторметил або перфторметоксигрупа, означає, що згадана група містить атоми фтору замість усіх атомів водню.

Термін "Ас" у значенні, використовуваному в цьому описі, означає групу $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$.

Приклади біологічно активних сполук за цим винаходом наведені нижче. Ці сполуки згадуються у цьому описі за їхньою хімічною назвою або за дволітерним кодом, наведеним нижче.

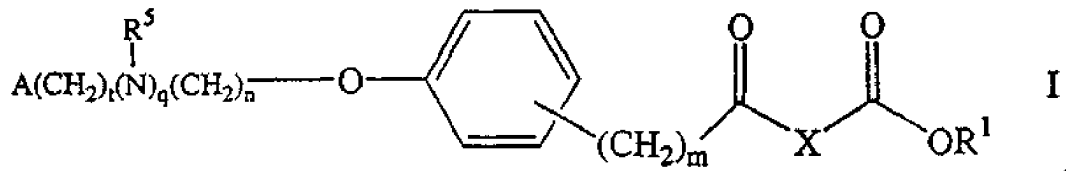
- AA 4-(4-(2-фторбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- AB 4-(4-(2-метоксибензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- AC 3-[(4-(2-фторбензилокси)феніл)-метилтіо]пропіонова кислота;
- AD 4-(4-(3-фторбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- AE 4-(4-(4-фторбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- AF 4-(4-(2-піридиніл)-метокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- AG 4-(4-(бензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- AH 4-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- AI 4-(4-(2-хлорбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- AJ 4-(4-(2-(2-фторфеніл)етокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- AK етил-4-(4-(2-фторбензилокси)феніл)-4-оксобутират;
- AL 4-(4-(2-метилбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- AM 4-[4-(2-(N-(2-фторбензил)-N-метиламіно)етокси)феніл]-4-оксомасляна кислота;
- AN 4-(3-(2-метилбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- AO етил-4-(3-(2-фторбензилокси)феніл)-4-оксобутират;
- AP етил-4-(4-(2-метилбензилокси)феніл)-4-оксобутират;
- AQ етил-4-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксобутират;
- AR 4-(4-(2-(2-тієніл)етокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- AS 4-(2,6-дифторфеніл)-4-оксомасляна кислота;
- AT 4-(4-(2,5-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- AU 4-(4-(2,5-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- AV 4-(4-(2,4-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- AW 4-(3-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- AX 4-(4-(циклопропіл)-метокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- AY 4-(4-(2-трифторметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- AZ 3-[(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-метилтіо]пропіонова кислота;
- BA 4-(2-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- BB етил-4-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-3-оксобутират;
- BC 3-(2-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-2-оксоетил)тіо-1Н-1,2,4-триазол;
- BD 5[(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-метил]-1Н-тетразол;
- BE (2RS)-2-(N-Вос)-3-[2-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-2-оксоетил]тіопропіонова кислота;
- BF етил-2-гідрокси-4-оксо-4-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)бут-2-еноат;
- BG (2RS)-2-(N-ацетил)-4-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- BH 4-(3-(циклопропіл)-метокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- BI 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- BJ 4-(3-(2-фтор-6-метилбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- BK етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутират;
- BL 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти натрієва сіль;
- BM 4-(4-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- BN 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти калієва сіль;
- BO 4-(3-(2,6-диметоксибензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- BP 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксо-2,2-диметилмасляна кислота;
- BQ 4-(3-(4-трифторметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- BR 4-(3-(циклобутил)-метокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
- BS 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)масляна кислота;
- BT 4-[[4-(2,6-диметилбензилокси)-3-метокси]феніл]-4-оксомасляна кислота;
- BU 4-3-[[[(4-трифторметилбензиламіно)-карбоніл]-4-метокси]феніл]-4-оксомасляна кислота;
- BV 4-3-[[[(2,6-диметилбензиламіно)-карбоніл]-4-метокси]феніл]-4-оксомасляна кислота;
- BW 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутанкарбогідроксамова кислота;
- BX 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутирамід;
- BY 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксо-2-бутенова кислота; та
- BZ 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-3-бутенова кислота.

Перехідний термін "що включає" у значенні, використовуваному в цьому описі, означає, що наведений після нього перелік не є вичерпним. Пункт формули винаходу, у якому застосовується цей термін, може включати

додаткові елементи, окрім вказаних у такому пункті формули винаходу.

Детальний опис активних сполук

Відповідно до варіанта втілення агента Формули I, згаданим агентом є сполука формули:



де n - 1 або 2; m - 0 або 1; q - 0 або 1; t - 0 або 1; R⁵ - алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю; A - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або 5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули I вуглецевим атомом циклу; та X - -CH₂- і R¹ - етил; або X - -CH₂CH₂- або -CH₂CH(NHAc)- і R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю; або у разі, коли R¹ - водень, фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки.

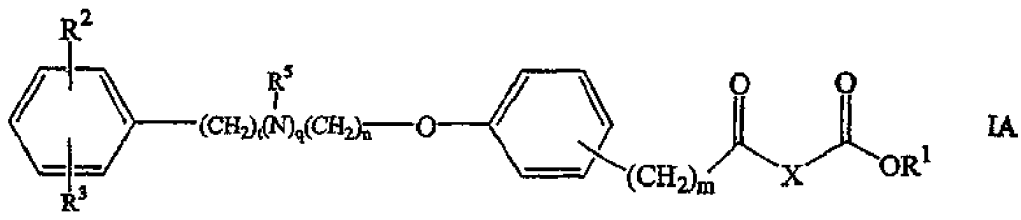
Відповідно до різних варіантів втілення агента Формули I, R¹ - водень або етил; q - 0; або X - -CH₂CH₂-.

Відповідно до іншого варіанта втілення агента Формули I, A - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи, де кожним галоїдом є, незалежно від інших, фтор або хлор. Відповідно до конкретного варіанта втілення, кожним замісником-галоїдом при фенільному циклі A є фтор. Відповідно до більш специфічного варіанта втілення, фенільний цикл A заміщений 2 атомами фтору. Відповідно до специфічного варіанта втілення, алкіл, перфторалкіл, алкокси- або перфторалкоксигрупа містить 1 атом вуглецю.

Відповідно до іншого варіанта втілення агента Формули I, A - циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом. Відповідно до специфічного варіанта втілення, циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу, сусідні з вуглецевим атомом циклу, ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули I, незалежно один від одного заміщені метилом або етилом. Відповідно до більш специфічного варіанта втілення, A - незаміщений циклопропіл.

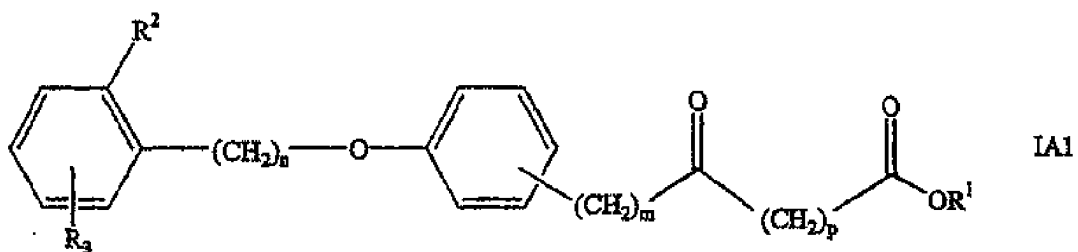
Відповідно до іншого варіанта втілення агента Формули I, q - 1 та R⁵ - метил.

Відповідно до іншого варіанта втілення, згаданим агентом є сполука формули:



де n - 1 або 2; m - 0 або 1; q - 0 або 1; t - 0 або 1; кожен з R² та R³ незалежно від іншого вибраний з групи, яка складається з водню, галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; R⁵ - алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю; та X - -CH₂- і R¹ - етил; або X - -CH₂CH₂- або -CH₂CH(NHAc)- і R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 до 7 атомів вуглецю; або у разі, коли R¹ - водень, фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки. Відповідно до більш специфічного варіанта втілення, R¹ - водень або етил. Прикладами сполук Формули IA є Сполука AM та Сполука BG.

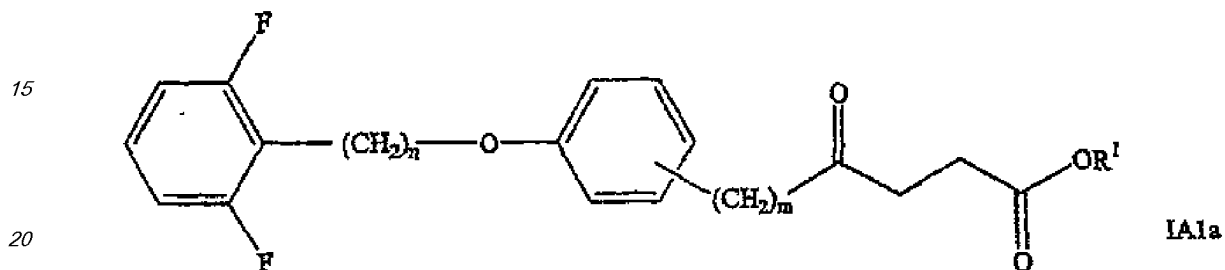
Відповідно до специфічного варіанта втілення, згаданим агентом є сполука формули:



де n - 1 або 2; m - 0 або 1; p - 1 та R¹ - етил; або p - 2 і R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7

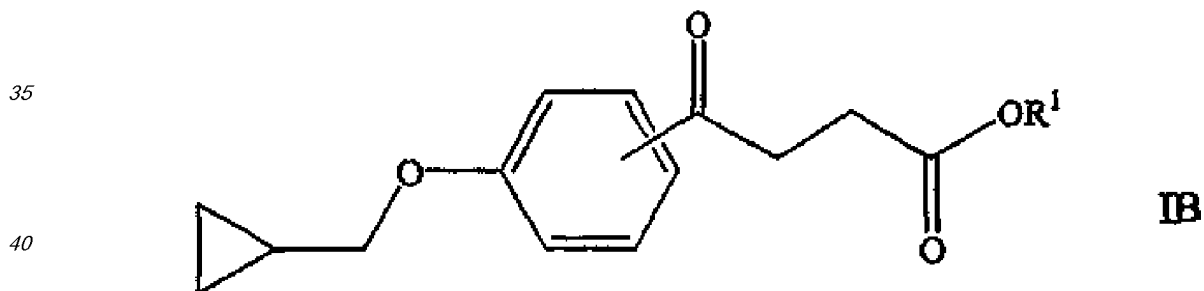
атомів вуглецю; кожен з R^2 та R^3 незалежно від іншого вибраний з групи, яка складається з водню, галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або у разі, коли R^1 - водень, фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки. Відповідно до більш специфічного варіанта втілення, R^1 - водень або етил. Відповідно до ще більш специфічного варіанта втілення, один із R^2 та R^3 є воднем або галоїдом, а другий є галоїдом. Прикладами таких сполук є Сполука AD, Сполука AE та Сполука AI. Відповідно до іншого ще більш специфічного варіанта втілення, R^2 - фтор і R^3 - водень. Прикладами таких сполук є Сполука AA, Сполука AJ, Сполука AK і Сполука AO. Відповідно до іншого ще більш специфічного варіанта втілення R^2 - фтор і R^3 - фтор. Прикладами таких сполук є Сполука AU, Сполука AV і Сполука BB.

Відповідно до більш специфічного варіанта втілення, згаданим агентом є сполука формули:

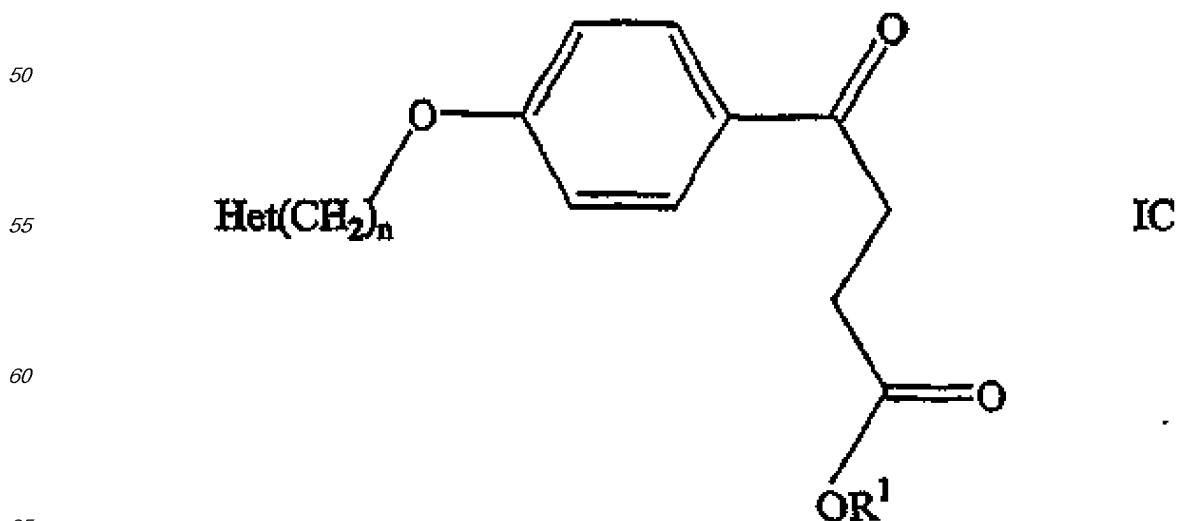


25 де n - 1 або 2; m - 0; R^1 - H або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю; або у разі, коли R^1 - водень, фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки. Прикладами таких сполук є Сполука AH, Сполука AQ, Сполука AW та Сполука BA. Відповідно до ще більш специфічного варіанта втілення, один із R^2 та R^3 є метилом, метоксигрупою або перфторметилом, а інший є воднем або метилом. Відповідно до одного із варіантів втілення, R^2 - метил, метоксигрупа або перфторметил, а R^3 - водень. Прикладами таких сполук є Сполука AB, Сполука AL, Сполука AN, Сполука AP та Сполука AY.

30 Відповідно до іншого варіанта втілення, R^2 - метил і R^3 - метил. Прикладами таких сполук є Сполука AT і Сполука BI. Відповідно до іншого варіанта втілення, R^2 - водень і R^3 - водень. Прикладами таких сполук є Сполука AG. Відповідно до іншого варіанта втілення, згаданим агентом є сполука формули:



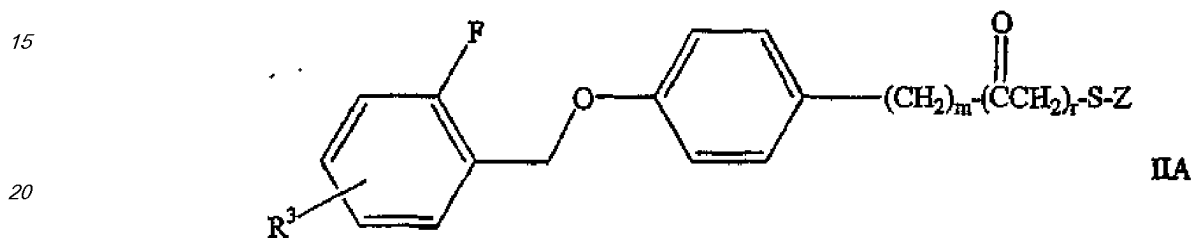
45 де R^1 - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю; або у разі, коли R^1 - водень, фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки. Відповідно до специфічного варіанта втілення, R^1 - водень або етил. Прикладами таких сполук є Сполука AX та Сполука BH. Відповідно до іншого варіанта втілення, згаданим агентом є сполука формули:



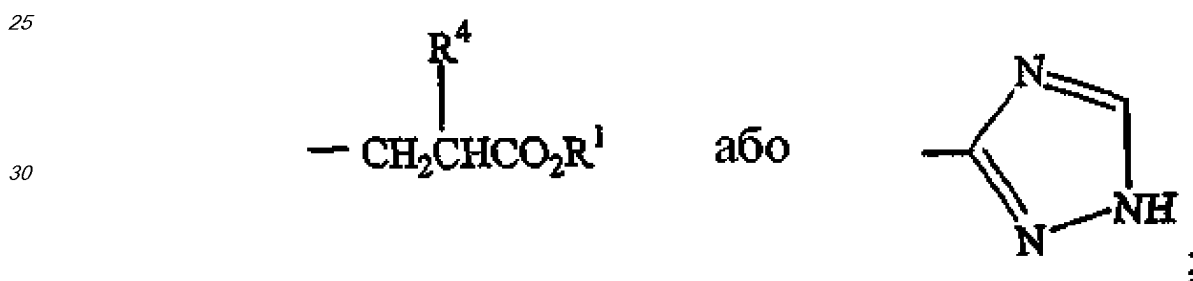
де n - 1 або 2; R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю; та Het - 5-членний або 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і де згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою сполуки формули ІС вуглецевим атомом циклу. Відповідно до специфічного варіанта втілення, R¹ - водень або етил. Прикладами таких сполук є Сполука AF та Сполука AR.

Відповідно до варіанта втілення агента Формули II, А - циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним, або один вуглецевий атом циклу чи обидва вуглецеві атоми циклу, прилеглі до решти згаданої сполуки формули II є заміщені метилом або етилом. Відповідно до іншого варіанта втілення агента Формули II, А - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з фтору, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи.

Відповідно до іншого варіанта втілення, згаданим агентом є сполука формули:



де m - 0 або 1; r - 0 або 1; Z -

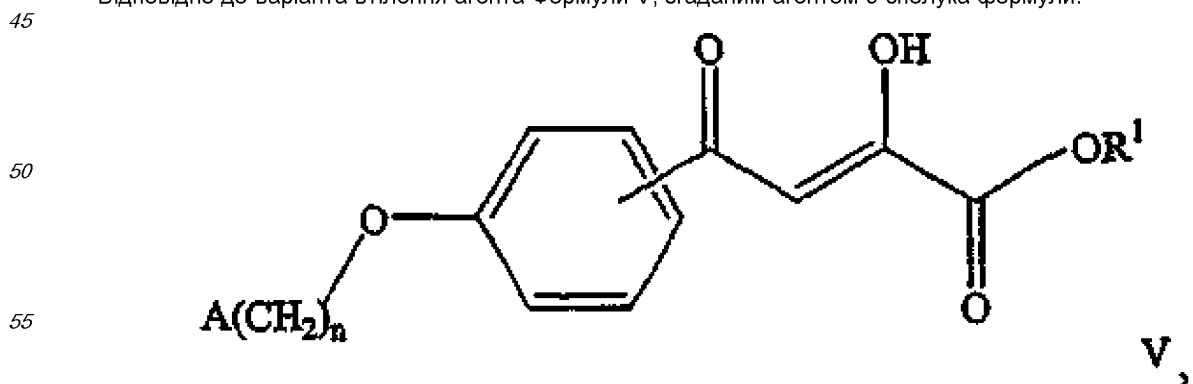


35 R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю; R⁴ - водень; -NHCOOC(CH₃)₃; -NHCH₃; або -NHCH₂CH₃; R³ - водень або галоїд; або у разі, коли R¹ - водень, фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки. Відповідно до специфічного варіанта втілення, R¹ - водень або етил. Прикладами таких сполук є Сполука AC, Сполука AZ, Сполука BC та Сполука BE.

40 Відповідно до варіанта втілення агента Формули III, А - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи. Прикладами таких сполук є Сполука BD.

Відповідно до варіанта агента Формули IV, R¹ - водень або етил. Прикладом такої сполуки є Сполука AS.

Відповідно до варіанта втілення агента Формули V, згаданим агентом є сполука формули:

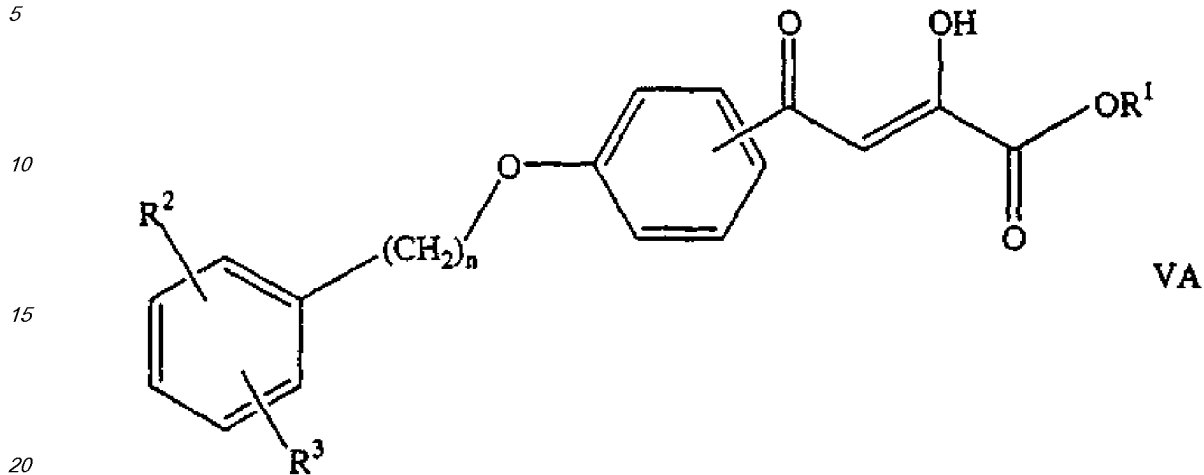


60 де n - 1 або 2; R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю; А - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів циклу, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один вуглецевий атом циклу чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або 5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із

65

рештою згаданої сполуки формули V вуглецевим атомом циклу; або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки.

Відповідно до варіанта втілення агента Формули V, згаданим агентом є сполука формули:



де n - 1 або 2; R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю; кожен з R² та R³ незалежно від іншого вибраний з групи, яка складається з водню, галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи, або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки. Відповідно до специфічного варіанта втілення, R¹ - водень або етил. Прикладом такої сполуки є Сполука BF.

Застосування у способах лікування

Цей винахід пропонує спосіб лікування пацієнта-свавця у стані, вибраному з групи, що включає синдром інсулінорезистентності та діабет (як основний (первинний) діабет, наприклад, діабет типу I або діабет типу II, так і симптоматичний (вторинний) діабет), який включає введення в організм згаданого пацієнта певної кількості біологічно активного агента, опис якого наведено вище, ефективною для лікування згаданого стану. Відповідно до способу за цим винаходом, симптом діабету або ймовірність розвитку симптому діабету, наприклад, атеросклерозу, ожиріння, гіпертензії, гіперліпідемії, жирової інфільтрації печінки, нефропатії, невропатії, ретинопатії, викривання виразками стоп та катаракти, де кожен такий симптом пов'язується з діабетом, можуть бути зменшені. Цей винахід пропонує також спосіб лікування гіперліпідемії, що включає введення в організм згаданого пацієнта певної кількості біологічно активного агента, опис якого наведено вище, ефективною для лікування згаданого стану. Як показано у Прикладах, сполуки знижують рівні тригліцеридів та вільних жирних кислот у сироватці гіперліпідемічних тварин. Цей винахід пропонує також спосіб лікування кахексії, що включає введення в організм згаданого пацієнта певної кількості біологічно активного агента, опис якого наведено вище, ефективною для лікування кахексії. Цей винахід пропонує також спосіб лікування ожиріння, що включає введення в організм згаданого пацієнта певної кількості біологічно активного агента, опис якого наведено вище, ефективною для лікування згаданого стану. Цей винахід пропонує також спосіб лікування стану, вибраного з групи, яка складається з атеросклерозу або артеріосклерозу, що включає введення в організм згаданого пацієнта певної кількості біологічно активного агента, опис якого наведено вище, ефективною для лікування згаданого стану. Згадані активні агенти за цим винаходом є ефективними для лікування гіперліпідемії, жирової інфільтрації печінки, кахексії, ожиріння, атеросклерозу або артеріосклерозу, незалежно від того, містить чи ні згаданий пацієнт діабет або синдром інсулінорезистентності. Згаданий агент можна вводити будь-яким традиційним шляхом системного введення. За варіантом, якому віддається перевага, згаданий агент вводиться перорально. Інші шляхи введення, які можна застосовувати у відповідності до цього винаходу, включають ректальний, парентеральний, шляхом ін'єкції (наприклад, внутрішньовенної, підшкірної, внутрішньом'язової або внутрішньоочеревинної ін'єкції) або інтраназальний.

Подальші варіанти кожного зі згаданих способів застосування та способів лікування за цим винаходом включають введення будь-якого з варіантів втілення біологічно активних агентів, опис яких наведено вище. Задля запобігання непотрібної надмірності, кожен такий агент та група агентів не вказується повторно, однак вони включаються до цього опису способів - застосування та способів лікування так, якби вони згадувалися повторно.

Численні захворювання або розлади, для лікування яких призначені сполуки за цим винаходом, розподіляються на дві широкі категорії: синдром інсулінорезистентності та наслідки хронічної гіперглікемії. Розрегулювання енергетичного метаболізму, зокрема, інсулінорезистентність, яке само по собі може мати місце за відсутності діабету (стійка гіперглікемія), пов'язується з різноманітними симптомами, у тому числі гіперліпідемією, атеросклерозом, ожирінням, первинною артеріальною гіпертензією, жировою інфільтрацією печінки (NASH; неалкогольним жировим гепатитом) і, зокрема, у контексті раку або системної запальної хвороби, кахексією. Кахексія може також мати місце у контексті діабету типу I або пізньої стадії діабету типу II. Завдяки поліпшенню тканинного енергетичного метаболізму, активні агенти за цим винаходом є придатними для профілактики або полегшення захворювань або симптомів, пов'язаних з інсулінорезистентністю, що

демонструється на тваринах у Прикладах. Незважаючи на те, що у окремого пацієнта може співіснувати комбінація ознак та симптомів, що пов'язуються з інсулінорезистентністю, у багатьох випадках може домінувати лише один симптом, унаслідок індивідуальних відмінностей у сприйнятливості багатьох фізіологічних систем, на які негативно впливає інсулінорезистентність. Незважаючи на це, оскільки інсулінорезистентність є головним чинником багатьох хворобливих станів, лікарські засоби, що спрямовуються на цей клітинний та молекулярний дефект, є придатними для профілактики або полегшення, фактично, будь-якого симптому будь-якої органної системи, який може бути обумовлений або загострений інсулінорезистентністю.

Коли інсулінорезистентність та супровідне неадекватне продукування інсуліну острівцями Лангерганса є досить тяжкими, виникає хронічна гіперглікемія, що визначає початок цукрового діабету типу II (NIDDM). На додаток до вказаних вище розладів обміну речовин, що пов'язують з інсулінорезистентністю, у пацієнтів із NIDDM з'являються також симптоми захворювання, що є наслідком гіперглікемії. Ці симптоми включають нефропатію, периферичну невропатію, ретинопатію, мікросудинні захворювання, вкривання кінцівок виразками та наслідки не ферментативного глікозилювання білків, наприклад, пошкодження колагену та інших сполучних тканин. Послаблення гіперглікемії зменшує кількість випадків виникнення цих наслідків діабету та їхню тяжкість. Оскільки, як демонструється Прикладами, активні агенти та композиції за цим винаходом сприяють послабленню гіперглікемії при діабеті, вони є придатними для профілактики та полегшення ускладнень хронічної гіперглікемії.

Відповідно до способу лікування за цим винаходом, лікувати можна як людей, так і інших пацієнтів-ссавців, що не належать до людей. Оптимальну дозу конкретного активного агента за цим винаходом для конкретного пацієнта може визначити у клінічних умовах досвідчений лікар-консультант. У разі перорального введення людині для лікування розладів, пов'язаних з інсулінорезистентністю, діабетом, гіперліпідемією, жировою інфільтрацією печінки, кахексією або ожирінням, згаданий агент, як правило, вводять у добовій дозі від 1мг до 400мг один раз або двічі на добу. Для перорального введення людині очікувана добова доза Сполуки АН, якій віддається перевага, становить від 100мг до 400мг; Сполуки АW від 30мг до 300мг; і Сполуки ВI від 10мг до 200мг. У разі перорального введення миші згаданий агент вводять, як правило, у добовій дозі від 1мг до 300мг згаданого агента на кілограм маси тіла. Активні агенти за цим винаходом при діабеті або синдромі інсулінорезистентності застосовують для лікування лише одним препаратом або у поєднанні з одним або кількома іншими лікарськими засобами, придатними для лікування захворювань цих типів, наприклад, лікарськими речовинами, що сприяють виділенню інсуліну, "обідніми" лікарськими речовинами, що сприяють виділенню інсуліну, бігуанідами або самим інсуліном. Такі додаткові лікарські засоби вводять відповідно до звичайної клінічної практики. У деяких випадках агенти за цим винаходом будуть поліпшувати ефективність лікарських засобів інших класів, уможливаючи застосування менших (і, таким чином, менш токсичних) доз таких лікарських засобів для введення пацієнтам при задовільних терапевтичних результатах. Встановлені безпечні та ефективні діапазони доз у людей для репрезентативних сполук є такими: метформін (metformin) від 500мг/добу до 2550мг/добу; глібурид (glyburide) від 1,25мг/добу до 20мг/добу; GLUCOVANCE (комбінована композиція метформіну та глібуриду) від 1,25мг/добу до 20мг/добу глібуриду та від 250мг/добу до 2000мг/добу метформіну; аторвастатин (atorvastatin) від 10мг/добу до 80мг/добу; ловастатин (lovastatin) від 10мг/добу до 80мг/добу; правастатин (pravastatin) від 10мг/добу до 40мг/добу; та сімвастатин (simvastatin) від 5мг/добу до 80мг/добу; клофібрат (clofibrate) - 2000мг/добу; гемфіброзил (gemfibrozil) від 1200мг/добу до 2400мг/добу; розіглітазон (rosiglitazone) від 4мг/добу до 8мг/добу; піоглітазон (pioglitazone) від 15мг/добу до 45мг/добу; акарбоз (acarbose) від 75мг/добу до 300мг/добу; репаглілід (repaglinide) від 0,5мг/добу до 16мг/добу.

Цукровий діабет типу I: Пацієнти з діабетом типу I лікуються, головним чином, шляхом самостійного введення від однієї до кількох доз інсуліну на добу з частим контролюванням рівня цукру в крові для забезпечення можливості відповідного регулювання дози та періодичності введення інсуліну. Хронічна гіперглікемія веде до виникнення ускладнень, наприклад, нефропатії, невропатії, ретинопатії, вкривання ніг виразками та ранньої смертності; гіпоглікемія, що є наслідком надмірного введення інсуліну, може спричинити розлад пізнавальної здатності або втрату свідомості. Пацієнта з діабетом типу I лікують активним агентом за цим винаходом у дозі від 1мг/добу до 400мг/добу, наприклад, від 50мг/добу до 400мг/добу Сполуки АН, у формі таблеток або капсул одноразовою дозою або частковими дозами, які вводять через певні проміжки часу. Очікуваним ефектом є зменшення дози або частоти введення інсуліну, необхідних для підтримування рівня цукру крові у задовільному діапазоні та зменшення кількості випадків та тяжкості гіпоглікемічних епізодів. Клінічні наслідки контролюють шляхом визначення рівня цукру в крові та глікозилюваного гемоглобіну (показник адекватності контролювання рівня цукру в крові, узагальнений на протязі періоду часу, що становить кілька місяців), а також за зменшенням кількості випадків та тяжкості типових діабетичних ускладнень. Біологічно активний агент за цим винаходом можна вводити в поєднанні з трансплантуванням острівців Лангерганса для забезпечення підтримки антидіабетичної ефективності трансплантування острівців Лангерганса.

Цукровий діабет типу II: Типовий пацієнт із діабетом типу II (NIDDM) долає це захворювання дієтичним харчуванням та фізичними вправами, а також вживанням лікарських засобів, наприклад, метформіну, глібуриду, репагліліду, розіглітазону або акарбозу, котрі забезпечують деяке поліпшення контролювання рівня цукру в крові у деяких пацієнтів, однак жоден із них не вільний від побічних ефектів або можливого несприятливого кінця лікування внаслідок прогресування захворювання. З часом у пацієнтів, що страждають на NIDDM, виникає порушення функціонування острівців Лангерганса, що обумовлює необхідність інсулінових ін'єкцій значній частині пацієнтів. Очікується, що щоденне лікування активним агентом за цим винаходом (із застосуванням антидіабетичних лікарських засобів інших класів або без них) поліпшить регулювання рівня цукру в крові, зменшить інтенсивність порушення функціонування острівців Лангерганса та зменшить кількість випадків та

тяжкість типових діабетичних симптомів. На додаток до цього, активні агенти за цим винаходом забезпечують зниження підвищених рівнів тригліцеридів та жирних кислот у сироватці, і, тим самим, зменшують ризик виникнення серцево-судинних захворювань, які є головною причиною смертності пацієнтів-діабетиків.

5 Відповідний діапазон добових доз для окремих сполук за цим винаходом, призначених для лікування NIDDM (що застосовуються як єдиний препарат для лікування або у поєднанні з іншими антидіабетичними лікарськими засобами), становить від 50мг до 400мг для Сполуки АН, від 15мг до 300мг для Сполуки АW або від 5мг до 200мг для Сполуки ВІ. Як і в разі всіх інших терапевтичних засобів для лікування діабету, оптимізація дози для окремих пацієнтів здійснюється з урахуванням до потреби, клінічного ефекту та чутливості до побічних ефектів.

10 Гіперліпідемія: Підвищені рівні тригліцеридів та вільних жирних кислот у крові виявляються у значній частини населення і є важливим фактором ризику виникнення атеросклерозу та інфаркту міокарда. Активні агенти за цим винаходом є придатними для зниження рівнів циркулюючих тригліцеридів та вільних жирних кислот у гіперліпідемічних пацієнтів. Відповідний діапазон добових доз окремих сполук за цим винаходом, призначених для лікування гіпертригліцеридемії, становить від 50мг до 400мг для Сполуки АН, від 15мг до 300мг

15 для Сполуки АW або від 5мг до 200мг для Сполуки ВІ. Гіперліпідемічні пацієнти часто мають також підвищені рівні холестерину у крові, що також підвищує ризик виникнення серцево-судинних захворювань. Окрім агентів за цим винаходом, гіперліпідемічним пацієнтам можна вводити лікарські засоби, призначені для зниження рівнів холестерину, наприклад, інгібітори HMG-CoA-редуктази ("статини"), факультативно включені до складу тієї самої фармацевтичної композиції.

20 Жирова інфільтрація печінки: Значна частина населення страждає на жирову інфільтрацію печінки, відому також як неалкогольний жировий гепатит (NASH); NASH часто пов'язується з ожирінням та діабетом. Жирова дегенерація печінки, присутність краплинок тригліцеридів у гепатоцитах, обумовлює схильність печінки до хронічного запалення (виявляється на біопсійних пробах як інфільтрація запальних лейкоцитів), що може призвести до фіброзу та цирозу. Жирова інфільтрація печінки виявляється, як правило, спостереженням

25 підвищених сироваткових рівнів гепатоспецифічних ферментів, наприклад, трансаміназ АЛТ та АСТ, які є показниками пошкодження гепатоцитів, а також виникненням симптомів, які включають втомлюваність та біль у ділянці печінки, хоча для встановлення точного діагнозу часто необхідна біопсія. Як показано у Прикладах, сполуки за цим винаходом, наприклад, Сполука АW, знижують сироваткові рівні трансаміназ та вміст жиру у печінці на загально визнаній тваринній моделі NASH (миші з ожирінням лінії ob/ob) і є, таким чином, придатними

30 для лікування жирової інфільтрації печінки. Відповідний діапазон доз Сполуки АW для лікування жирової інфільтрації печінки становить від 15мг/добу до 300мг/добу. Очікуваним корисним ефектом є послаблення запалення печінки та зниження вмісту жиру, наслідком чого є послаблення, припинення або обернення розвитку NASH в напрямку фіброзу та цирозу.

Фармацевтичні композиції

35 Цей винахід пропонує фармацевтичну композицію, що містить біологічно активний агент, опис якого наведено вище, та фармацевтично прийнятний носій. Додаткові варіанти втілення фармацевтичної композиції за цим винаходом включають будь-який з варіантів втілення біологічно активних агентів, опис яких наведено вище. Задля запобігання непотрібній надмірності, кожен такий агент та група агентів не згадуються повторно, однак вони включаються до цього опису фармацевтичних композицій так, якби посилання на них повторювались.

40 За варіантом, якому віддається перевага, згадана композиція адаптована для перорального введення, наприклад, у формі таблетки, таблетки з оболонкою, драже, твердої або м'якої желатинової капсули, розчину, емульсії або суспензії. У типовому випадку пероральна композиція містить від 1мг до 400мг такого агента. Пацієнту зручно проковтнути одну або дві таблетки, таблетки з оболонкою, драже або желатинові капсули на добу. Відповідно, пероральні композиції для лікування людей за варіантом, якому віддається перевага, містять

45 від 50мг до 400мг Сполуки АН, від 15мг до 300мг Сполуки АW або від 5мг до 200мг Сполуки ВІ. Згадана композиція, однак, може також бути адаптованою для введення будь-якими іншими традиційними засобами системного введення, у тому числі ректально, наприклад, у формі супозиторіїв, парентерально, наприклад, у форму ін'єкційних розчинів, або інтраназально.

50 Для одержання фармацевтичних композицій згадані біологічно активні сполуки можна піддавати обробці спільно з фармацевтично інертними, неорганічними або органічними носіями. Як такі носії для таблеток, таблеток з оболонкою, драже та твердих желатинових капсул можуть застосовуватись, наприклад, лактоза, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк, стеаринова кислота або її солі тощо. Придатними носіями для м'яких желатинових капсул є, наприклад, рослинні олії, воски, жири, напівтверді та рідкі поліоли тощо. У залежності від природи активного інгредієнта, жоден із носіїв, окрім самої м'якої желатини, однак, звичайно

55 виявляється непотрібним у разі м'яких желатинових капсул. Придатними носіями для продукування розчинів та сиропів є, наприклад, вода, поліоли, гліцерин, рослинні олії тощо. Придатними носіями для супозиторіїв є, наприклад, природні або гідрогенізовані олії, воски, жири, напіврідкі або рідкі поліоли тощо.

60 До складу фармацевтичних композицій можуть, крім того, входити консерванти, солюбілізатори, стабілізатори, змочувальні речовини, емульгатори, підсолоджуючі речовини, барвні речовини, коригенти, солі для змінювання осмотичного тиску, буферні речовини, покривні речовини або антиоксиданти. Вони можуть містити також інші терапевтично цінні речовини, зокрема, антидіабетичні або гіполіпідемічні засоби, механізм дії яких відрізняється від того, який лежить у основі ефектів сполук за цим винаходом. До речовин, які можна із забезпеченням переваги об'єднувати зі сполуками за цим винаходом в одній лікарській формі, належать (але ними не обмежуються) бігуаніди, наприклад, метформін (metformin), речовини, що сприяють виділенню інсуліну, наприклад, глібурид (glyburide) - засіб на основі сульфонілсечовини, що сприяє виділенню інсуліну, та інші

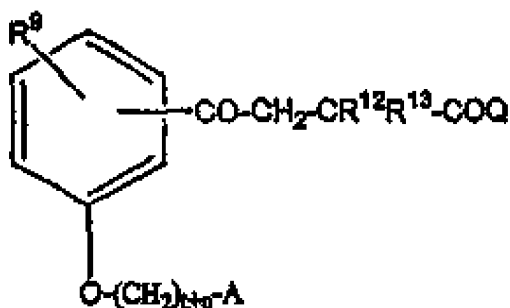
65 засоби на основі сульфонілсечовини, що сприяють виділенню інсуліну, лікарські засоби, що сприяють зниженню

рівня холестерину, наприклад, "статинові" інгібітори HMG-CoA-редуктази, такі як атровастатин (atrovastatin), ловастатин (lovastatin), правастатин (pravastatin) та сімвастатин (simvastatin), агоністи PPAR-альфа (альфа-рецепторів, активованих проліфераторами пероксисом), наприклад, клофібрат (clofibrate) та гемфіброзил (gemfibrozil), агоністи PPAR-гамма (гамма-рецепторів, активованих проліфераторами пероксисом), наприклад, тiazолідиндіони (наприклад, розіглітазон (rosiglitazone) та піоглітазон (pioglitazone)), інгібітори альфа-глюкозидази, наприклад, акарбоз (acarbose) (який пригнічує розщеплення крохмалю) та "обідні" лікарські речовини, що сприяють виділенню інсуліну, наприклад, репаглінід (repaglinide). Кількості додаткових речовин, що об'єднуються зі сполуками за цим винаходом у одних композиціях, відповідають дозам, що застосовуються у звичайній клінічній практиці. Встановлені безпечні та ефективні діапазони доз для деяких репрезентативних сполук були наведені вище.

Схеми реакцій

Біологічно активні сполуки за цим винаходом можуть бути одержані за наведеними нижче схемами реакцій.

Сполуку формули I', де X - -CHⁿCR¹²R¹³-, q та m - 0, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, R⁹ - водень, галоїд або алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, Q - OR¹, де R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, тобто сполуки формули:



де A відповідає визначенню, наведеному вище, та R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, R¹² та R¹³ незалежно один від одного є воднем або метилом, можна одержати зі сполуки формули VI за схемою реакції, що наведена на Схемі 1.

На схемі реакції, що наведена на Схемі 1, A, t, n та R⁹ відповідають визначенню, наведеному вище. R⁶ - алкільна група, до складу якої входить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, R¹² та R¹³ незалежно один від одного є воднем або метилом і Y - рухома група.

Сполуку формули VI перетворюють в сполуку формули VIII за реакцією стадії (а) шляхом конденсації за Міцунобу сполуки VI зі сполукою VII із застосуванням трифенілфосфіну та діетилазодикарбоксилату. Для здійснення реакції стадії (а) можуть застосовуватись будь-які умови, що традиційно застосовуються у реакціях Міцунобу.

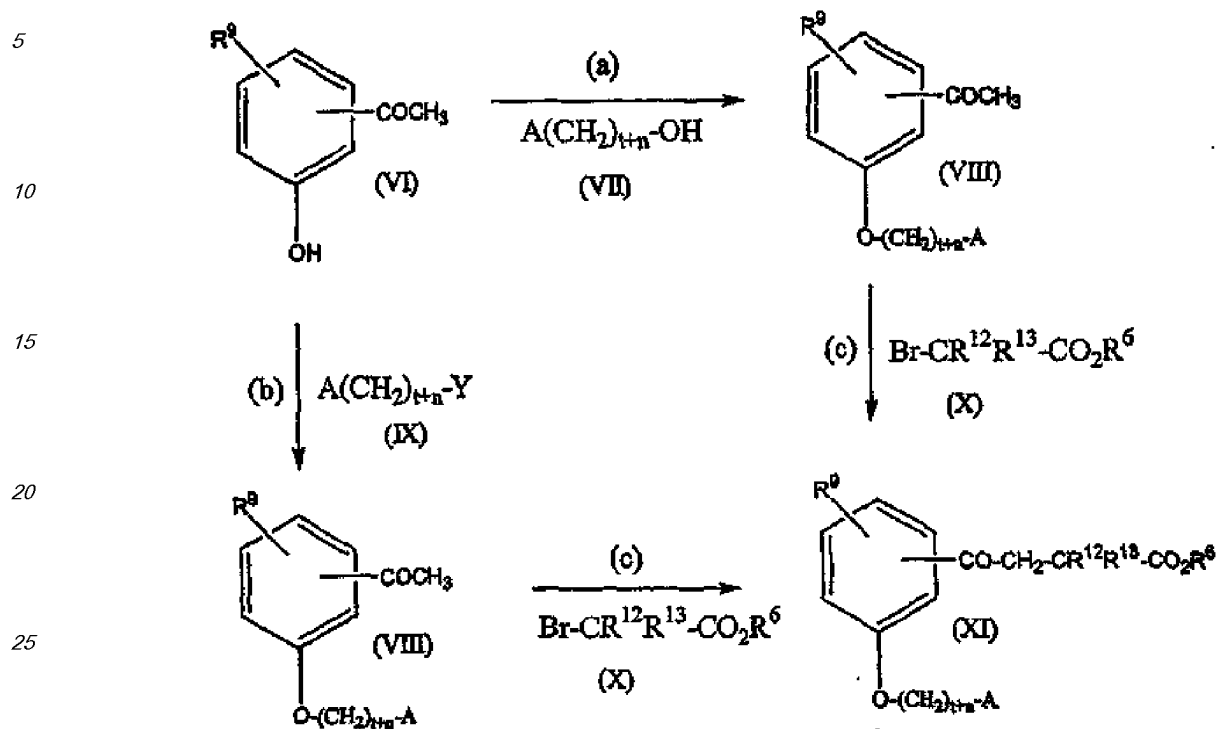
Сполуку формули VIII також можна одержати шляхом етерифікації або алкілювання сполуки формули VI сполукою формули IX, як у реакції стадії (b). У сполучі формули IX, Y може бути будь-якою звичайною рухомою групою, наприклад, мезилоксигрупою, тозилкоксигрупою або галоїдом. Для здійснення реакції стадії (b) можна застосовувати будь-який звичайний метод етерифікації гідроксигрупи шляхом реакції з галоїдом або рухомою групою. Реакції стадії (b) віддається перевага над реакцією стадії (а) у разі, якщо сполука формули IX є легкодоступною.

Сполуку формули VIII перетворюють у сполуку формули XI за реакцією стадії (c) шляхом алкілювання сполуки формули VIII сполукою формули X. Цю реакцію здійснюють із застосуванням звичайної основи, яка перетворює ацетофенон у складний 3-кетоефір (тобто складний гамма-кетоефір). У реакції стадії (c) може застосовуватись будь-яка звичайна основа, придатна для цієї мети. У разі здійснення цієї реакції перевага, як правило, віддається застосуванню як основ солей лужних металів із гексаметилдисилазаном, наприклад, біс(триметилсиліл)аміду літію. Як правило, цю реакцію здійснюють в інертному розчиннику, наприклад, суміші (5:1) тетрагідрофурану з 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)піримідином. Реакції стадії (c) можна виконувати в будь-яких умовах, що традиційно застосовуються при таких реакціях алкілювання.

Сполукою формули XI є сполука формули I', де R¹ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю. Сполуку формули XI можна перетворювати у вільну кислоту, тобто сполуку формули I', де R¹ - H, шляхом гідролізу складного ефіру. Сполуку формули I', де R¹ - H, можна одержати за допомогою будь-якого звичайного способу гідролізу складного ефіру.

Сполуку загальної формули VII можна одержати шляхом відновлення відповідної кислоти формули A-(CH₂)_{t+n}-CO₂H. Згадану реакцію здійснюють шляхом естерифікації сполуки формули A-(CH₂)_{t+n}-CO₂H метилйодидом із подальшим відновленням із застосуванням звичайної основи, наприклад, алюмогідриду літію тощо, в інертному органічному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані тощо. Цю реакцію можна виконувати в будь-яких звичайних умовах здійснення таких відновних реакцій.

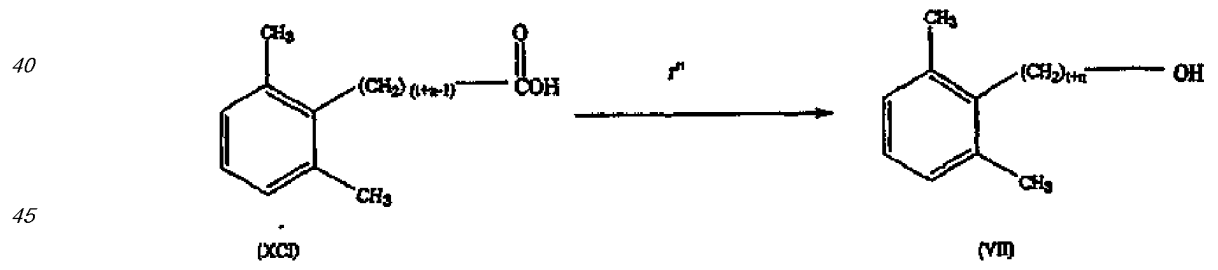
Схема 1



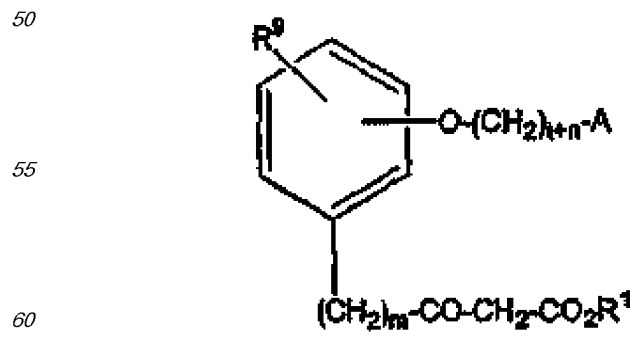
30 Сполуку формули VII, де А - 2,6-диметилфеніл, можна одержати зі сполуки формули ХСІ за схемою реакції, що наведена на Схемі 2.

35 За Схемою 2, сполуку формули ХСІ можна перетворювати у сполуку формули VII шляхом естерифікації метилїодидом з подальшим відновленням алюмогідридом літію за реакцією стадії (r')- Реакцію стадії (r') можна здійснювати із застосуванням звичайного відновника. При здійсненні цієї реакції, перевага, як правило, віддається застосуванню як відновника алюмогідриду літію. Цю реакцію можна виконувати в будь-яких звичайних умовах здійснення таких відновних реакцій.

Схема 2



50 Сполуку формули I, де X - -CH2-, q - 0, m - 1, t - 0 або 1 та n - 1, тобто сполуки формули:



де А відповідає визначенню, наведеному вище, R¹ - етил та R⁹ - водень, галоїд або алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, можна одержати зі сполуки формули XII, де m відповідає визначенню, наведеному вище, за схемою реакції, що наведена на Схемі 3.

65 На Схемі 3А відповідає визначенню, наведеному вище, Y - рухома група, така як галоїд, мезилоксигрупа або тозилкоксигрупа. Y¹ - хлор.

U A 8 2 8 3 1 C 2

U A 8 2 8 3 1 C 2

За Схемою 3 сполуку формули XII перетворюють в етиловий складний ефір формули XIII із застосуванням етанолу за реакцією стадії (d). Для здійснення цієї реакції можна застосовувати будь-який звичайний спосіб перетворення кислоти в етиловий складний ефір.

Сполуку формули XIII можна перетворювати у сполуку формули XIV таким саме чином, як описано вище у зв'язку із реакцією стадії (a) або (b).

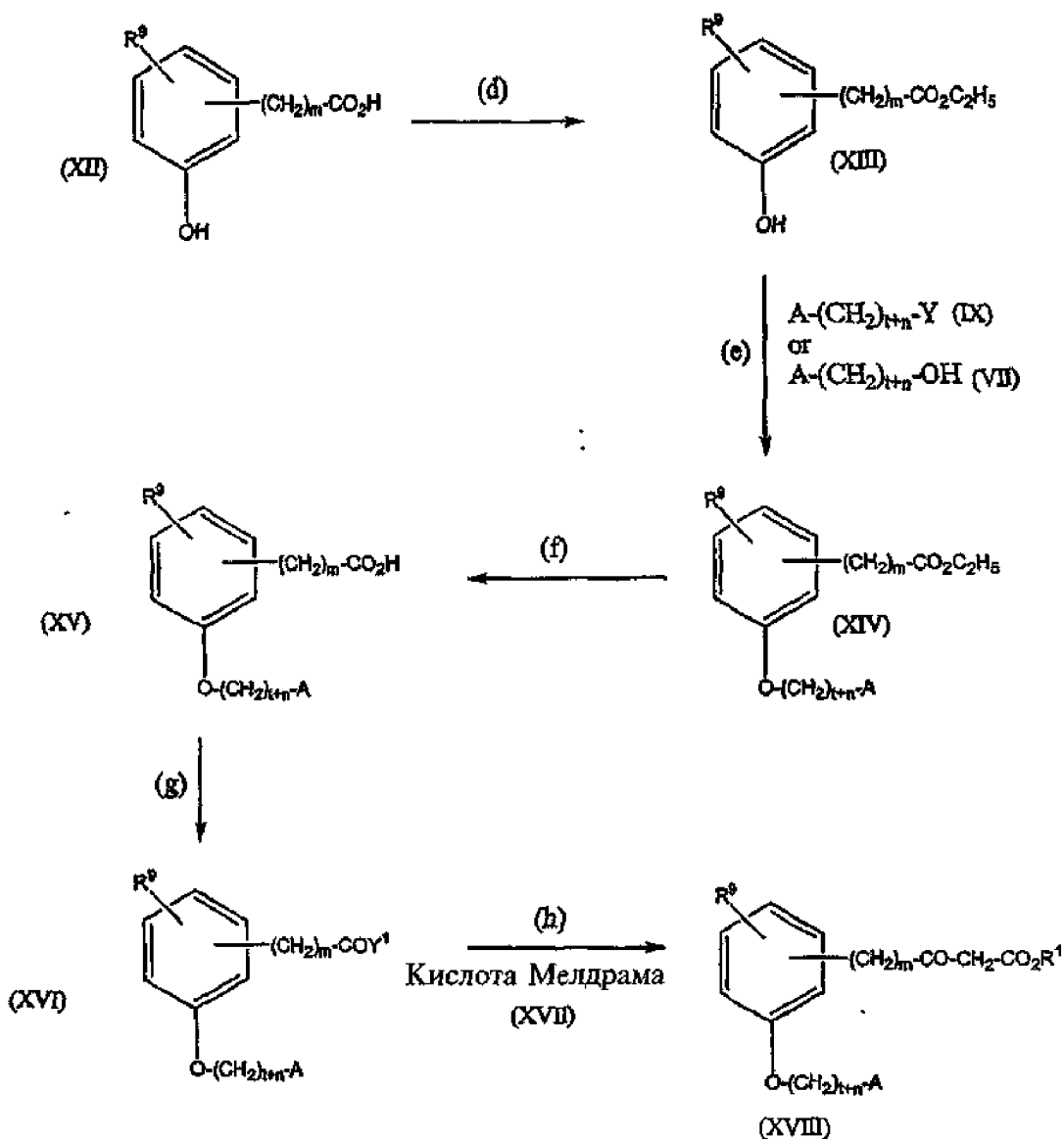
На стадії (f) сполуку формули XIV піддають гідролізу з одержанням сполуки формули XV. У разі здійснення цієї реакції для гідролізу складного ефіру можна застосовувати будь-який звичайний спосіб основного гідролізу.

Сполуку формули XV перетворюють у хлорангідрид формули XVI за реакцією стадії (g) шляхом реагування із тіонілхлоридом. Для здійснення цієї реакції стадії (g) можна застосовувати будь-які звичайні способи перетворення кислоти в галоїдангідрид.

Сполуку формули XVII вводять в реакцію з хлорангідридом формули XVI з одержанням сполуки формули XVIII за реакцією стадії (h). Для здійснення цієї реакції можна застосовувати будь-яку звичайну основу, причому основою, якій віддається перевага, є піридин. Одержані ациловані кислоти Мелдрама (Meldrum acids) не виділяли, а натомість, після відповідної обробки, нагрівали зі зворотним холодильником в абсолютному етанолі з одержанням складних 2-кетоефірів. Цю реакцію стадії (h) можна виконувати в будь-яких звичайних умовах.

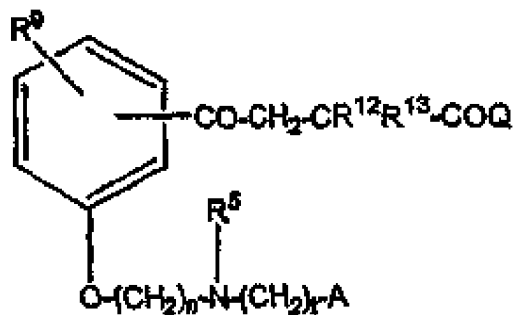
Сполукою формули XVIII є сполука формули I, де R¹ - етил.

Схема 3



Сполуку формули I, де q - 1, R⁵ - алкільна група, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, де X - -CH₂CR¹²R¹³-, m - 0, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, тобто сполуки формули:

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



де А відповідає визначенню, наведеному вище, R^1 - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, та R^{12} і R^{13} незалежно один від одного - водень або метил, R^9 - водень, галоїд або алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, Q - OR^1 , де R^1 - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, можна одержати зі сполуки формули XIX, де t та А відповідають визначенню, наведеному вище, за схемою реакції, що наведена на Схемі 4.

На Схемі 4 t, n, А, R^1 , R^9 , R^{12} , R^{13} та R^5 відповідають визначенню, наведеному вище. R^6 - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю. Y^1 - хлор.

За Схемою 4 сполуку формули XIX мезилують з одержанням сполуки формули XX за реакцією стадії (i). Мезилування можна виконувати в будь-яких звичайних умовах. Після цього сполуку формули XX нагрівають зі сполукою формули XXI із одержанням сполуки формули XXII. Реакцію стадії (j) можна виконувати в будь-яких звичайних умовах для одержання аміноспирту.

Після цього спиртову групу у сполуці формули XXII замінюють хлором шляхом обробки сполуки формули XXII тіонілхлоридом з одержанням сполуки формули XXIII за реакцією стадії (k). Для здійснення цієї реакції можна застосовувати будь-який звичайний спосіб заміни спиртового гідроксилу галоїдом.

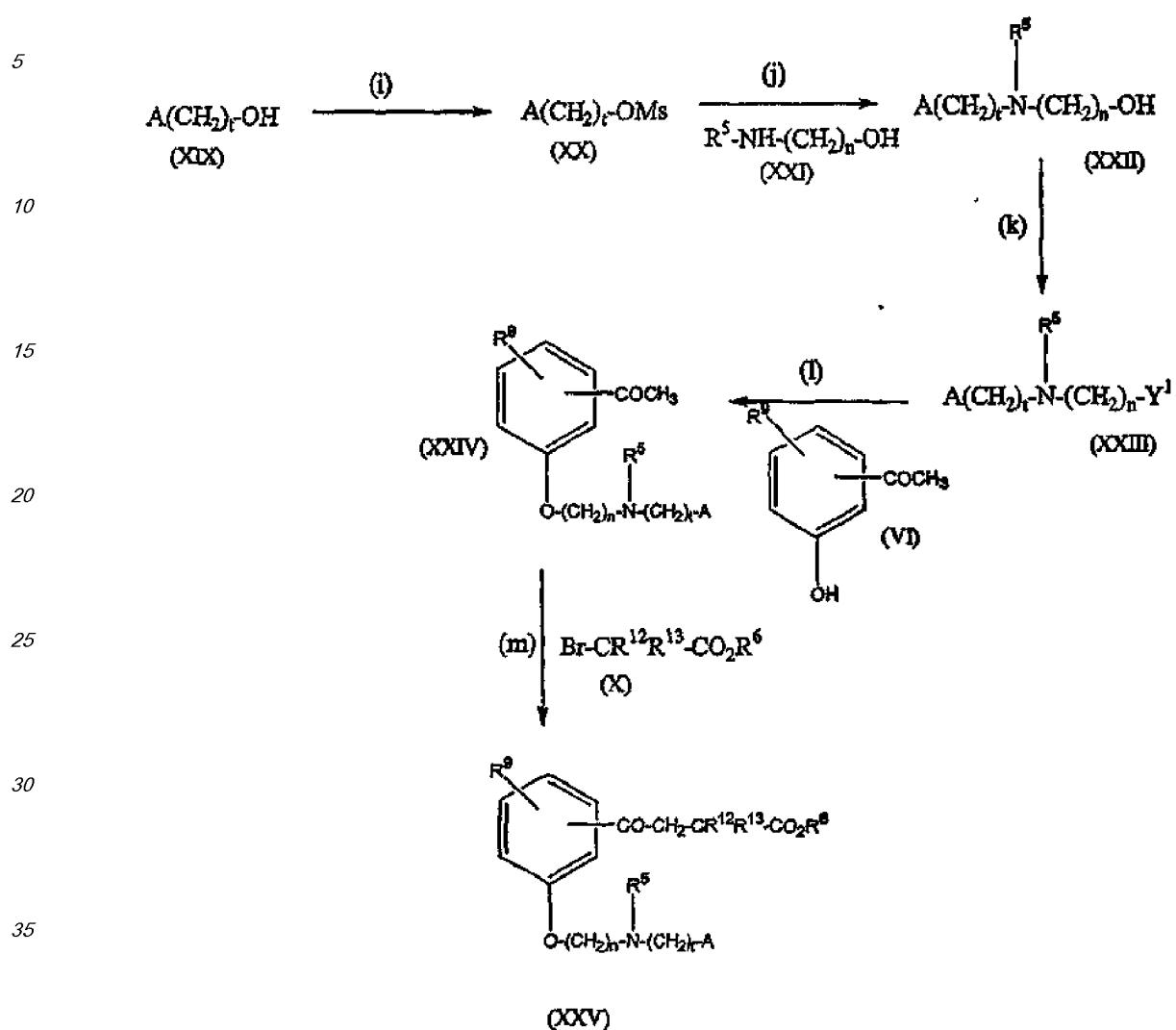
Сполуку формули XXIII вводять в реакцію зі сполукою формули VI у присутності основи із застосуванням диметилформаміду як розчинника, за реакцією стадії (l) з одержанням відповідної сполуки формули XXIV. Положення замісників у сполуці формули VI визначає положення замісників у сполуці формули XXIV. Для здійснення реакції стадії (l) можна застосовувати будь-який звичайний спосіб етерифікації гідроксигрупи галоїдом у присутності основи (основою, якій віддається перевага, є карбонат калію). Сполуку формули XXIV перетворюють у сполуку формули XXV за реакцією стадії (m) шляхом алкілування сполуки формули XXIV сполукою формули X у присутності силіламіду лужного металу як основи (наприклад, гексаметилдисілану літію або гексаметилдисілану натрію). Цю реакцію здійснюють таким саме чином, як описано у зв'язку із реакцією стадії (c) Схеми 1.

Сполукою формули XXV є сполука формули I', де R^1 - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю. Сполуку формули XXV можна перетворювати у вільну кислоту, тобто сполуку формули I', де R^1 - H, шляхом гідролізу складного ефіру. Будь-який звичайний спосіб гідролізу складного ефіру забезпечує одержання сполуки формули I', де R^1 - H.

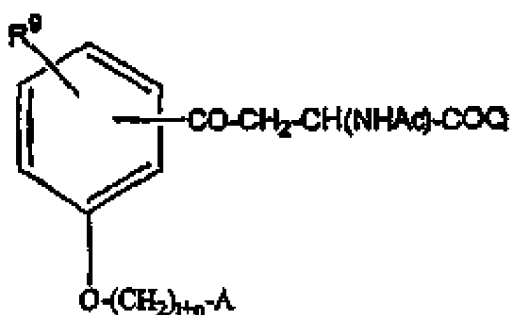
U A 8 2 8 3 1 C 2

U A 8 2 8 3 1 C 2

Схема 4



Сполуку формули I', де X - $-CH_2CH(NHAc)$, m - 0, q - 0, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, тобто сполуки формули:



де A відповідає визначенню, наведеному вище, R^1 - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, та R^9 - водень, галоїд або алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, Q - OR^1 , де R^1 - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, можна одержати зі сполуки формули VIII за схемою реакції, що наведена на Схемі 5.

На Схемі 5 t, n, A, R^9 та R^1 відповідають визначенню, наведеному вище. R^7 - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю.

Сполуку формули VIII одержують таким саме чином, як описано вище у зв'язку із реакцією стадії (a) або (b) на Схемі 1.

Сполуку формули VIII перетворюють у сполуку формули XXVI селективним бромуванням метилкетонної групи за реакцією стадії (n) шляхом обробки сполуки формули VIII $CuBr_2$. Для здійснення реакції стадії (n) можна застосовувати будь-які умови селективного бромування з перетворенням метилкетону на 1-бромкетон.

Сполуку формули XXVI можна перетворювати в сполуку формули XXVIII за реакцією стадії (o) шляхом

обробки сполуки формули XXVI натрієвою сіллю сполуки формули XXVII в етанолі. Цю реакцію можна виконувати в будь-яких звичайних умовах здійснення реакції алкілювання.

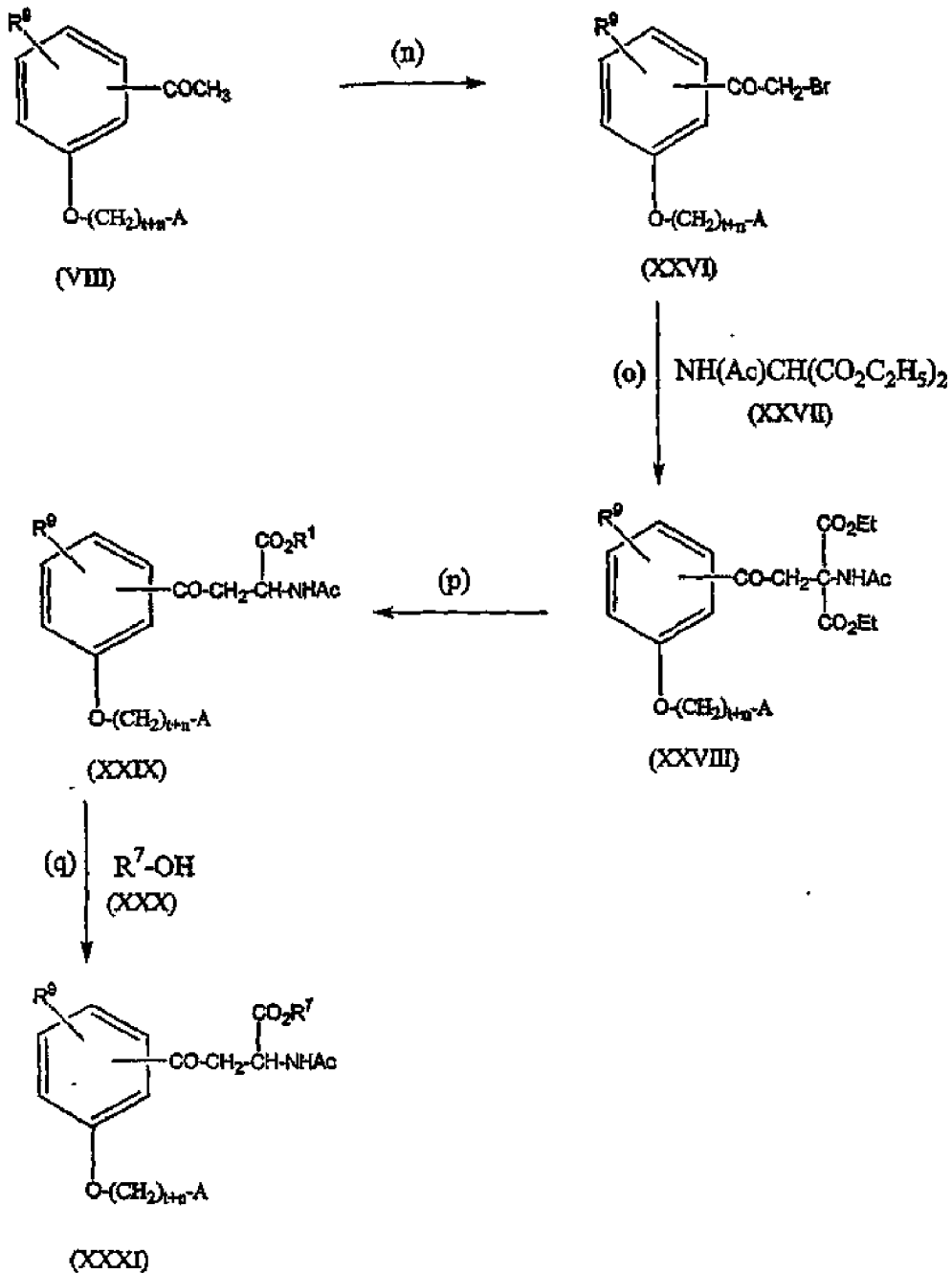
Сполуку формули XXVIII перетворюють у сполуку формули XXIX за реакцією стадії (p) шляхом відщеплення групи складного ефіру із застосуванням 4 еквівалентів гідроксиду натрію. Спостерігалась початкова моноестерифікація з подальшим повільним гідролізом залишкового етилового складного ефіру. Сполуку формули XXIX одержали шляхом видалення розчинника та витримання залишку в оцтовій кислоті.

Сполукою формули XXIX є сполука формули I', де R^1 - H.

Сполуку формули XXIX можна перетворювати в сполуку формули XXXI, де R^7 - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, шляхом естерифікації карбонової кислоти сполукою формули XXX із застосуванням N,N-дициклогексилкарбодіміду як дегідратаційного конденсаційного агента. Цю реакцію стадії (q) можна виконувати в будь-яких звичайних умовах здійснення цієї реакції.

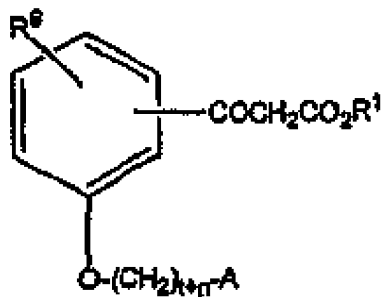
Сполукою формули XXXI є сполука формули I', де R^1 - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю.

Схема 5



Сполуку формули I', де X - $\text{-CH}_2\text{-}$, q та m - 0, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, тобто сполуки формули:

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



де t , n та A відповідають визначенню, наведеному вище, R^9 - водень, галоїд або алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю та R^1 - етил, можна одержати зі сполуки формули LX за схемою реакції, що наведена на Схемі 6.

На схемі реакції, що наведена на Схемі 6, A , t , R^9 та n відповідають визначенню, наведеному вище, Y - рухома група і Y^1 - хлор.

За Схемою 6 сполуку формули LX перетворюють у сполуку формули LXI таким саме чином, як описано вище у зв'язку із реакцією стадій (а) або (b) на Схемі 1.

На стадії (q') сполуку формули LXI гідролізують з одержанням сполуки формули LXII таким саме чином, як описано вище у зв'язку із реакцією стадії (f) на Схемі 3.

Сполуку формули LXII перетворюють на сполуку формули LXIII за реакцією стадії (r') таким саме чином, як описано у зв'язку із реакцією стадії (g) на Схемі 3.

Сполуку формули LXIV спочатку обробляють 2екв. *n*-бутиллітію при низькій температурі, після чого додають сполуку формули LXIII із одержанням сполуки формули LXV [Віренга В. (Weirenga W.), Скулнік Г. (Skulnick H.), H.I.J.O.C, 1979, 44, 310-311].

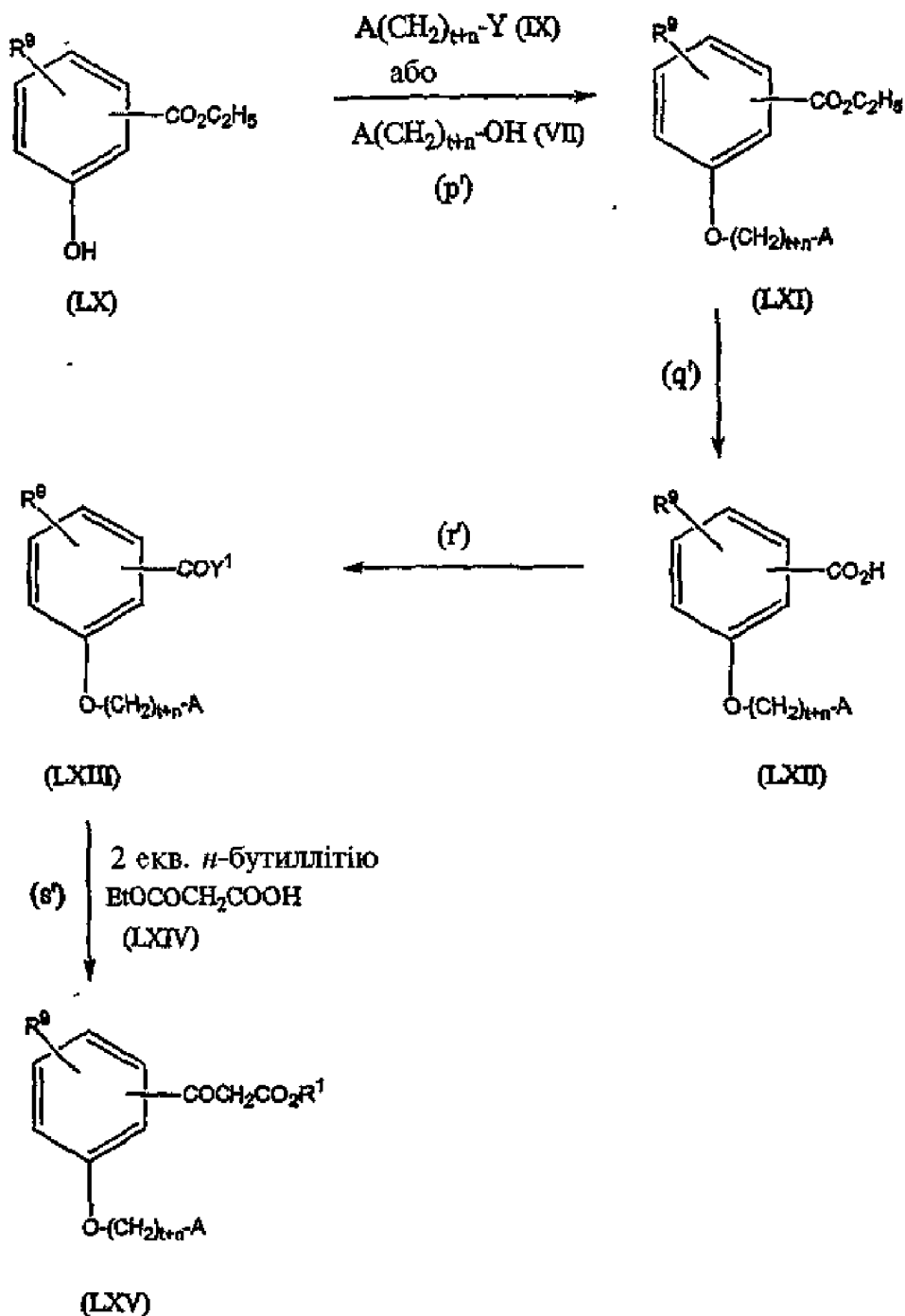
Сполукою формули LXV є сполука формули I, де R^1 - етил.

U A
8 2 8 3 1
C 2

U A
8 2 8 3 1
C 2

Схема 6

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

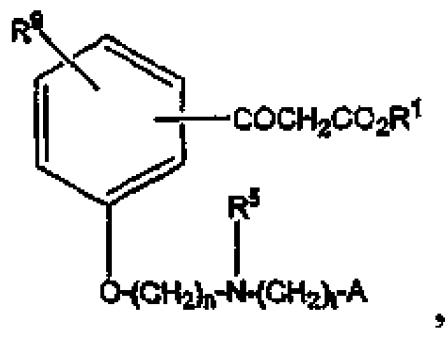


Сполуку формули I, де q - 1, R⁵ - алкільна група, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, де X - -CH₂-, m - 0, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, тобто сполуки формули:

U A 8 2 8 3 1 C 2

U A 8 2 8 3 1 C 2

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



де А відповідає визначенню, наведеному вище, R^9 - водень, галоїд або алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю та R^1 - етил, можна одержати зі сполуки формули LX за схемою реакції, що наведена на Схемі 7.

На схемі реакції, що наведена на Схемі 7, А, t, R^9 та n відповідають визначенню, наведеному вище, Y^1 - хлор. R^5 - алкільна група, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю.

За Схемою 7 сполуку формули LX вводять в реакцію зі сполукою формули LXIII (яку одержали таким саме чином, як описано на Схемі 4) з одержанням сполуки формули LXVI за реакцією стадії (V). Цю реакцію здійснюють таким саме чином, як описано вище у зв'язку із реакцією стадії (1) на Схемі 4.

На стадії (u), сполуку формули LXVI гідролізують з одержанням сполуки формули LXVII таким саме чином, як описано у зв'язку із реакцією стадії (f) на Схемі 3.

Сполуку формули LXVII перетворюють у сполуку формули LXVIII за реакцією стадії (v') таким саме чином, як описано у зв'язку із реакцією стадії (g) на Схемі 3.

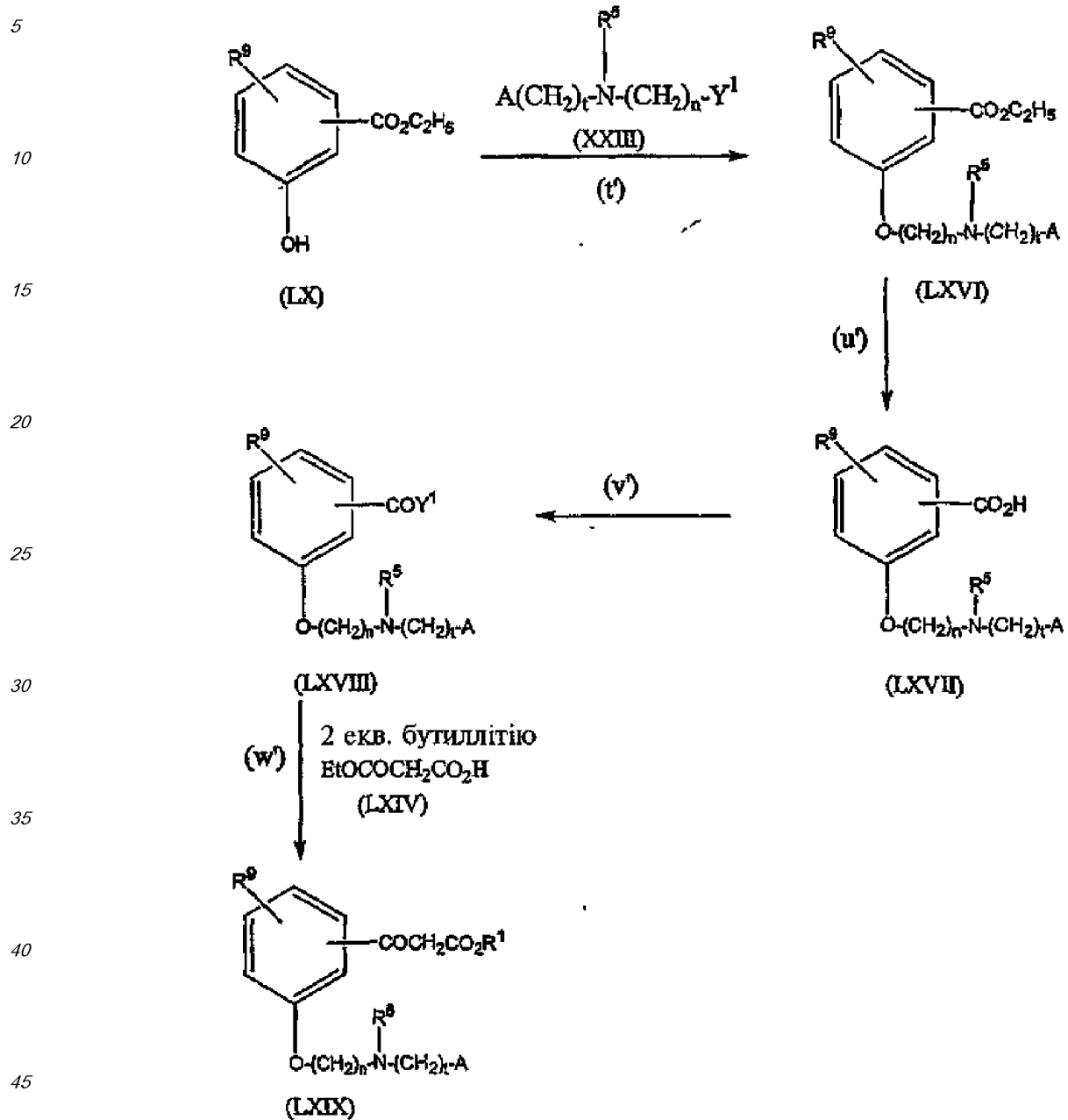
Сполуку формули LXIV спочатку обробляють 2екв. н-бутиллітію при низькій температурі, після чого додають сполуку формули LXIII із одержанням сполуки формули LXV хВіренга В. (Wekenga W.), Скулнік Г. (Skulnick H.), N.I.J.O.C., 1979, 44, 310-311ї.

Сполукою формули LXIX є сполука формули I', де R^1 - алкільна група, що містить 2 атоми вуглецю.

U A 8 2 8 3 1 C 2

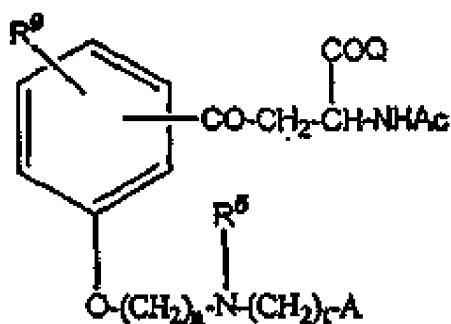
U A 8 2 8 3 1 C 2

Схема 7



50

Сполуку формули I', де q - 1, R⁵ - алкільна група, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, R⁹ - водень, галогід або алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, Q - OR¹, де R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, X - -CH₂CH(NHAc), m - 0, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, тобто сполуки формули:



65

На Схемі 8 t, n, A, R⁹ та R¹ відповідають визначенню, наведеному вище. R⁷ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, R⁵ - алкільна група, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю. Y¹ - хлор.

5 Сполуку формули XXIV одержують таким саме чином, як описано вище у зв'язку із реакцією стадії (1) на Схемі 4.

Сполуку формули XXIV перетворюють у сполуку формули LXX селективним бромованням метилкетонної групи за реакцією стадії (x') шляхом обробки сполуки формули XXIV CuBr₂. Для здійснення реакції стадії (x') можуть застосовуватись будь-які умови селективного бромовання з перетворенням метилкетону в 1-бромкетон.

10 Сполуку формули LXX можна перетворювати в сполуку формули LXXI за реакцією стадії (y') шляхом обробки сполуки формули LXX натрієвою сіллю сполуки формули XXVII в етанолі. Для здійснення реакції алкілування можна застосовувати будь-які звичайні умови.

15 Сполуку формули LXXI перетворюють у сполуку формули LXXII за реакцією стадії (z') шляхом деестерифікації із застосуванням 4екв. гідроксиду натрію. Під час реакції відбувалась початкова монодеестерифікація з подальшим повільним гідролізом залишкового етилового складного ефіру. Сполуку формули LXXII одержали шляхом видалення розчинника та витримування залишку в оцтовій кислоті.

Сполукою формули LXXII є сполука формули I', де R¹ - H.

20 Сполуку формули LXXII можна перетворювати в сполуку формули LXXIII, де R⁷ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, шляхом естерифікації карбонової кислоти сполукою формули XXX із застосуванням N,N-дициклогексилкарбодііміду як дегідратаційного конденсаційного агента. Для виконання реакції стадії (a'') можна застосовувати будь-які звичайні умови здійснення цієї реакції.

Сполукою формули LXXIII є сполука формули I', де R¹ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю.

25

30

35

40

45

50

55

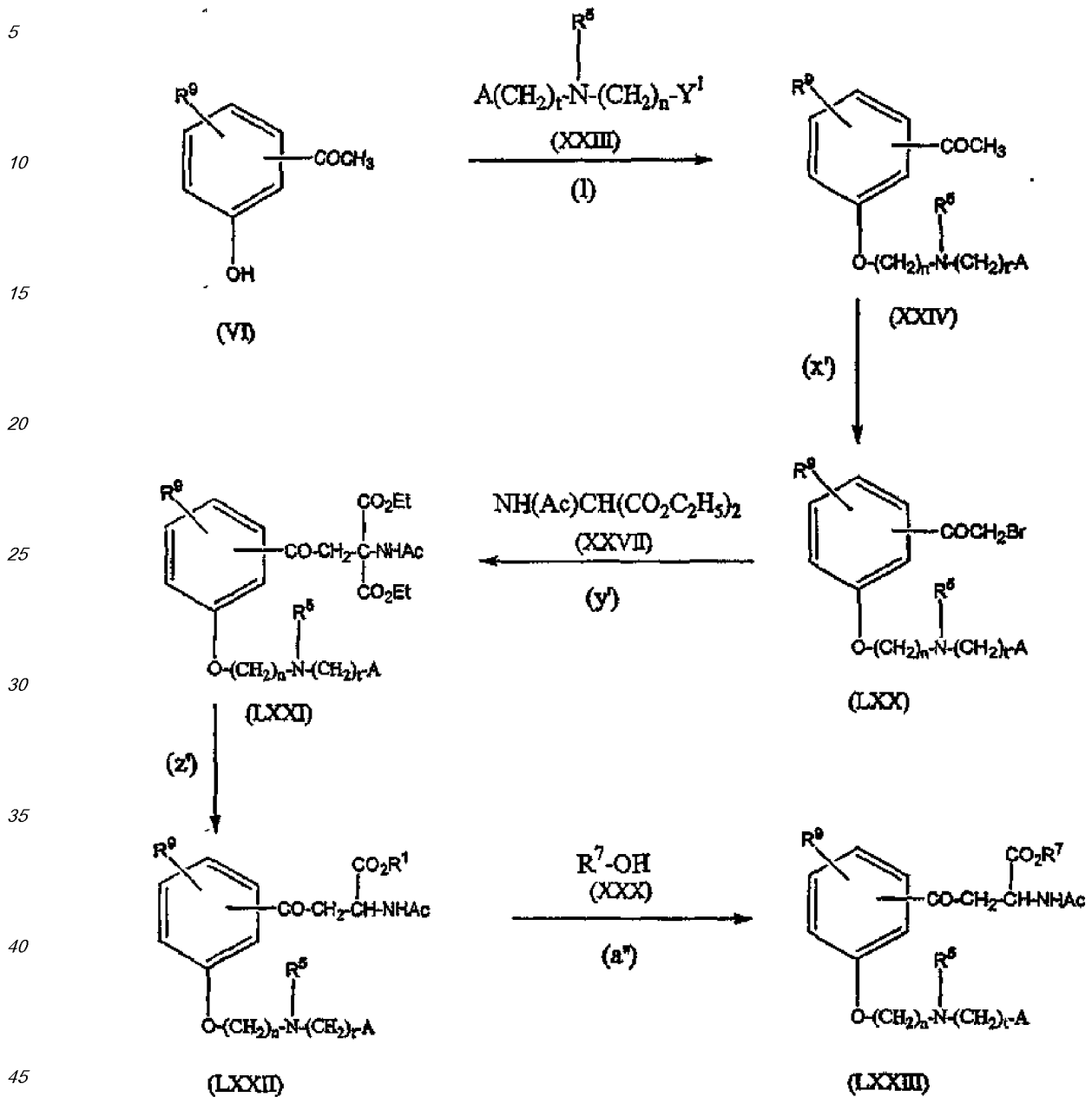
60

65

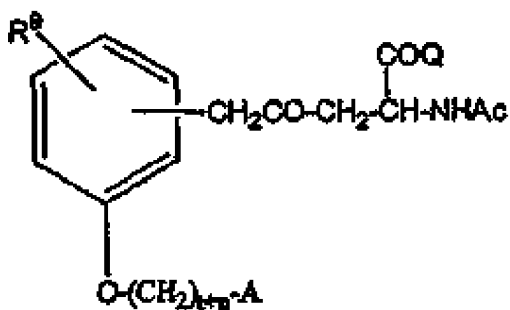
U A 8 2 8 3 1 C 2

U A 8 2 8 3 1 C 2

Схема 8



Сполуку формули I', де X - -CH₂CH(NHAc), R⁹ - водень, галогід або алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, Q - OR¹, де R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, m - 1, q - 0, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, тобто сполуки формули:



На Схемі 9 t, n, A, R⁹ та R¹ відповідають визначенню, наведеному вище. R⁷ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, R⁵ - алкільна група, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю.

Сполуку формули LXXIV можна одержати за способом, опис якого наведено [Мерфі (Murphy) та іншими (J.C.S.Perkin 1, 1980, 1555-1566)].

Сполуку формули LXXIV можна алкілувати з одержанням сполуки формули LXXV за реакцією стадії (b'') із використанням сполуки формули VII та застосуванням того саме методу, опис якого наведено у зв'язку із реакційною стадією (a) на Схемі 1, або сполуки формули IX із застосуванням карбонату калію як основи для алкілування. Реакцію здійснюють таким саме чином, як описано вище у зв'язку із реакцією стадії (1) на схемі 4.

Після цього сполуку формули LXXV піддають селективному бромованню при температурі 0 °C шляхом додавання крапля за краплею 30% (мас.) розчину НВг в оцтовій кислоті з одержанням сполуки формули LXXVI за реакцією стадії (c''). Для здійснення цієї реакції стадії (c'') можна застосовувати будь-який звичайний спосіб перетворення селективно заміщеного ацетону на 1-бромацетон.

Сполуку формули LXXVI перетворюють у сполуку формули LXXVII за реакцією стадії (d'') таким саме чином, як описано вище у зв'язку із реакцією стадії (o) на Схемі 5.

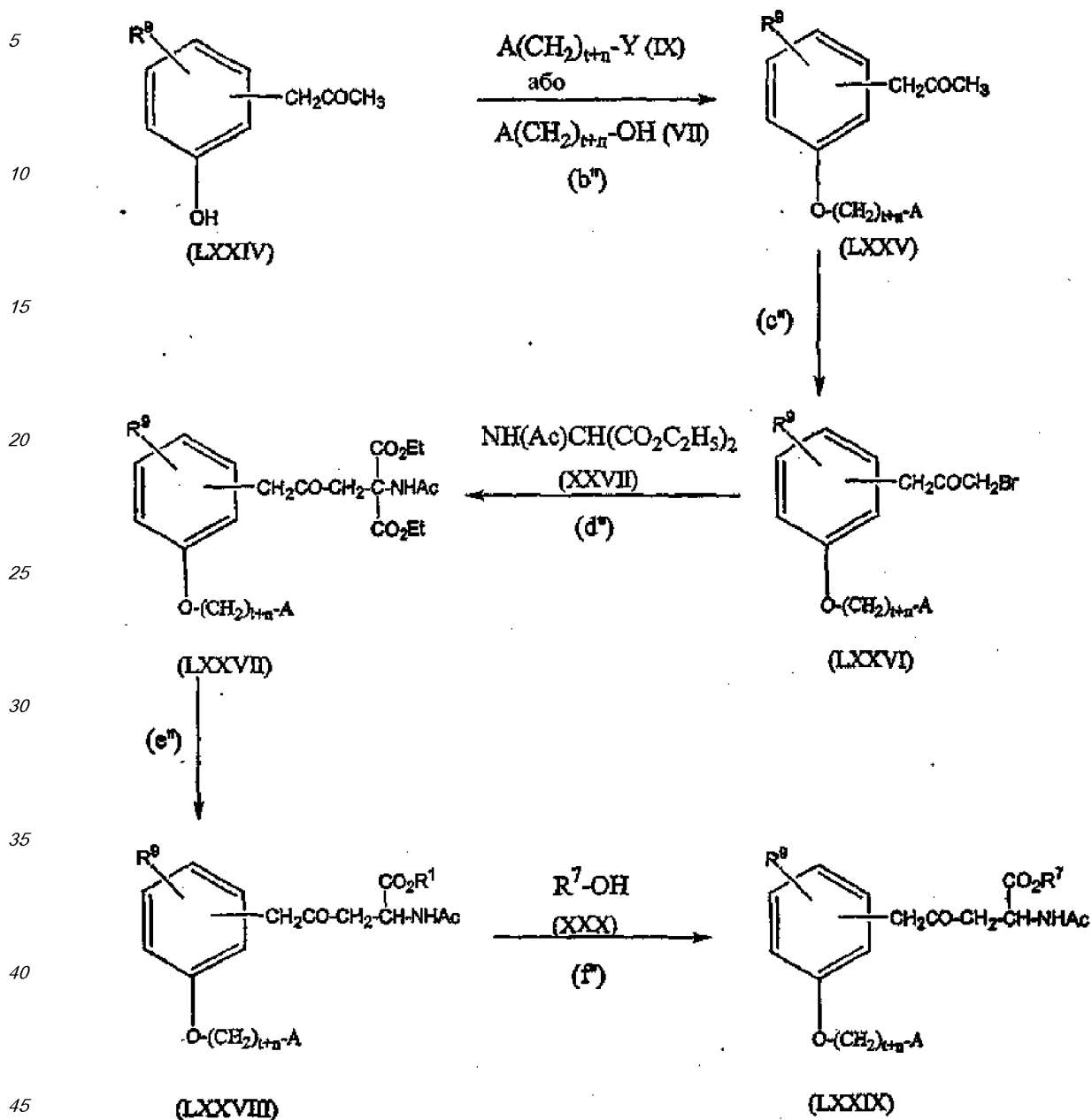
Сполука формули LXXVII перетворюють у сполуку формули LXXVIII за реакцією стадії (e'') шляхом деестерифікації із застосуванням 4екв. гідроксиду натрію. Спостерігалась початкова монодеестерифікація з подальшим повільним гідролізом залишкового етилового складного ефіру. Сполуку формули LXXVIII одержали шляхом видалення розчинника та витримування залишку у оцтовій кислоті.

Сполукою формули LXXVIII є сполука формули I', де R¹ - H.

Сполуку формули LXXVIII можна перетворювати в сполуку формули LXXIX, де R⁷ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, шляхом естерифікації карбонової кислоти сполукою формули XXX із застосуванням N,N-дициклогексилкарбодііміду як дегідратаційного конденсаційного агента. Для виконання реакції стадії (f) можна застосовувати будь-які звичайні умови здійснення цієї реакції.

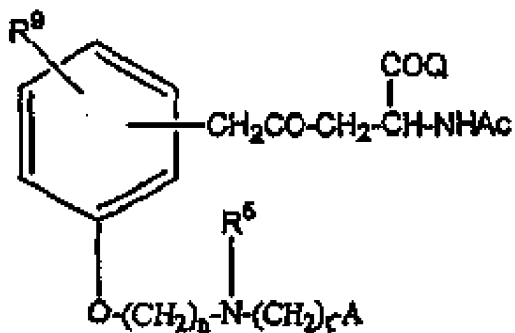
Сполукою формули LXXIX є сполука формули I', де R¹ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю.

Схема 9



50

Сполуку формули I', де q - 1, R⁵ - алкільна група, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, де X - -CH₂CH(NHAc), m - 1, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, R⁹ - водень, галоїд або алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, Q - OR¹, де R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, тобто сполуки формули:



65

де A відповідає визначенню, наведеному вище, та R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, можна одержати зі сполуки формули LXXIV за схемою реакції, що наведена на Схемі 10.

На Схемі 10 t, n, A, R⁹ та R¹ відповідають визначенню, наведеному вище. R⁷ - алкільна група, що містить

від 1 атому до 7 атомів вуглецю, R⁵ - алкільна група, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю. Y¹ - хлор.

Сполуку формули LXXFV можна одержати за способом, опис якого наведено [Мерфі (Murphy) та іншими, J.C.S.Perkin 1, 1980, 1555-1566].

5 За Схемою 10 сполуку формули LXXIV вводять в реакцію зі сполукою формули XXIII (яку одержали таким саме чином, як описано на Схемі 4) з одержанням сполуки формули LXXX за реакцією стадії (g"). Цю реакцію здійснюють таким саме чином, як описано вище у зв'язку із реакцією стадії (1) на Схемі 4.

Після цього сполуку формули LXXX піддають селективному бромуванню при температурі 0 °C шляхом додавання крапля за краплею 30% (мас.) розчину HBr у оцтовій кислоті з одержанням сполуки формули LXXXI за реакцією стадії (h"). Для здійснення реакції стадії (h") можна застосовувати будь-який звичайний спосіб перетворення заміщеного ацетону в 1-бромацетон.

Сполуку формули LXXXI перетворюють у сполуку формули LXXXII за реакцією стадії (i") таким саме чином, як описано вище у зв'язку із реакцією стадії (o) на Схемі 5.

15 Сполуку формули LXXXII перетворюють у сполуку формули LXXXIII за реакцією стадії (j") таким саме чином, як описано вище у зв'язку із реакцією стадії (p) на Схемі 5.

Сполукою формули LXXXIII є сполука формули I', де R¹ - H.

20 Сполуку формули LXXXIII можна перетворювати в сполуку формули LXXXIV, де R⁷ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, шляхом естерифікації карбонової кислоти сполукою формули XXX із застосуванням N,N-дициклогексилкарбодііміду як дегідратаційного конденсаційного агента. Для виконання реакції стадії (k") можна застосовувати будь-які звичайні умови здійснення цієї реакції.

Сполукою формули LXXXIV є сполука формули I', де R¹ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю.

25

30

35

40

45

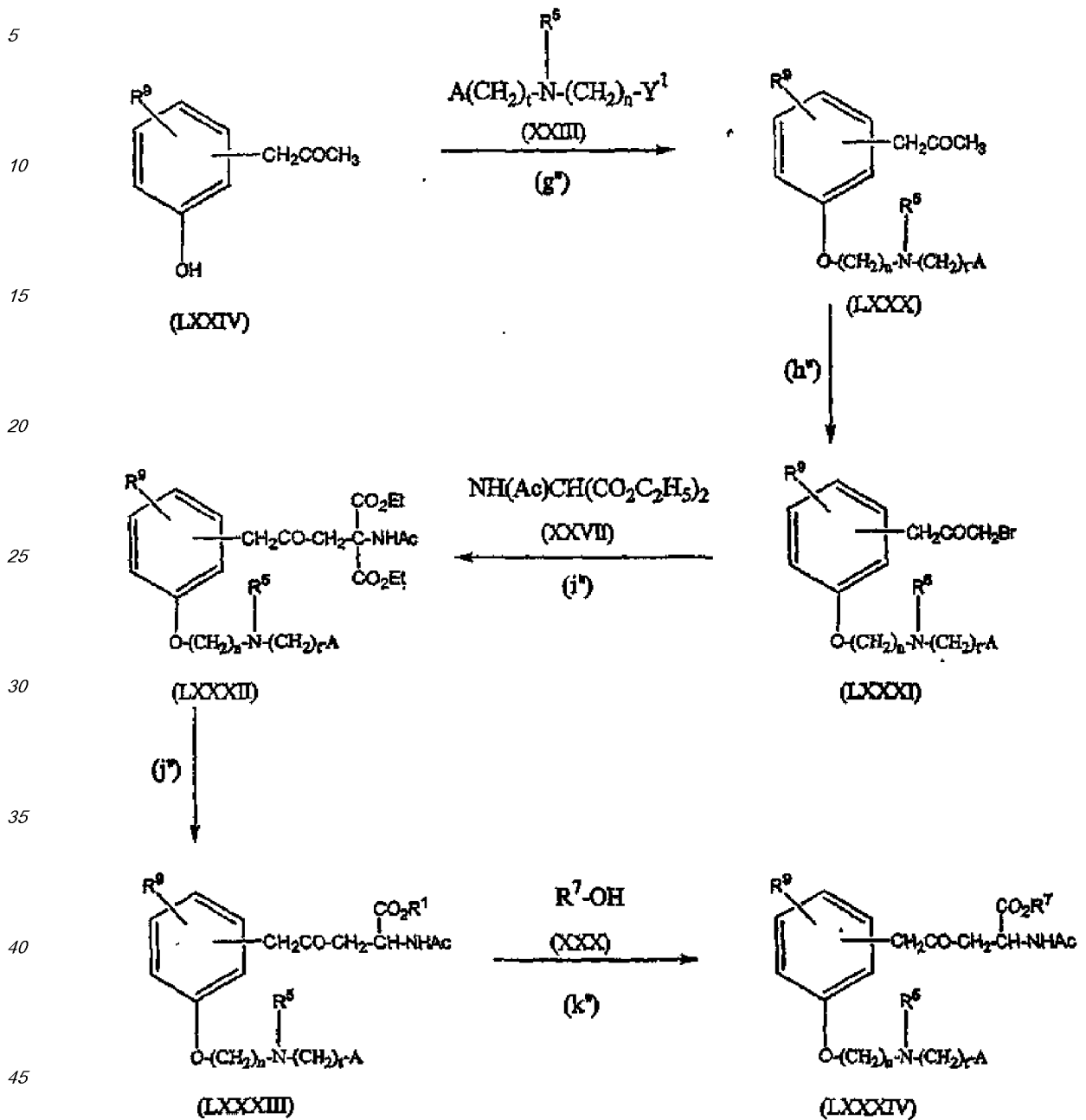
50

55

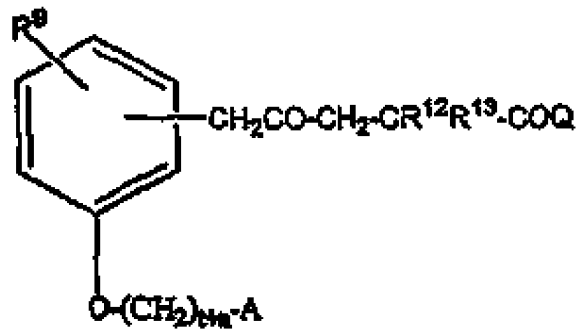
60

65

Схема 10



Сполуку формули I', де X - $\text{-CH}_2\text{CR}^{12}\text{R}^{13}$ -, R^9 - водень, галоїд або алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, Q - OR^1 , де R^1 — водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, q - 0, m - 1, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, тобто сполуки формули:



де A відповідає визначенню, наведеному вище, R^1 - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, та R^{12} і R^{13} незалежно один від одного є воднем або метилом, можна одержати зі сполуки формули

U A 8 2 8 3 1 C 2

U A 8 2 8 3 1 C 2

LXXIV за схемою реакції, що наведена на Схемі 11.

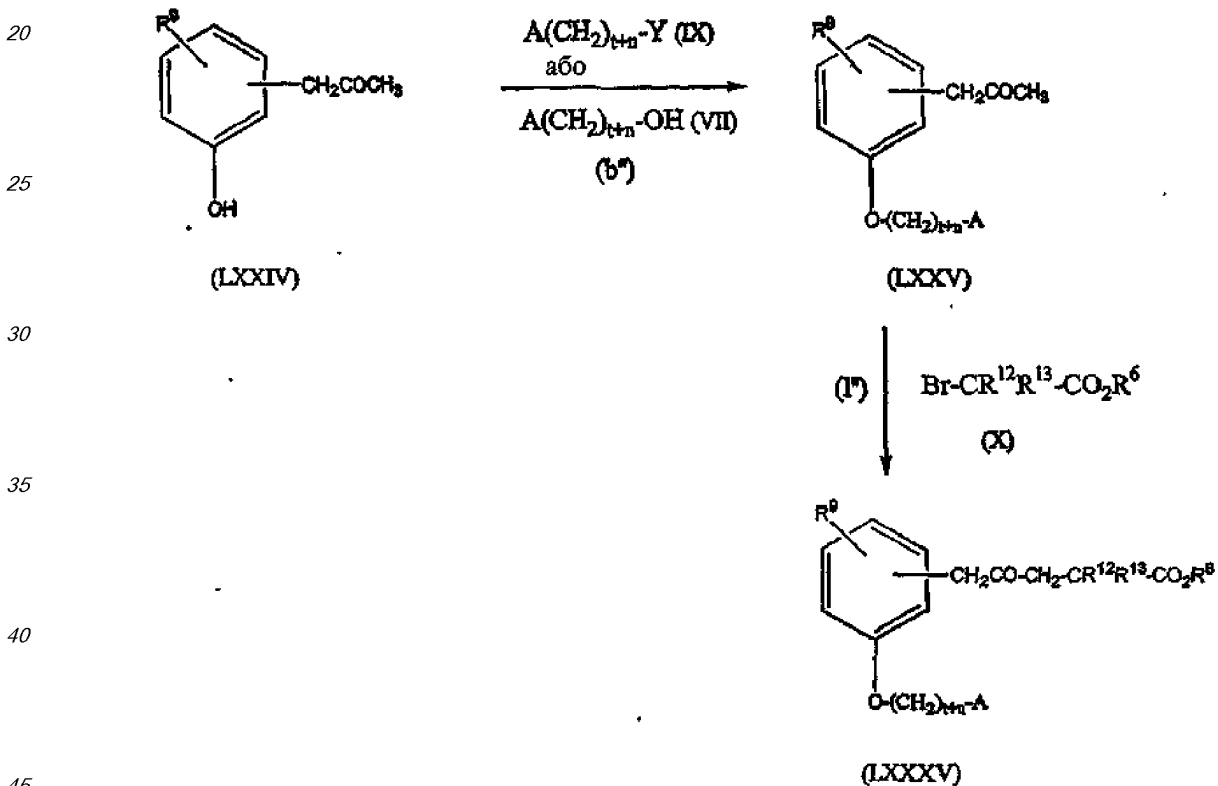
На схемі реакції, що наведена на Схемі 11, А, t, R⁹, R¹², R¹³ та n відповідають визначенню, наведеному вище. R⁶ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю та Y - рухома група.

5 Сполуку формули LXXV одержують зі сполуки формули LXXIV таким саме чином, як описано вище у зв'язку із реакцією стадії (b'') на Схемі 9.

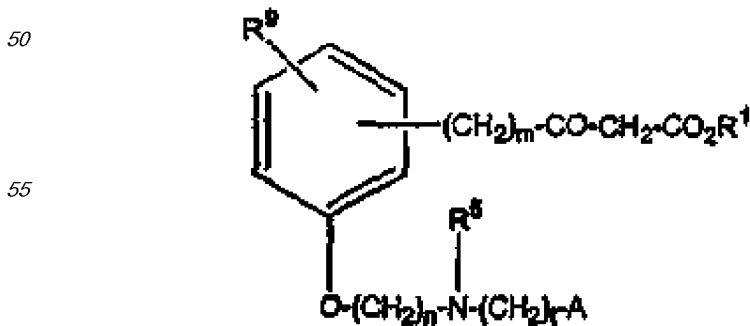
Сполуку формули LXXV перетворюють у сполуку формули LXXXV за реакцією стадії (I'') шляхом селективного алкілювання сполуки формули LXXV сполукою формули X. Цю реакцію здійснюють із застосуванням звичайної основи, яка перетворює заміщений кетон на складний гамма-кетоефір. У разі здійснення цієї реакції перевага, як правило, віддається застосуванню діізопропіламіду літію як основи. Алкілювання буде відбуватись на найменш стерично утрудненій металній групі. Як правило, цю реакцію здійснюють у інертному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані або 1,2-диметоксетані, при температурі -78°C.

Сполукою формули LXXXV є сполука формули I', де R¹ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю. Сполуку формули LXXXV можна перетворювати в вільну кислоту, тобто сполуку формули I', де R¹ - H, шляхом гідролізу складного ефіру. Сполуку формули I', де R¹ - H, можна одержати за допомогою будь-якого звичайного способу гідролізу складного ефіру.

Схема 11



Сполуку формули I', де q - 1, R⁵ - алкільна група, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, де X - -CH₂-, m - 1, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, тобто сполуки формули:



де А відповідає визначенню, наведеному вище, R⁹ - водень, галоїд або алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю та R¹ - етил, можна одержати зі сполуки формули XIII, де m відповідає визначенню, наведеному вище, за схемою реакції, що наведена на Схемі 12.

На Схемі 12 А відповідає визначенню, наведеному вище. Y¹ - хлор.

65 Сполуку формули XIII (яку одержали таким саме чином, як описано вище у зв'язку із реакцією стадії (d) на

Схемі 3) можна перетворювати в сполуку формули LXXXVI за реакцією стадії (m'') таким саме чином, як описано вище у зв'язку із реакцією стадії (l) на Схемі 4.

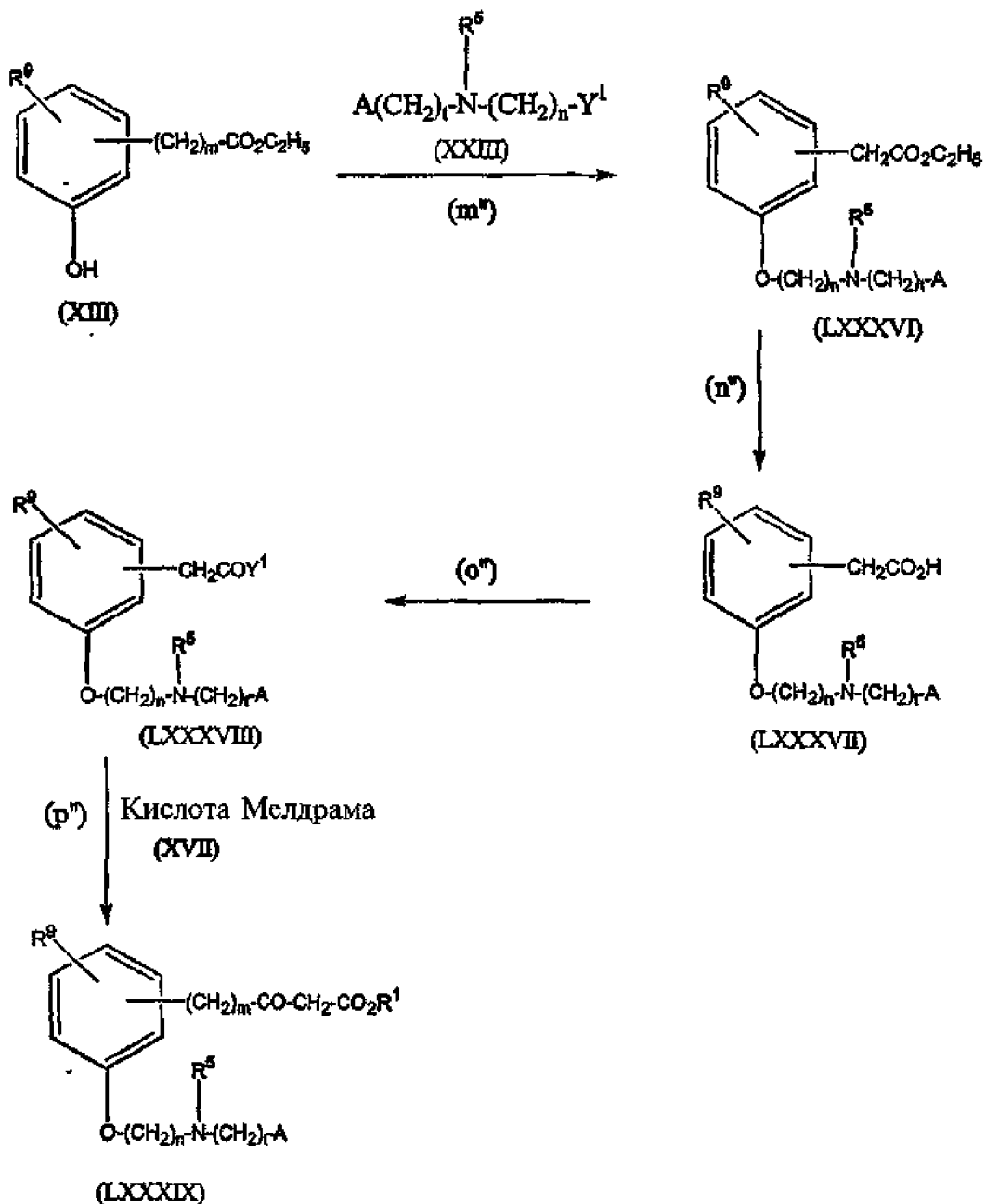
На стадії (n''), сполуку формули LXXXVI піддають гідролізу із одержанням сполуки формули LXXXVII. У разі здійснення цієї реакції для гідролізу складного ефіру можна застосовувати будь-який звичайний спосіб основного гідролізу.

Сполуку формули LXXXVII перетворюють у хлорангідрид формули LXXXVIII за реакцією стадії (o'') шляхом реагування із тіонілхлоридом. Для здійснення цієї реакції можна застосовувати будь-який звичайний спосіб перетворення кислоти в галоїдангідрид.

Сполуку формули XVII вводять в реакцію зі сполукою формули LXXXVIII із одержанням сполуки формули LXXXIX за реакцією стадії (p''). Для здійснення цієї реакції можна застосовувати будь-яку звичайну основу, при цьому основою, якій віддається перевага, є піридин. Для здійснення реакції стадії (p'') можна застосовувати будь-які звичайні умови.

Сполукою формули LXXXIX є сполука формули I, де R¹ - етил.

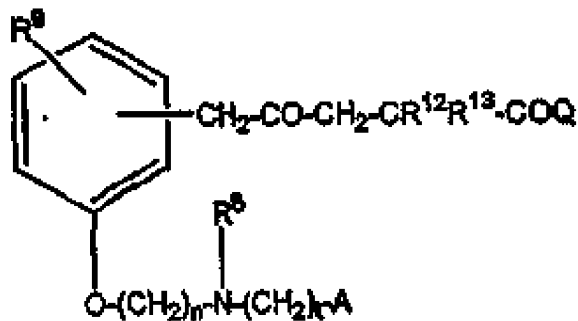
Схема 12



Сполуку формули I', де q - 1, R⁵ - алкільна група, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, де X - -CH₂CR¹²R¹³-, R⁹ - водень, галоїд або алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, Q - OR¹, де R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, m - 1, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, тобто сполуки формули:

5

10



15

де А відповідає визначенню, наведеному вище, R^1 - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, та R^{12} і R^{13} незалежно один від одного є воднем або метилом, можна одержати зі сполуки формули LXXIV за схемою реакції, що наведена на Схемі 13.

На схемі реакції, що наведена на Схемі 13, R^9 , R^{12} , R^{13} , R^5 , А, t та n відповідають визначенню, наведеному вище. R^6 - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю.

20

Сполуку формули LXXX одержують зі сполуки формули LXXIV таким саме чином, як описано вище у зв'язку із реакцією стадії (g'') на Схемі 10.

25

Сполуку формули LXXX перетворюють у сполуку формули XC за реакцією стадії (q'') шляхом алкілування сполуки формули LXXX сполукою формули X. Цю реакцію здійснюють із застосуванням звичайної основи, яка перетворює кетон на складний 3-кетоефір. У разі здійснення цієї реакції перевага, як правило, віддається застосуванню діізопропіламіду літію як основи. Алкілування буде відбуватись на найменш стерично утрудненій метальній групі. Як правило, цю реакцію здійснюють у інертному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані або 1,2-диметоксетані, при температурі -78°C .

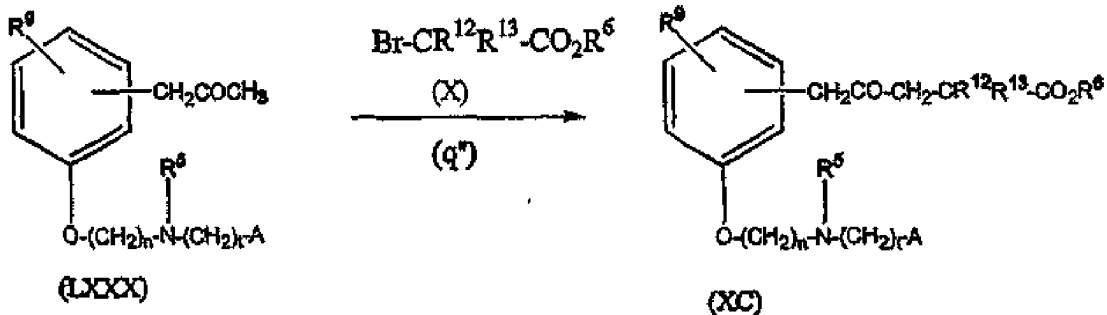
30

Сполукою формули XC є сполука формули I', де R^1 - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю. Сполуку формули XC можна перетворювати в вільну кислоту, тобто сполуку формули I', де R^1 - H, шляхом гідролізу складного ефіру. Сполуку формули I', де R^1 - H, можна одержати за допомогою будь-якого звичайного способу гідролізу складного ефіру.

Схема 13

35

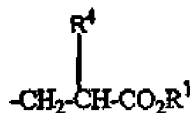
40



45

Сполуку формули II, де Z -

50



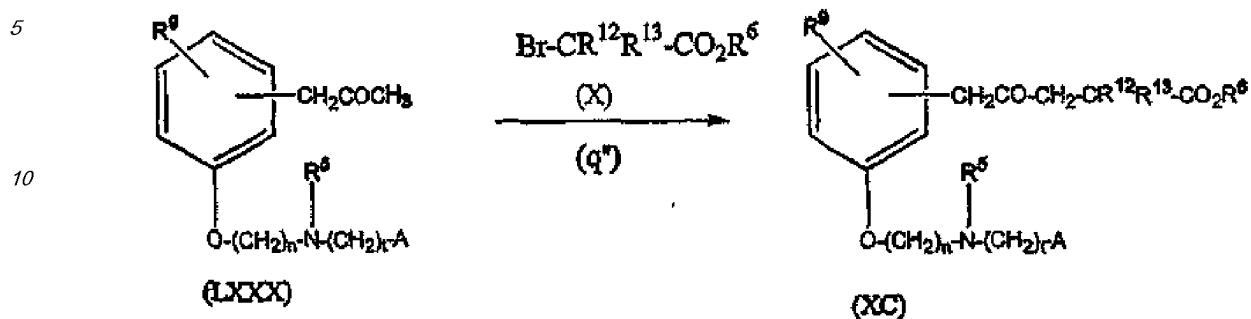
Сполуку формули II, де Z -

55

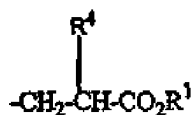
60

65

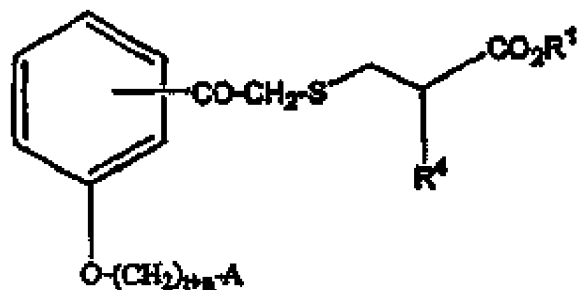
Схема 13



15
Сполуку формули II, де Z –



25
m - 0, r - 1, q - 0, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, R⁴ - -NHCO₂C(CH₃)₃-, -NHCH₃ або -NHCH₂CH₃, тобто сполуки формули:



де A та R¹ відповідають визначенню, наведеному вище, можна одержати зі сполуки формули XXVI за схемою реакції, що наведена на Схемі 14.

40 На Схемі 14 t, n, A та R¹ відповідають визначенню, наведеному вище. R⁷ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю. R⁸ - алкільна група, що містить від 1 атому до 2 атомів вуглецю. Y¹ - галоїд, за варіантом, якому віддається перевага, бром.

45 За Схемою 14, сполуку формули XXVI (яку одержали таким саме чином, як описано вище у зв'язку із реакцією стадії (n) на Схемі 5) вводять в реакцію зі сполукою формули XXXII у присутності основи з одержанням сполуки формули XXXIII за реакцією стадії (r). У разі здійснення цієї реакції перевага, взагалі, віддається застосуванню триетиламіну як основи. Для здійснення цієї реакції можна застосовувати будь-який звичайний спосіб реагування Вос-cys-OEt із галоїдом.

Сполукою формули XXXIII є сполука формули II, де R⁴ - -NHCO₂C(CH₃)₃ та R¹ - етил.

50 Сполуку формули XXXIII можна перетворювати в вільну кислоту, тобто сполуку формули II, де R¹ - H, шляхом гідролізу складного ефіру. Сполуку формули II, де R¹ - H та R⁴ - -NHCO₂C(CH₃)₃, можна одержати за допомогою будь-якого звичайного способу гідролізу складного ефіру.

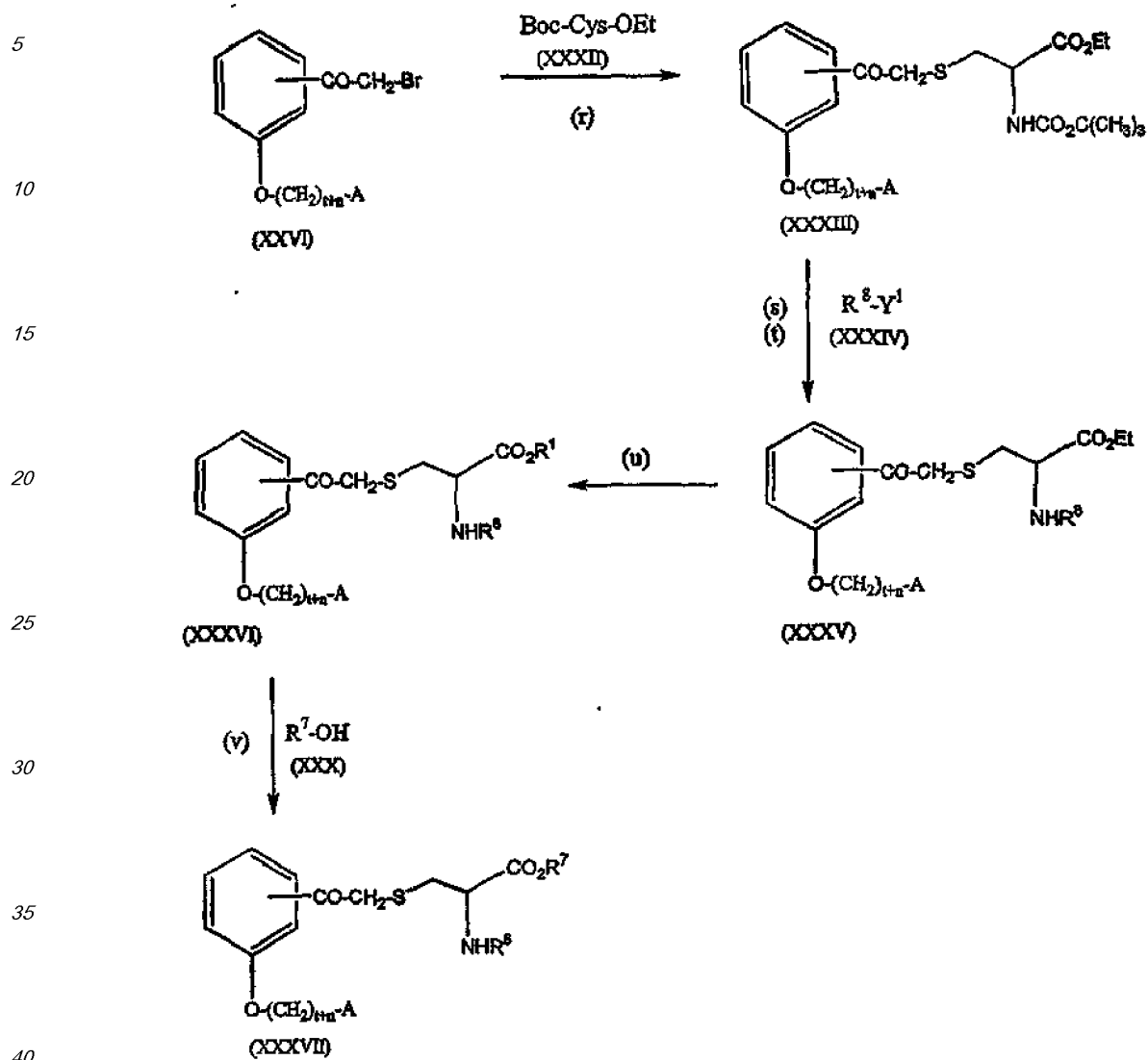
55 Сполуку формули XXXIII перетворюють у сполуку формули XXXV спочатку за реакцією стадії (s) шляхом відщеплення захисної t-бутоксигрупи за допомогою трифтороцтової кислоти та заміни її на нижчий алкіл, що містить від 1 атому до 2 атомів вуглецю, за реакцією стадії (i). Для здійснення цієї реакції можна застосовувати будь-який звичайний спосіб конденсування аміну з галоїдалкілом.

Сполукою формули XXXV є сполука формули II, де R⁴ - амін, що містить від 1 атому до 2 атомів вуглецю, та R¹ - алкільна група, що містить 2 атоми вуглецю. Сполуку формули XXXV можна перетворювати в вільну кислоту, тобто сполуку формули XXXVI, де R¹ - H, шляхом основного гідролізу за реакцією стадії (u). Сполукою формули XXXVI є сполука формули II, де R⁴ - -NHCH₃ або -NHCH₂CH₃ та R¹ - H.

60 Сполуку формули XXXVI можна перетворювати в сполуку формули XXXVII, де R⁷ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, шляхом естерифікації карбонової кислоти сполукою формули XXX із застосуванням N,N-дциклогексилкарбодііміду як дегідратаційного конденсаційного агента. Для виконання реакції стадії (v) можна застосовувати будь-які звичайні умови здійснення цієї реакції.

65 Сполукою формули XXXVII є сполука формули II, де R¹ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, та R⁴ - -NHCH₃ або -NHCH₂CH₃.

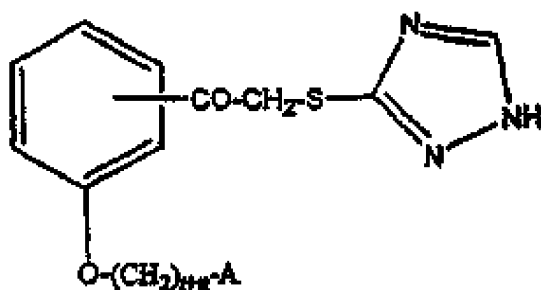
Схема 14



Сполуку формули II, де Z -



50 m та q - 0, r - 1, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, тобто сполуки формули:



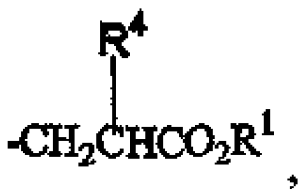
65 де A відповідає визначенню, наведеному вище, можна одержати зі сполуки формули VIII, де t, n та A відповідають визначенню, наведеному вище, за схемою реакції, що наведена на Схемі 15.

За Схемою 15 сполуку формули VIII (яку одержали таким саме чином, як описано вище у зв'язку із реакцією

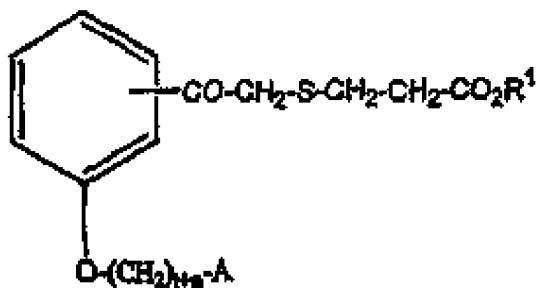
стадії (р) або (b) на Схемі 1) перетворюють у сполуку формули XXVI таким саме чином, як описано у реакції стадії (п) на Схемі 5.

Сполуку формули XXVI вводять в реакцію зі сполукою формули XXXVIII у присутності основи, де основою, якій віддається перевага, є триетиламін, з одержанням сполуки формули XXXIX. Для здійснення реакції стадії (w) можна застосовувати будь-який звичайний спосіб проведення реакції тіолу з галоїдною сполукою.

Сполуку формули II, де Z -



m - 0, r - 1, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, R⁴ - H, тобто сполуки формули:



де t, n, A та R¹ відповідають визначенню, наведеному вище, можна одержати зі сполуки формули VIII, за схемою реакції, що наведена на Схемі 15.

На схемі реакції, що наведена на Схемі 15, t, n, A та R¹ відповідають визначенню, наведеному вище. R⁶ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю.

Сполуку формули VIII одержують таким саме чином, як описано вище у зв'язку із реакцією стадії (а) або (b) на Схемі 1.

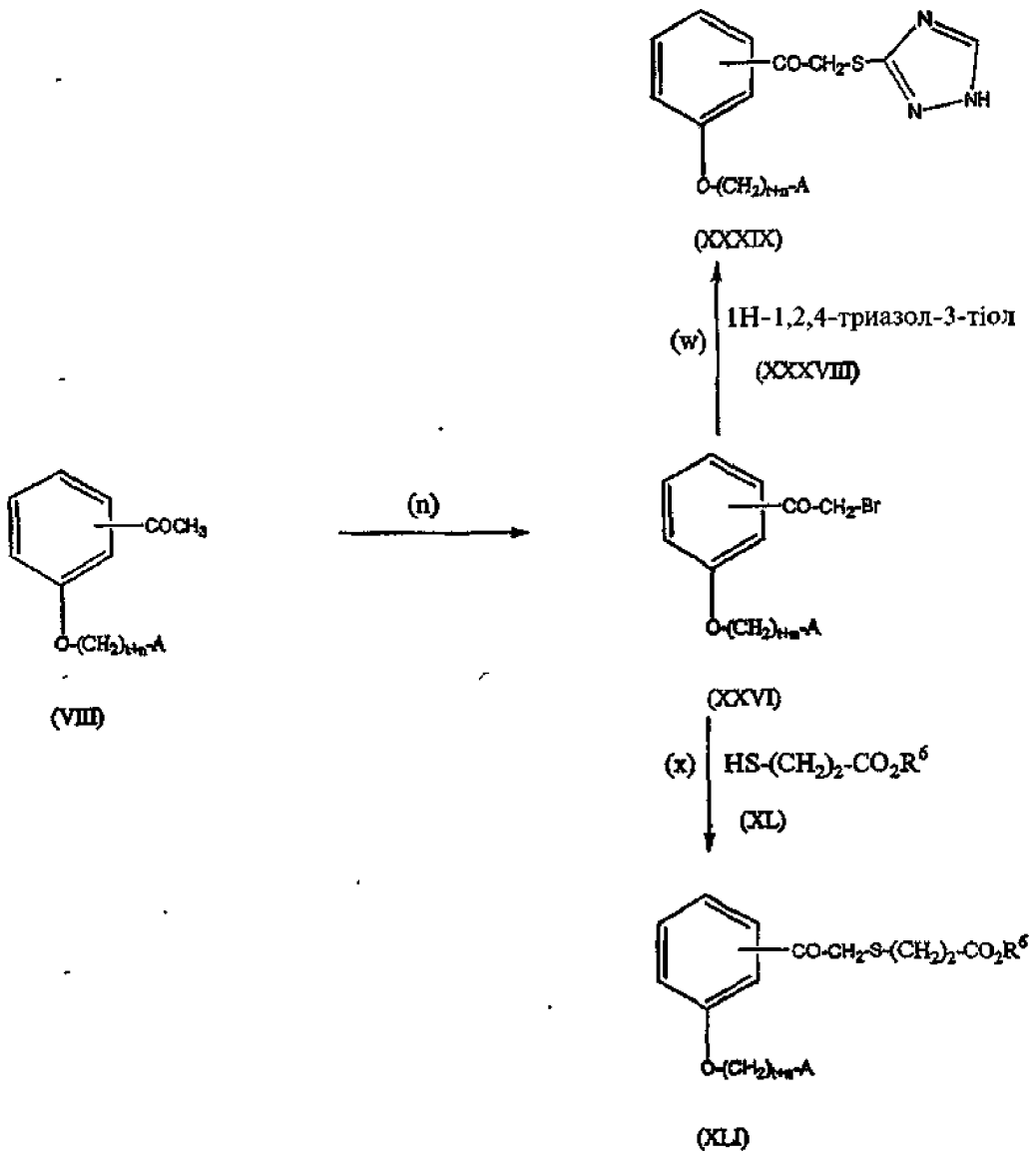
Сполуку формули XXVI одержують зі сполуки формули VIII таким саме чином, як описано вище у зв'язку із реакцією стадії (п) на Схемі 5.

Сполуку формули XXVI вводять в реакцію зі сполукою формули XL у присутності основи, де основою, якій віддається перевага, є триетиламін, з одержанням сполуки формули XLI. Для здійснення реакції стадії (x) можна застосовувати будь-який звичайний спосіб проведення реакції тіолу з 1-бромкетонем.

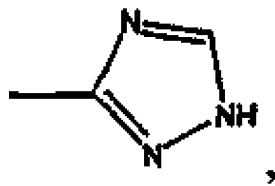
Сполукою формули XLI є сполука формули II, де R¹ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю. Сполуку формули XLI можна перетворювати в вільну кислоту, тобто сполуку формули II, де R¹ - H, шляхом гідролізу складного ефіру. Сполуку формули II, де R¹ - H₅ можна одержати за допомогою будь-якого звичайного способу гідролізу складного ефіру.

Схема 15

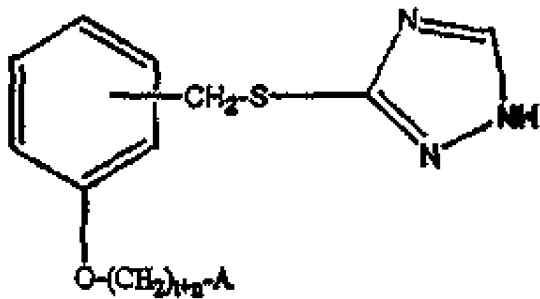
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



Сполуку формули II, де Z -



r - 0, m - 1, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, тобто сполуки формули:



де n, t та A відповідають визначенню, наведеному вище, можна одержати зі сполуки формули XLII за схемою реакції, що наведена на Схемі 16.

U A 8 2 8 3 1 C 2

U A 8 2 8 3 1 C 2

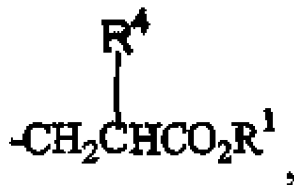
На Схемі 16 t, n та A відповідають визначенню, наведеному вище. Y - рухома група, наприклад, галоїд, мезилоксигрупа або тозилосигрупа. Y¹ - галоїд, за варіантом, якому віддається перевага, бром.

За Схемою 16 сполуку формули XLII перетворюють у сполуку формули XLIII за реакцією стадії (y) шляхом селективної заміни гідроксигрупи первинного спирту галоїдом. Для здійснення цієї реакції можна застосовувати будь-який звичайний галоїдувальний агент, де галоїдувальним агентом, якому віддається перевага, є трибромід фосфору. Цю реакцію здійснюють при низькій температурі. Для виконання реакції стадії (y) можна застосовувати будь-які звичайні умови здійснення цього способу. Сполука формули XLIII була використана негайно без додаткового очищення.

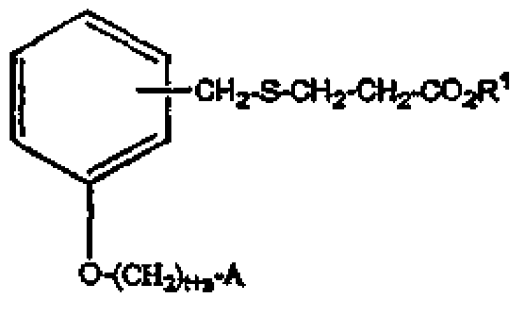
Сполуку формули XLIII вводять в реакцію зі сполукою формули XXXVIII у присутності основи з одержанням сполуки формули XLIV. Для здійснення реакції стадії (z) можна застосовувати будь-який звичайний спосіб конденсування тіолу з галоїдною сполукою. Для здійснення цієї реакції можна застосовувати будь-яку звичайну основу, при цьому основою, якій віддається перевага, є триетиламін.

Сполуку формули XLIV перетворюють у сполуку формули XLV шляхом проведення реакції зі сполукою формули VII за реакцією стадії (a'). Цю реакцію здійснюють таким саме чином, як описано вище у зв'язку із реакцією стадії (a) на Схемі 1.

Сполуку формули II, де Z -



r - 0, m - 1, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, R⁴ - H, тобто сполуки формули:



де A та R¹ відповідають визначенню, наведеному вище, можна одержати зі сполуки формули XLII за схемою реакції, що наведена на Схемі 16.

На Схемі 16 i, n та A відповідають визначенню, наведеному вище. Y - рухома група, наприклад, галоїд, мезилоксигрупа або тозилосигрупа. Y¹ - галоїд, за варіантом, якому віддається перевага, бром. R⁶ - алкільна група, що містить від 1 до 7 атомів вуглецю.

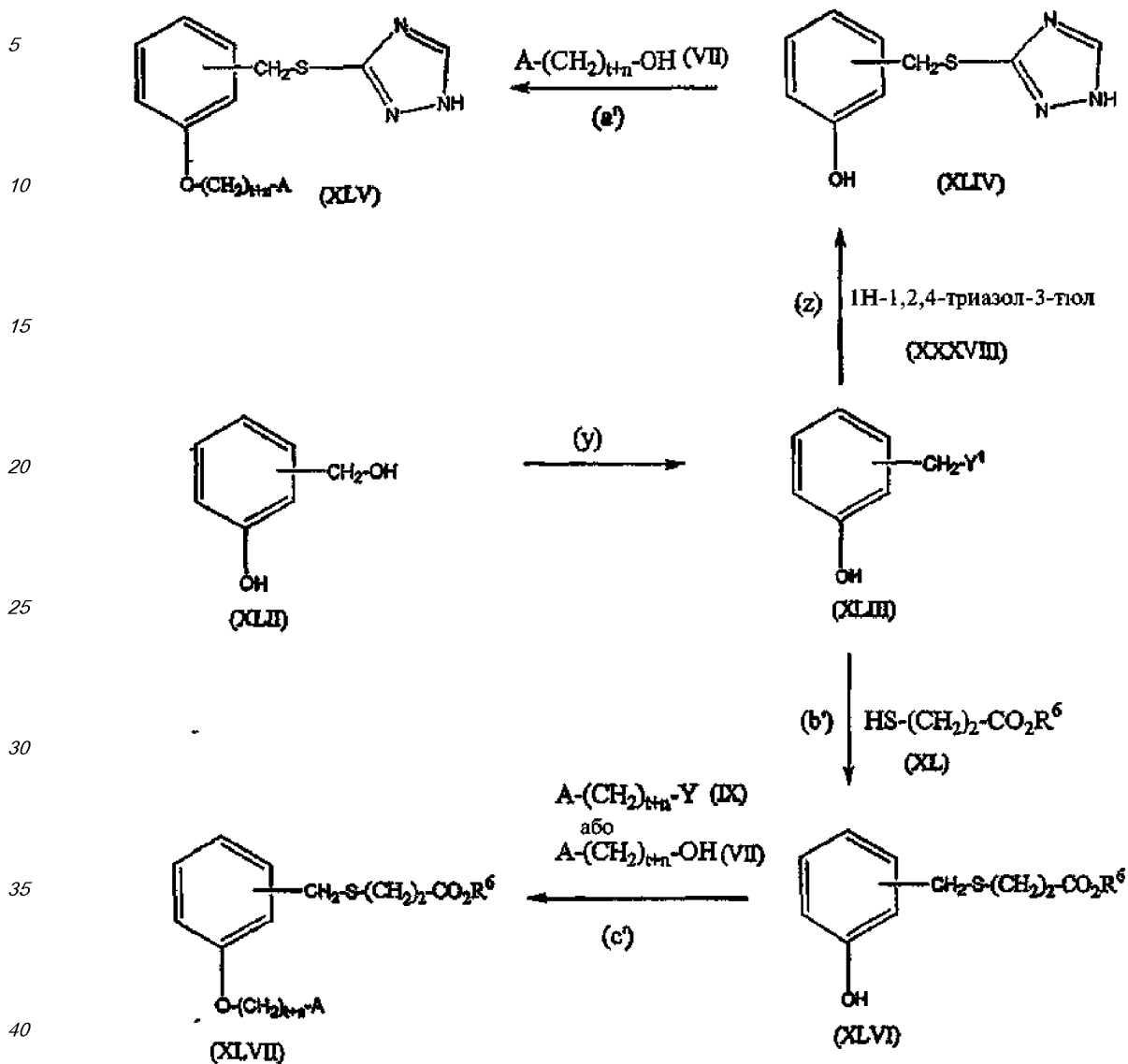
Сполуку формули XLII перетворюють у сполуку формули XLIII таким саме чином, як описано вище у зв'язку із реакцією стадії (y).

Сполуку формули XLIII вводять в реакцію зі сполукою формули XL за реакцією стадії (b'), як описано у зв'язку із реакцією стадії (x) на Схемі 1.

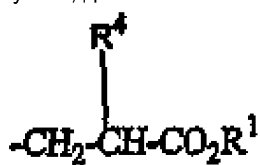
Сполуку формули XLVI перетворюють у сполуку формули XLVII за реакцією стадії (c'). Цю реакцію здійснюють таким саме чином, як описано у реакції стадії (a) або (b) на Схемі 1.

Сполукою формули XLVII є сполука формули II, де R¹ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю. Сполука формули XLVII можна перетворювати в вільну кислоту, тобто сполуку формули II, де R¹ - H, шляхом гідролізу складного ефіру. Сполуку формули II, де R¹ - H, можна одержати за допомогою будь-якого звичайного способу гідролізу складного ефіру.

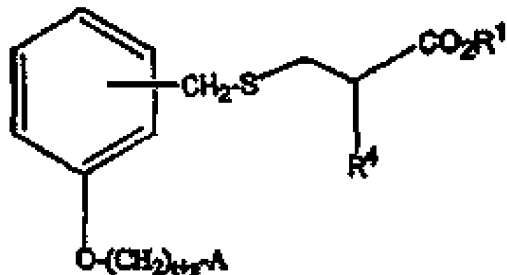
Схема 16



Сполуку формули II, де Z -



r - 0, m - 1, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, тобто сполуки формули:



де t, n, A та R^1 відповідають визначенню, наведеному вище, R^4 - $-NHCO_2C(CH_3)_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, можна одержати зі сполуки формули XLIII за схемою реакції, що наведена на Схемі 17.

На Схемі 17 t, n, A та R^1 відповідають визначенню, наведеному вище. Y - рухома група, наприклад, галоїд, мезилоксигрупа або тозилоксигрупа. R^7 - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю та R^8 -

алкільна група, що містить від 1 атому до 2 атомів вуглецю. Y^1 - галоїд, за варіантом, якому віддається перевага, бром.

За Схемою 17, сполуку формули XLIII (яку одержали таким саме чином, як описано вище у зв'язку із реакцією стадії (y) на Схемі 16) вводять в реакцію зі сполукою формули XXXII у присутності основи з одержанням сполуки формули XLVIII за реакцією стадії (d'). У разі здійснення цієї реакції перевага, як правило, віддається застосуванню триетиламіну як основи. Для здійснення цієї реакції можна застосовувати будь-який звичайний спосіб проведення реакції Вос-cyst-OEt з галоїдною сполукою.

Сполуку формули XLIX одержують шляхом реагування сполуки формули XLVIII зі сполукою формули VII або формули IX. Цю реакцію здійснюють таким саме чином, як описано у реакції стадії (a) або стадії (b) на Схемі 1.

Сполукою формули XLIX є сполука формули II, де R^4 - $-NHCO_2C(CH_3)_3$ та R^1 - алкільна група, що містить 2 атоми вуглецю.

Сполуку формули XLIX можна перетворювати в вільну кислоту, тобто сполуку формули II, де R^1 - H, шляхом гідролізу складного ефіру. Сполуку формули II, де R^1 - H та R^4 - $-NHCO_2C(CH_3)_3$, можна одержати за допомогою будь-якого звичайного способу гідролізу складного ефіру.

Сполуку формули XLIX перетворюють у сполуку формули L спочатку за реакцією стадії (f') шляхом відщеплення захисної трет-бутоксигрупи за допомогою трифтороцтової кислоти та заміни на нижчий алкіл, що містить від 1 атому до 2 атомів вуглецю, за реакцією стадії (g'). Для здійснення цієї реакції можна застосовувати будь-який звичайний спосіб конденсації аміну з галоїдалкілом.

Сполукою формули L є сполука формули II, де R^4 - амін, що містить від 1 атому до 2 атомів вуглецю та R^1 - алкільна група, що містить 2 атоми вуглецю.

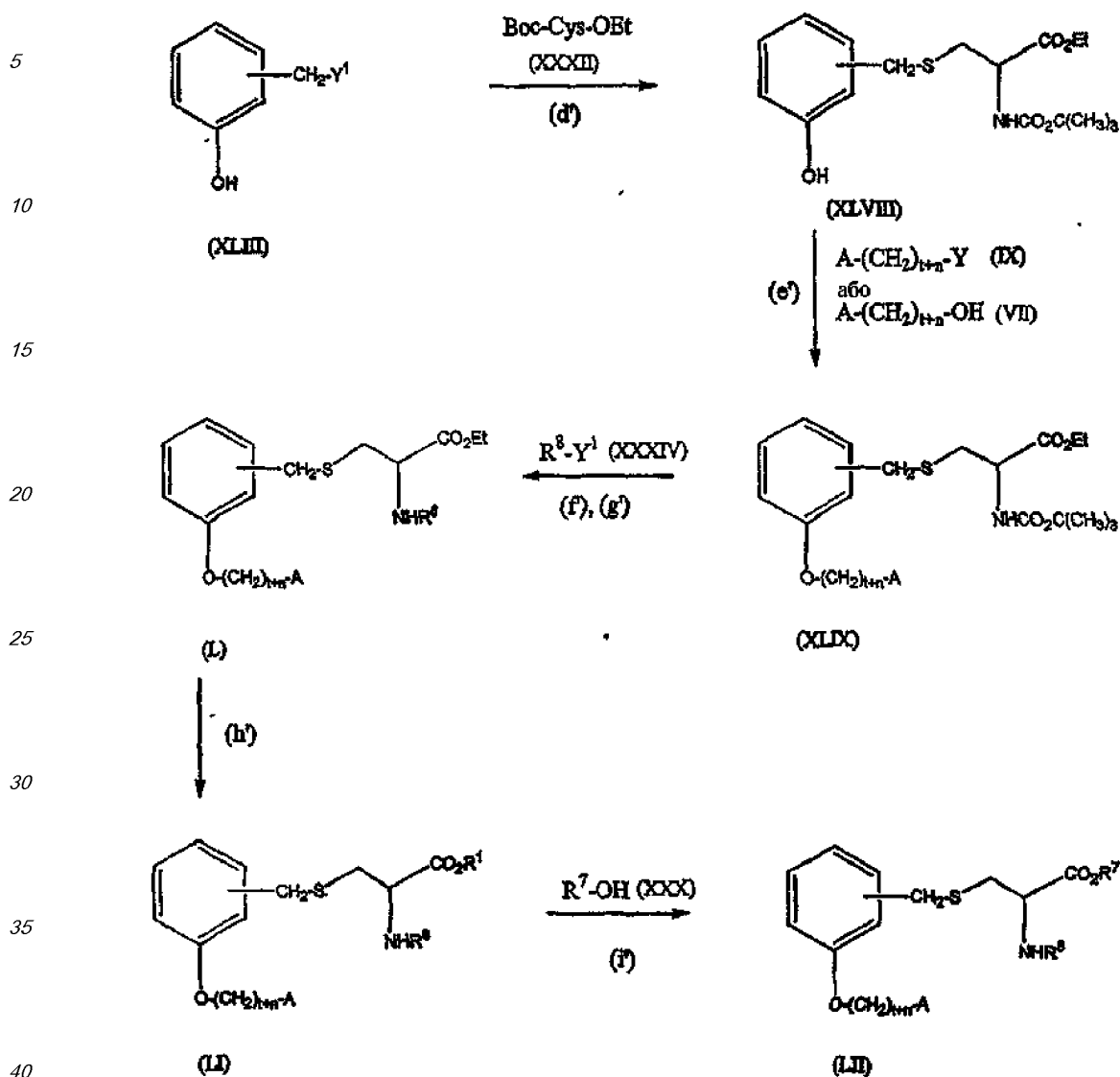
Сполуку формули L можна перетворювати в вільну кислоту, тобто сполуку формули LI, де R^1 - H, шляхом основного гідролізу за реакцією стадії (h').

Сполукою формули LI є сполука формули II, де R^4 - $-NHCH_3$ або $-NHCH_2CH_3$ та R^1 - H. Сполуку формули II, де R^1 - H, можна одержати за допомогою будь-якого звичайного способу гідролізу складного ефіру.

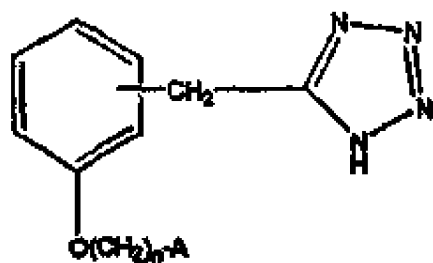
Сполуку формули LI можна перетворювати в сполуку формули LII, де R^7 - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, шляхом естерифікації карбонової кислоти сполукою формули XXX із застосуванням N,N-дициклогексилкарбодііміду як дегідратаційного конденсаційного агента. Для проведення реакції стадії (i') можна застосовувати будь-які звичайні умови здійснення цієї реакції.

Сполукою формули LII є сполука формули II, де R^1 - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю та R^4 - $-NHCH_3$ або $-NHCH_2CH_3$.

Схема 17



Сполуку формули III



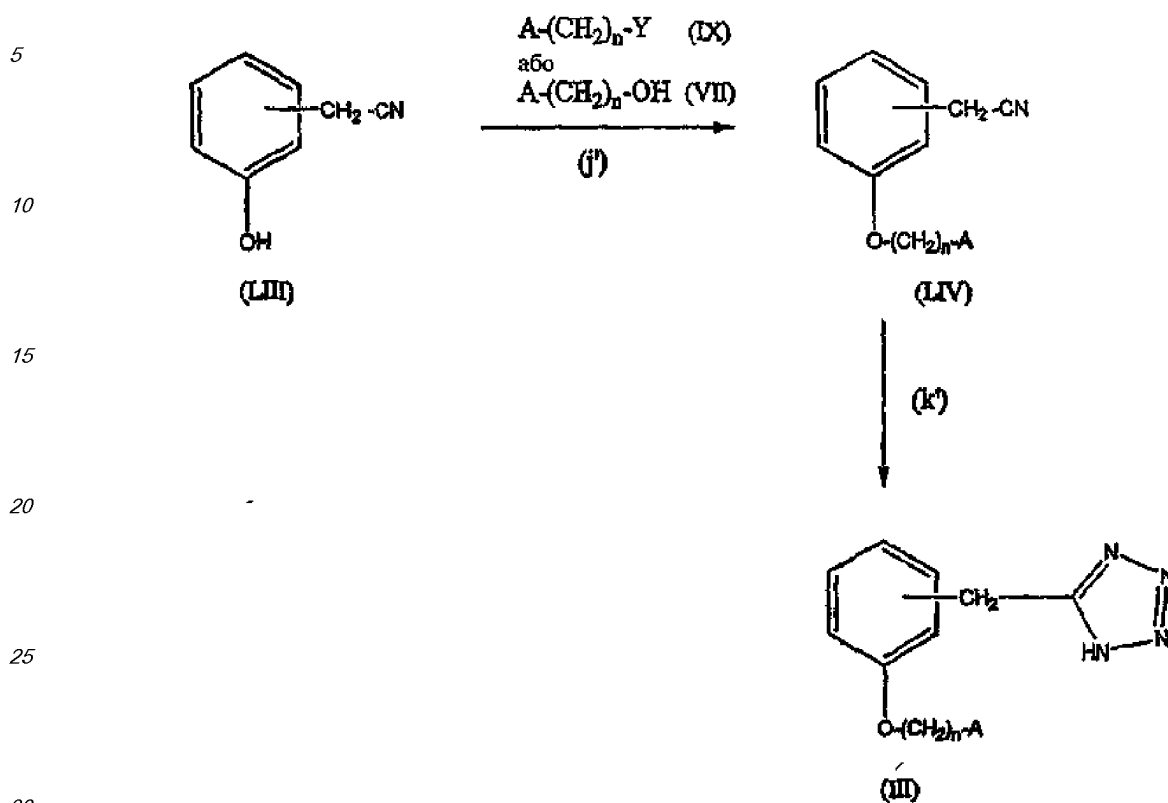
55 де n - 1 або 2 та A відповідає визначенню, наведеному вище, можна одержати зі сполуки формули LIII за схемою реакції, що наведена на Схемі 18, де n, A та Y відповідають визначенню, наведеному вище.

За Схемою 18 сполуку формули LIII перетворюють у сполуку формули LIV таким саме чином, як описано у зв'язку із реакцією стадії (a) або стадії (b) на Схемі 1.

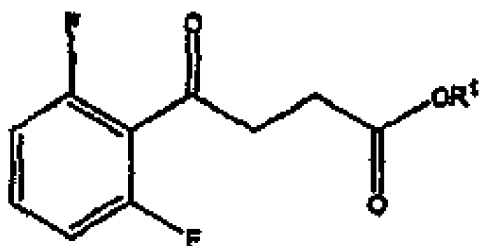
60 Сполуку формули LIV перетворюють у сполуку формули III за реакцією стадії (k') шляхом нагрівання сполуки формули LIV з азидом натрію в диметилформаміді у присутності хлориду амонію. Для здійснення цієї реакції можна застосовувати будь-які традиційні умови перетворення нітрилу в тетразол.

65

Схема 18



Сполуку формули IV



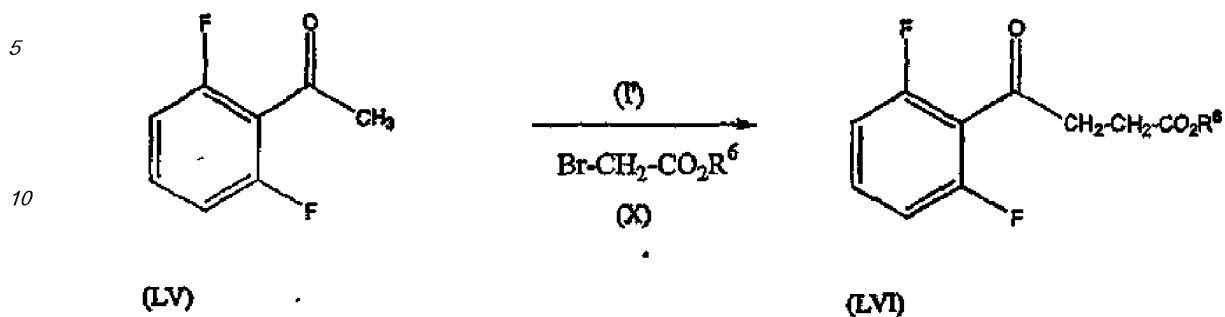
де R^1 відповідає визначенню, наведеному вище, можна одержати із 2,6'-дифторацетофенону за схемою реакції, що є наведена на Схемі 19.

На Схемі 19 R^6 - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю.

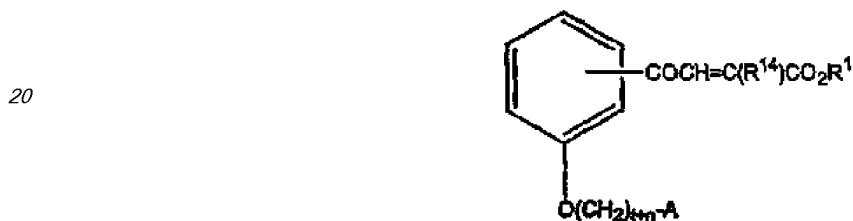
Сполуку формули LV перетворюють у сполуку формули LVI за реакцією стадії (l') таким саме чином, як описано вище у зв'язку із реакцією стадії (c) на Схемі 1.

Сполукою формули LVI є сполука формули IV, де R^1 - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю. Сполуку формули LVI можна перетворювати в вільну кислоту, тобто сполуку формули IV, де R^1 - H, шляхом гідролізу складного ефіру. Сполуку формули IV, де R^1 - H, можна одержати за допомогою будь-якого звичайного способу гідролізу складного ефіру.

Схема 19

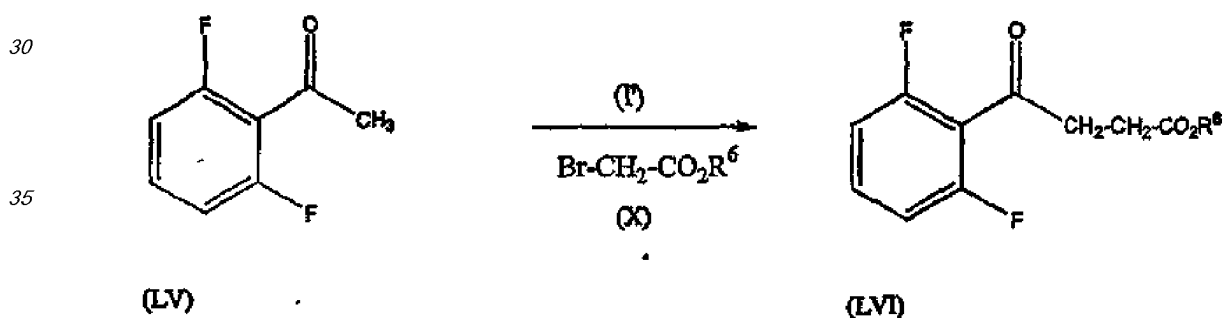


15
Сполуку формули V

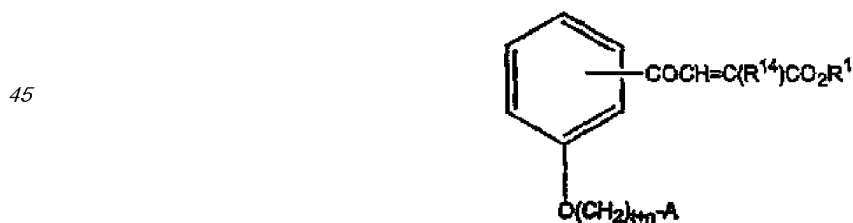


Сполуку формули V

Схема 19



40
Сполуку формули V



де n, A та R¹ відповідають визначенню, наведеному вище, R¹⁴ - гідроксигрупа, можна одержати зі сполуки формули VI за схемою реакції, що наведена на Схемі 20.

На Схемі 20 n, A відповідають визначенню, наведеному вище. Y - рухома група, наприклад, галоїд, мезилоксигрупа або тозилкоксигрупа. R⁷ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю та R⁸ - алкільна група, що містить від 1 атому до 2 атомів вуглецю.

Сполуку формули VI перетворюють у сполуку формули VIII таким саме чином, як описано вище у зв'язку із реакцією стадії (а) або стадії (б) Схеми 1.

Сполуку формули VIII вводять в реакцію зі сполукою формули LVII за реакцією стадії (m') у присутності свіжоодержаного алкілату натрію при кімнатній температурі з одержанням сполуки формули LVIII. Для здійснення цієї реакції можна застосовувати будь-які звичайні умови виконання цієї реакції алкілювання.

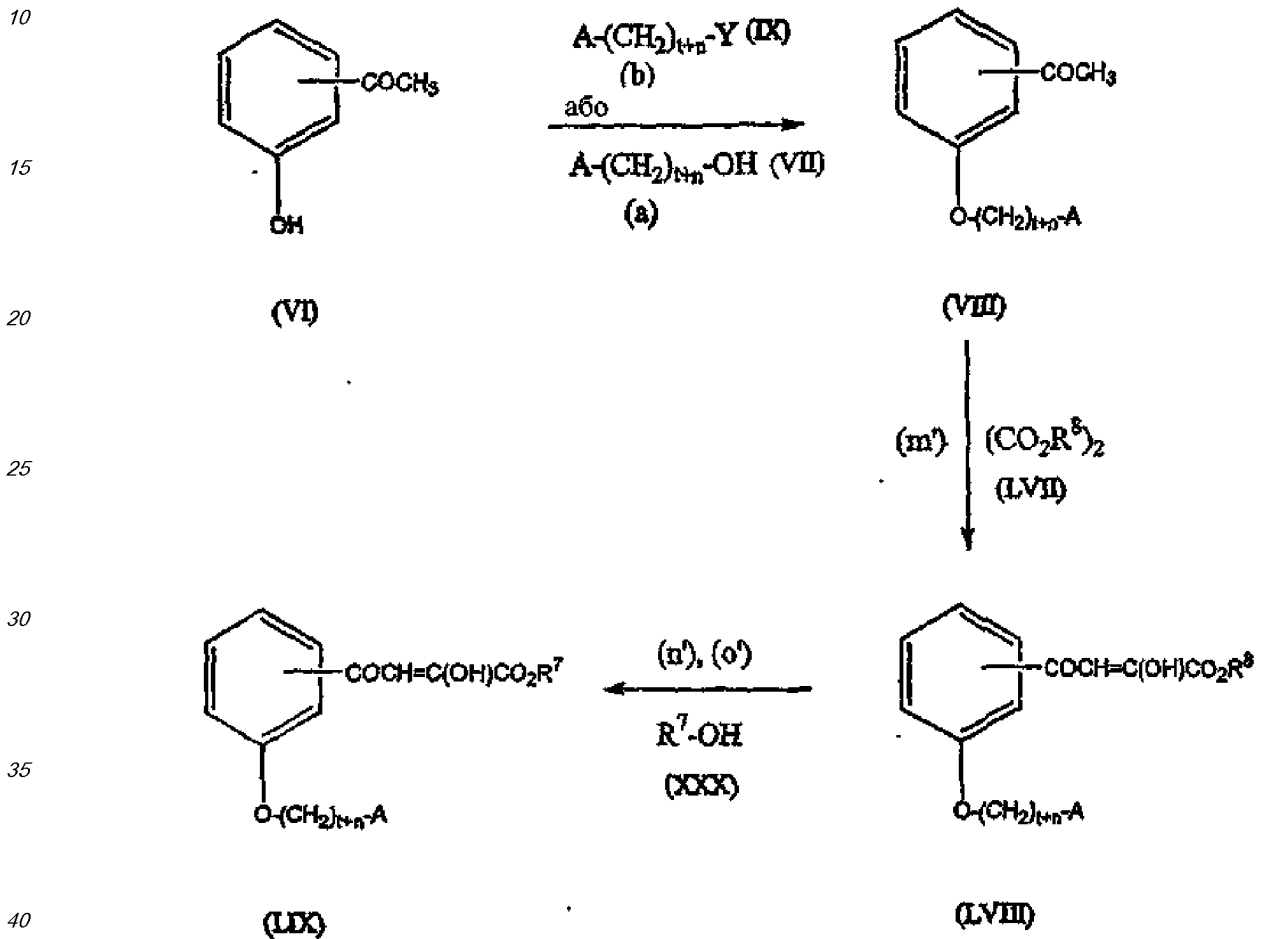
Сполукою формули LVIII є сполука формули V, де R¹ - алкільна група, що містить від 1 атому до 2 атомів вуглецю. Сполуку формули LVIII можна перетворювати в вільну кислоту, тобто сполуку формули V, де R¹ - H, шляхом гідролізу складного ефіру за реакцією стадії (n'). Сполуку формули V, де R¹ - H, можна одержати за допомогою будь-якого звичайного способу гідролізу складного ефіру.

Сполуку формули LVIII можна перетворювати в сполуку формули LIX, де R⁷ - алкільна група, що містить

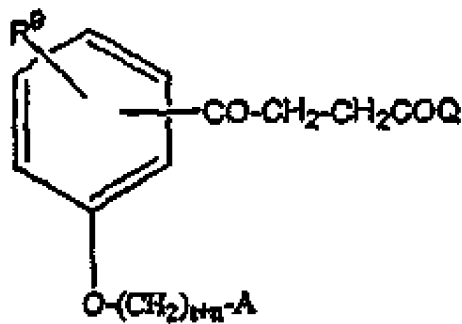
від 1 атому до 7 атомів вуглецю, шляхом естерифікації карбонової кислоти сполукою формули XXX із застосуванням N,N-дициклогексилкарбодііміду як дегідратаційного конденсаційного агента. Для здійснення реакції стадії (о') можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення цієї реакції.

5 Сполукою формули LIX є сполука формули V, де R¹ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю.

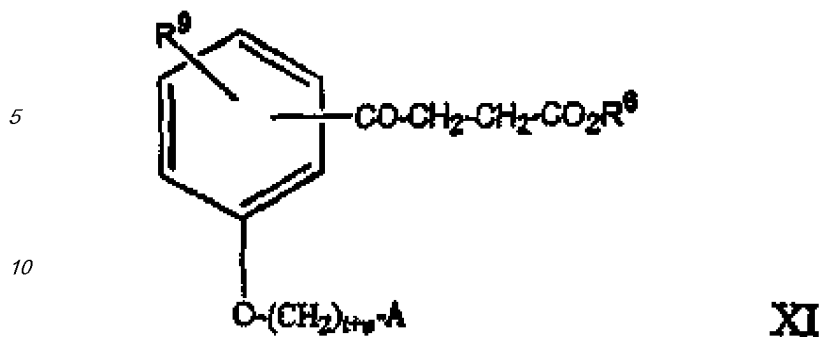
Схема 20



Сполуку формули I', де X- -CH₂CH₂-, R⁹ - водень, галоїд або алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, q та m - 0, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, тобто сполуки формули:



де Q - NR¹⁰R¹¹, де R¹⁰ - водень та R¹¹ - гідроксигрупа, t, n, A та R⁹ відповідають визначенню, наведеному вище, можна одержати зі сполуки формули



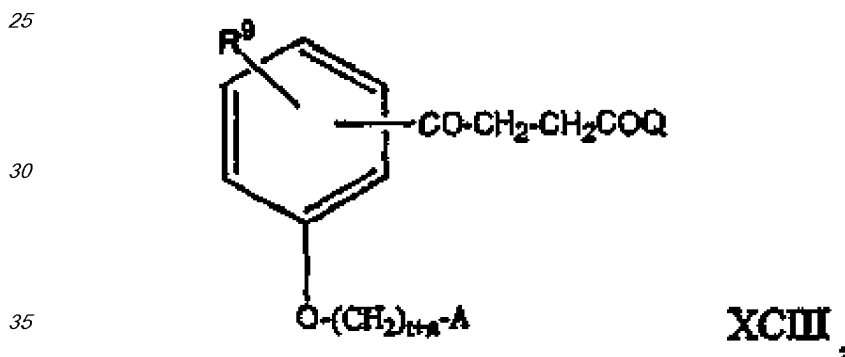
за схемою реакції, що наведена на Схемі 21.

На схемі реакції 21 А, t, R⁹, R⁶ та n відповідають визначенню, наведеному вище.

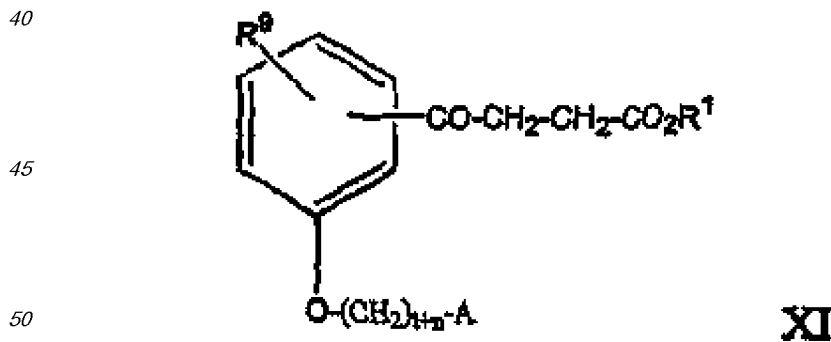
Сполуку формули XI одержують таким саме чином, як описано на схемі реакції на Схемі 1.

Сполуку формули XI можна перетворювати в сполуку формули ХСII за реакцією стадії (s'') шляхом обробки сполуки формули XI розчином гідрохлориду гідроксиламіну в органічному розчиннику, наприклад, етанолі, тетрагідрофурані тощо. Згадану реакцію здійснюють із застосуванням органічної основи, наприклад, гідроксиду калію тощо. Для здійснення цієї реакції можна застосовувати будь-які звичайні умови синтезу гідроксамових кислот.

Сполуку формули I', де X - -CH₂-CH₂-, q та m - 0, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, R⁹ — водень, галоїд або алкоксигрупа, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки формули:



де t, n, А та R⁹ відповідають визначенню, наведеному вище, Q - NR¹⁰R¹¹, де R¹⁰ та R¹¹ - водень, можна одержати зі сполуки формули



за схемою реакції, що наведена на Схемі 21.

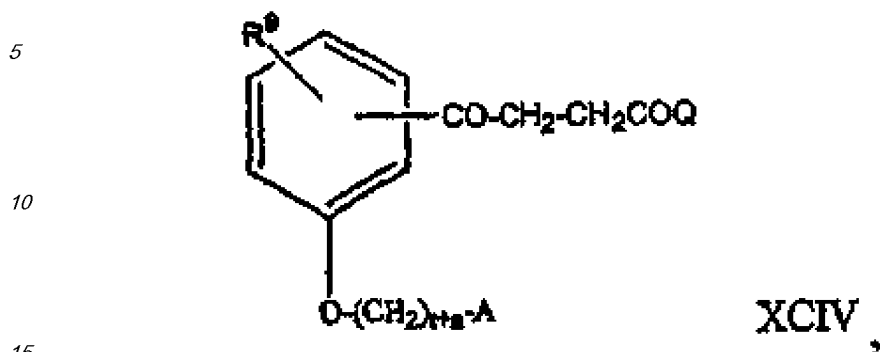
На схемі реакції, наведеній на Схемі 21, А, t, R⁹ та n відповідають визначенню, наведеному вище. R¹ - H, R⁶ - алкіл, що містить від 1 до 7 атомів вуглецю.

Сполуку формули XI одержують таким саме чином, як описано на схемі реакції на Схемі 1. Сполукою формули XI є сполука формули I', де R¹ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю. Сполуку формули XI можна перетворювати в вільну кислоту, тобто сполуку формули I', де R¹ - H, шляхом гідролізу складного ефіру.

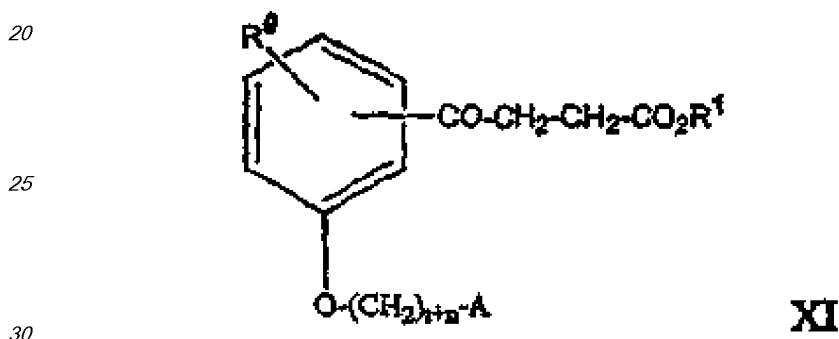
Сполуку формули XI можна перетворювати в сполуку формули ХСIII за реакцією стадії (t'') шляхом попередньої активації, наприклад, гексафторфосфатом бензотриазол-1-ілокситриспіролідинофосфонію або іншим агентом в органічному розчиннику, наприклад, метиленхлориді, N,N-диметилформаміді тощо з подальшим доданням водного розчину гідроксиду амонію або аміаку. Згадану реакцію здійснюють із застосуванням органічної основи, наприклад, триетиламіну, діізопропілетиламіну тощо. Для здійснення реакції стадії (t'') можна застосовувати будь-які звичайні умови синтезу амідів.

Сполуку формули I', де X - -CH₂-CH₂-, q та m - 0, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, R⁹ - водень, галоїд або

алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки формули:



де t, n, A та R⁹ відповідають визначенню, наведеному вище, Q - NR¹⁰R¹¹, де R¹⁰ та R¹¹ незалежно один від одного є воднем або алкілом, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, можна одержати зі сполуки формули



за схемою реакції, що наведена на Схемі 21.

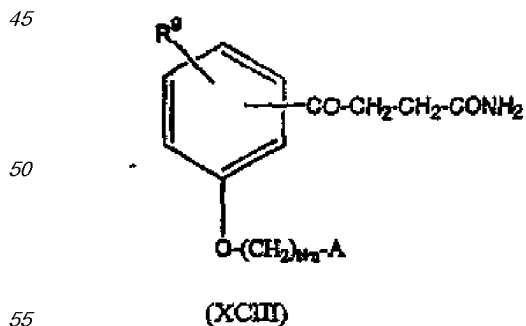
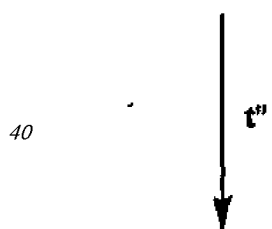
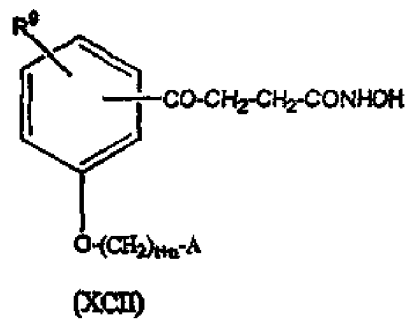
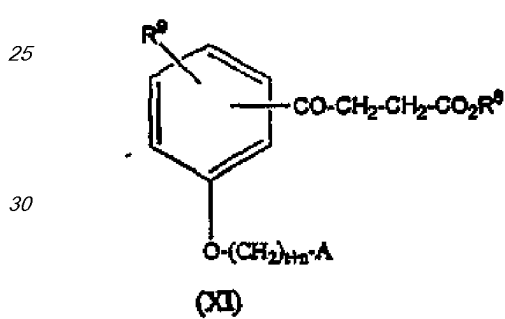
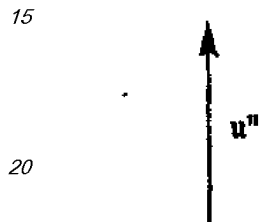
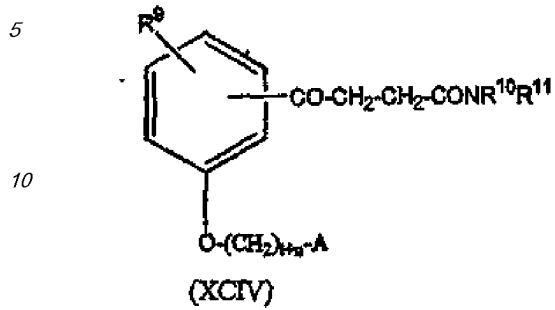
На схемі реакції, наведеній на Схемі 21, A, t, R⁹ та n відповідають визначенню, наведеному вище. R¹ - H, R⁶ - алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю.

35 Сполуку формули XI одержують таким саме чином, як описано на схемі реакції на Схемі 1. Сполукою формули XI є сполука формули I', де R¹ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю. Сполуку формули XI можна перетворювати в вільну кислоту, тобто сполуку формули I', де R¹ - H, шляхом гідролізу складного ефіру.

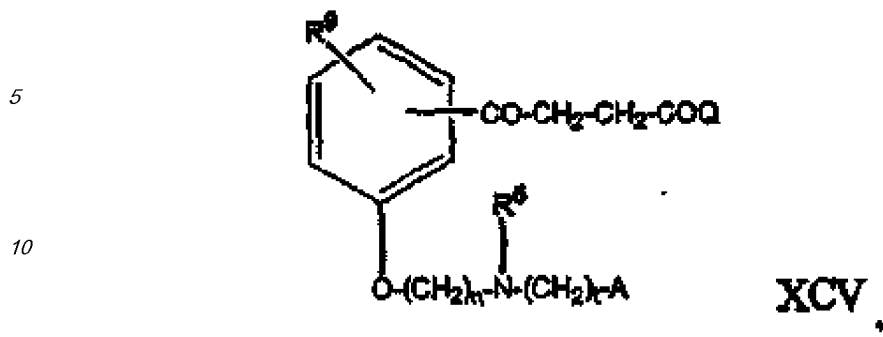
40 Сполуку формули XI можна перетворювати в сполуку формули XCV шляхом проведення реакції з хлорувальним реагентом, наприклад, тіонілхлоридом тощо, з подальшим проведенням реакції галоїдангідриду з відповідним аміном. Для здійснення реакції стадії (u'') можна застосовувати будь-який звичайний спосіб конденсації аміну з галоїдангідридом або конденсації відповідного аміну зі сполукою формули XI із застосуванням 1,3-дициклогексилкарбодііміду як конденсаційного агента.

45 Для здійснення реакції стадії (u'') можна застосовувати будь-який звичайний спосіб конденсації аміну з кислотою.

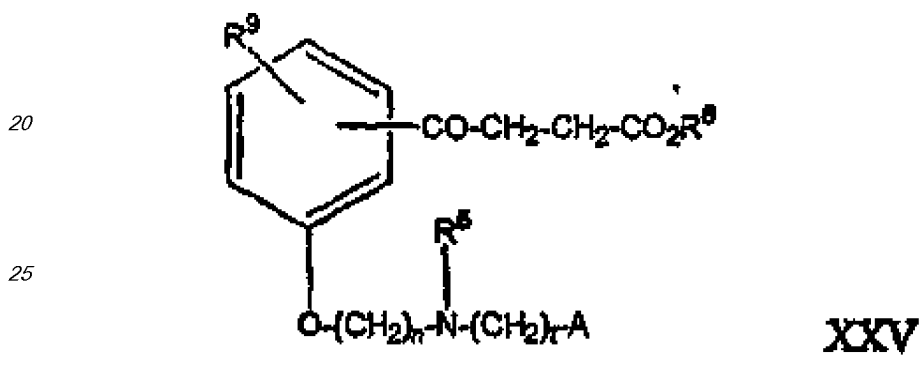
Схема 21



Сполуку формули I', де X - -CH₂-CH₂-, q - 1, R⁵ - алкільна група, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, R⁹ - водень, галоїд або алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, m - 0, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, тобто сполуки формули:



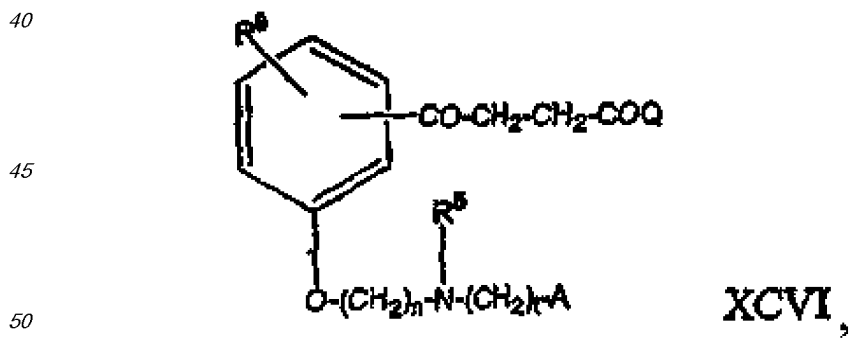
15 де Q - NR¹⁰R¹¹, де R¹⁰ - водень та R¹¹ - гідроксигрупа, A, t, n та R⁹ відповідають визначенню, наведеному вище, можна одержати зі сполуки формули



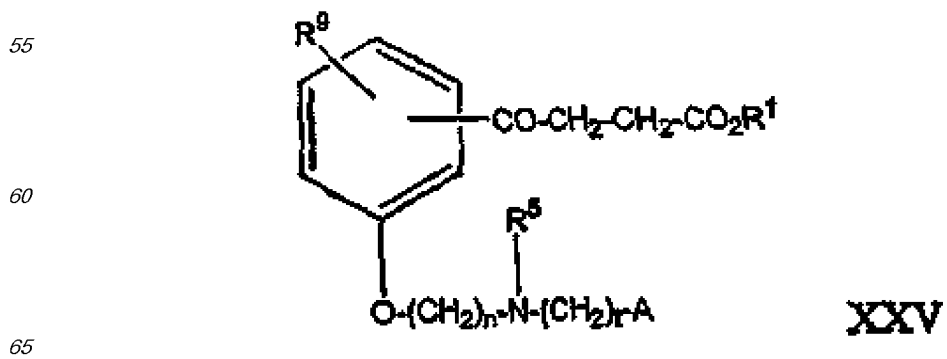
30 за схемою реакції, що наведена на Схемі 22.
 На схемі реакції 22, q, A, t, R⁵, R⁹ та n відповідають визначенню, наведеному вище. R⁶ - алкіл, що містить від 1 до 7 атомів вуглецю.

35 Сполуку формули XXV одержують таким саме чином, як описано на схемі реакції, наведеній на Схемі 4.
 Сполуку формули XXV можна перетворювати в сполуку формули XCV за реакцією стадії (V) таким саме чином, як описано у реакції стадії (s'') Схеми 21.

Сполуку формули I', де X - -CH₂-CH₂-, q - 1, R⁵ - алкільна група, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, R⁹ - водень, галоїд або алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, m - 0, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, R¹ - H, тобто сполуки формули:



де q, t, n, A, R⁵ та R⁹ відповідають визначенню, наведеному вище, Q - NR¹⁰R¹¹, де R¹⁰ та R¹¹ - водень, можна одержати зі сполуки формули



U A 8 2 8 3 1 C 2

U A 8 2 8 3 1 C 2

за схемою реакції, що наведена на Схемі 22.

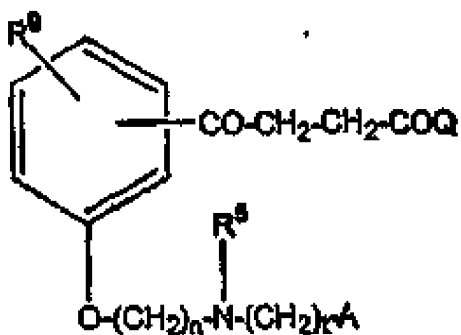
На схемі реакції, наведеній на Схемі 22, q, A, t, R⁵, R⁹ та n відповідають визначенню, наведеному вище. R¹ - H та R⁶ - алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю.

5 Сполуку формули XXV одержують таким саме чином, як описано на схемі реакції, наведеній на Схемі 4. Сполукою формули XXV є сполука формули I', де R¹ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю. Сполуку формули XXV можна перетворювати в вільну кислоту, тобто сполуку формули I', де R¹ - H, шляхом гідролізу складного ефіру.

10 Сполуку формули XXV можна перетворювати в сполуку формули XCVI за реакцією стадії (w'') таким саме чином, як описано на стадії (t'') схеми реакції 21.

Сполуку формули I', де X - -CH₂-CH₂-, q - 1, R⁵ - алкільна група, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, R⁹ - водень, галоїд або алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, m - 0, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, тобто сполуки формули:

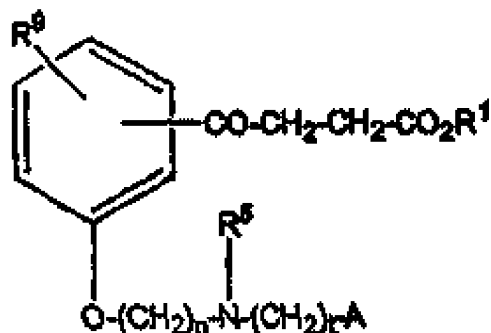
15



25 XCVII ,

де q, t, n, A, R⁵ та R⁹ відповідають визначенню, наведеному вище, Q - NR¹⁰R¹¹, де R¹⁰ та R¹¹ незалежно один від одного є водень або алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, можна одержати зі сполуки формули

30



40 XXV

за схемою реакції, що наведена на Схемі 22.

На схемі реакції 22 q, A, t, R⁵, R⁹ та n відповідають визначенню, наведеному вище. R⁶ - алкіл, що містить від 1 до 7 атомів вуглецю. R¹ - H.

45

Сполуку формули XXV одержують таким саме чином, як описано на схемі реакції, наведеній на Схемі 4. Сполукою формули XXV є сполука формули I', де R¹ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю. Сполуку формули XXV можна перетворювати в вільну кислоту, тобто сполуку формули I', де R¹ - H, шляхом гідролізу складного ефіру.

50

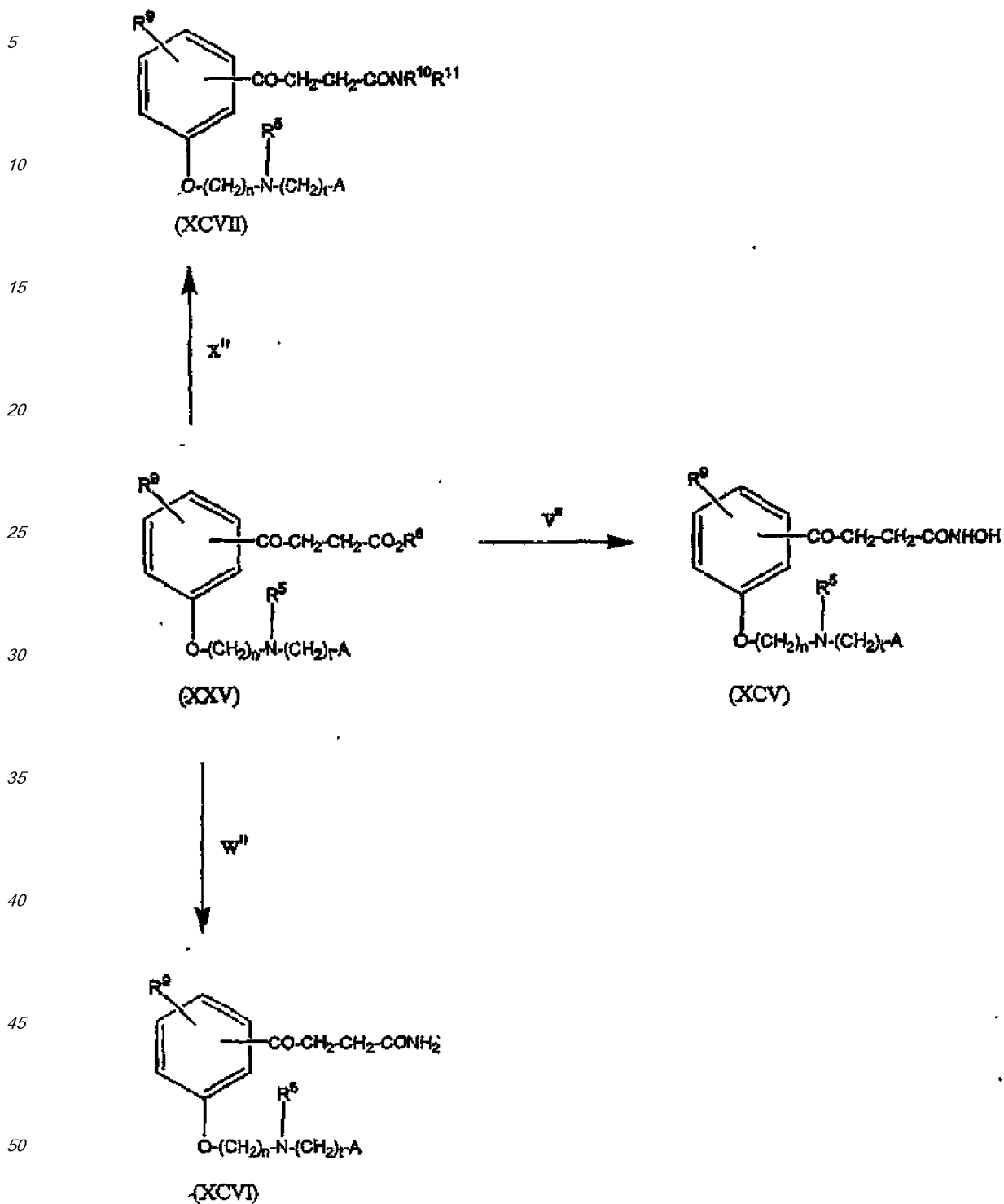
Сполуку формули XXV можна перетворювати в сполуку формули XCVII за реакцією стадії (x'') таким саме чином, як описано на стадії (u'') схеми реакції 21.

55

60

65

Схема 22

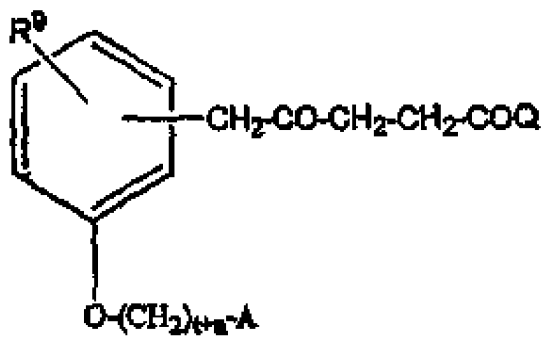


55 Сполуку формули I', де X - -CH₂-CH₂-, q - 1, R⁹ - водень, галоїд або алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, m - 1, q - 0, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, тобто сполуки формули:

60

65

5

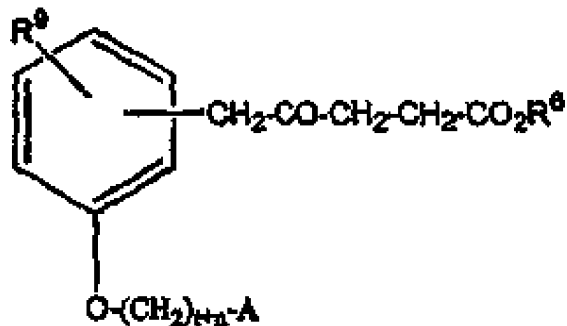


XCVIII,

15

де Q - NR¹⁰R¹¹, де R¹⁰ - водень, R¹¹ - гідроксигрупа, t, n, A та R⁹ відповідають визначенню, наведеному вище, можна одержати зі сполуки формули

20



LXXXV

30

за схемою реакції, що наведена на Схемі 23.

На схемі реакції 23 A, t, R⁹ та n відповідають визначенню, наведеному вище. R⁶ - алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю.

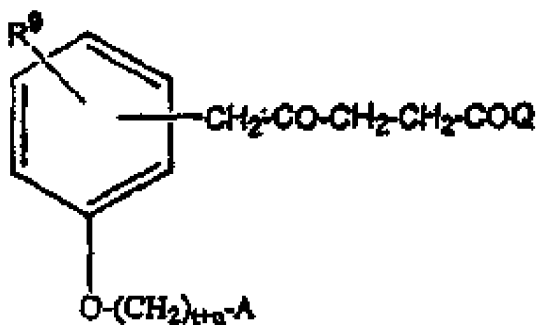
Сполуку формули LXXXV одержують таким саме чином, як описано на схемі реакції, наведеної на Схемі 11.

35

Сполуку формули LXXXV можна перетворювати в сполуку формули XCVIII за реакцією стадії (y'') таким саме чином, як описано у реакції стадії (s'') Схеми 21.

Сполуку формули I', де X - -CH₂-CH₂-, R⁹ - водень, галоїд або алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, m - 1, q - 0, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, тобто сполуки формули:

40

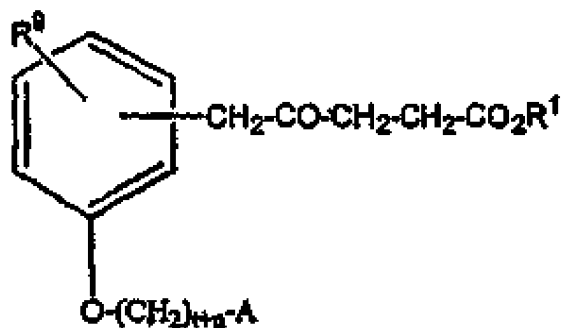


XCIX,

50

де t, n, A та R⁹ відповідають визначенню, наведеному вище, Q - NR¹⁰R¹¹, де R¹⁰ та R¹¹ - водень, можна одержати зі сполуки формули

55



LXXXV

65

за схемою реакції, що наведена на Схемі 23.

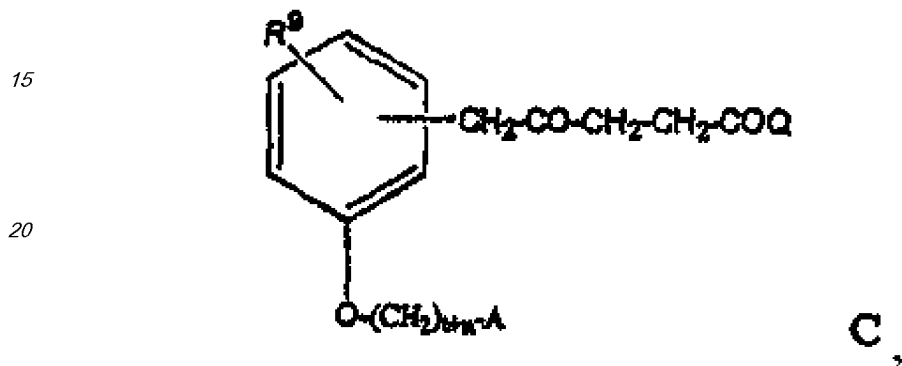
На схемі реакції, наведеній на Схемі 23, А, t, R⁵, R⁹ та n відповідають визначенню, наведеному вище. R¹ - Н. R⁶ - алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю.

Сполуку формули LXXXV одержують таким самим чином, як описано на схемі реакції, наведеній на Схемі 11.

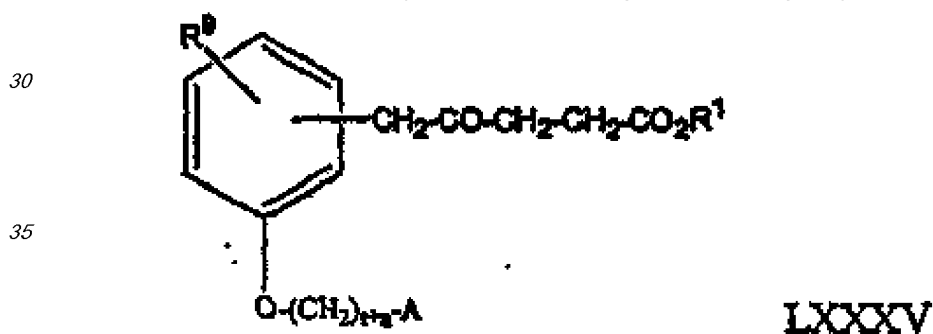
5 Сполукою формули LXXXV є сполука формули I', де R¹ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю. Сполуку формули LXXXV можна перетворювати в вільну кислоту, тобто сполуку формули I', де R¹ - Н, шляхом гідролізу складного ефіру.

Сполуку формули LXXXV можна перетворювати в сполуку формули XCIX за реакцією стадії (z'') таким саме чином, як описано на стадії (t'') схеми реакції 21.

10 Сполуку формули I', де X- -CH₂-CH₂-, R⁹ - водень, галоїд або алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, m - 1, q - 0, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, тобто сполуки формули:



де t, n, A та R⁹ відповідають визначенню, наведеному вище, Q - NR¹⁰R¹¹, де R¹⁰ та R¹¹ незалежно один від одного є воднем або алкілом, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, можна одержати зі сполуки формули



40 за схемою реакції, що наведена на Схемі 23.

На схемі реакції 23 А, t, R⁹ та n відповідають визначенню, наведеному вище. R¹ - Н. R⁶ - алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю.

Сполуку формули LXXXV одержують таким самим чином, як описано на схемі реакції, наведеній на Схемі 11.

45 Сполукою формули LXXXV є сполука формули I', де R¹ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю. Сполуку формули LXXXV можна перетворювати в вільну кислоту, тобто сполуку формули I', де R¹ - Н, шляхом гідролізу складного ефіру.

Сполуку формули LXXXV можна перетворювати в сполуку формули С за реакцією стадії (a'') таким саме чином, як описано на стадії (u'') схеми реакції 21.

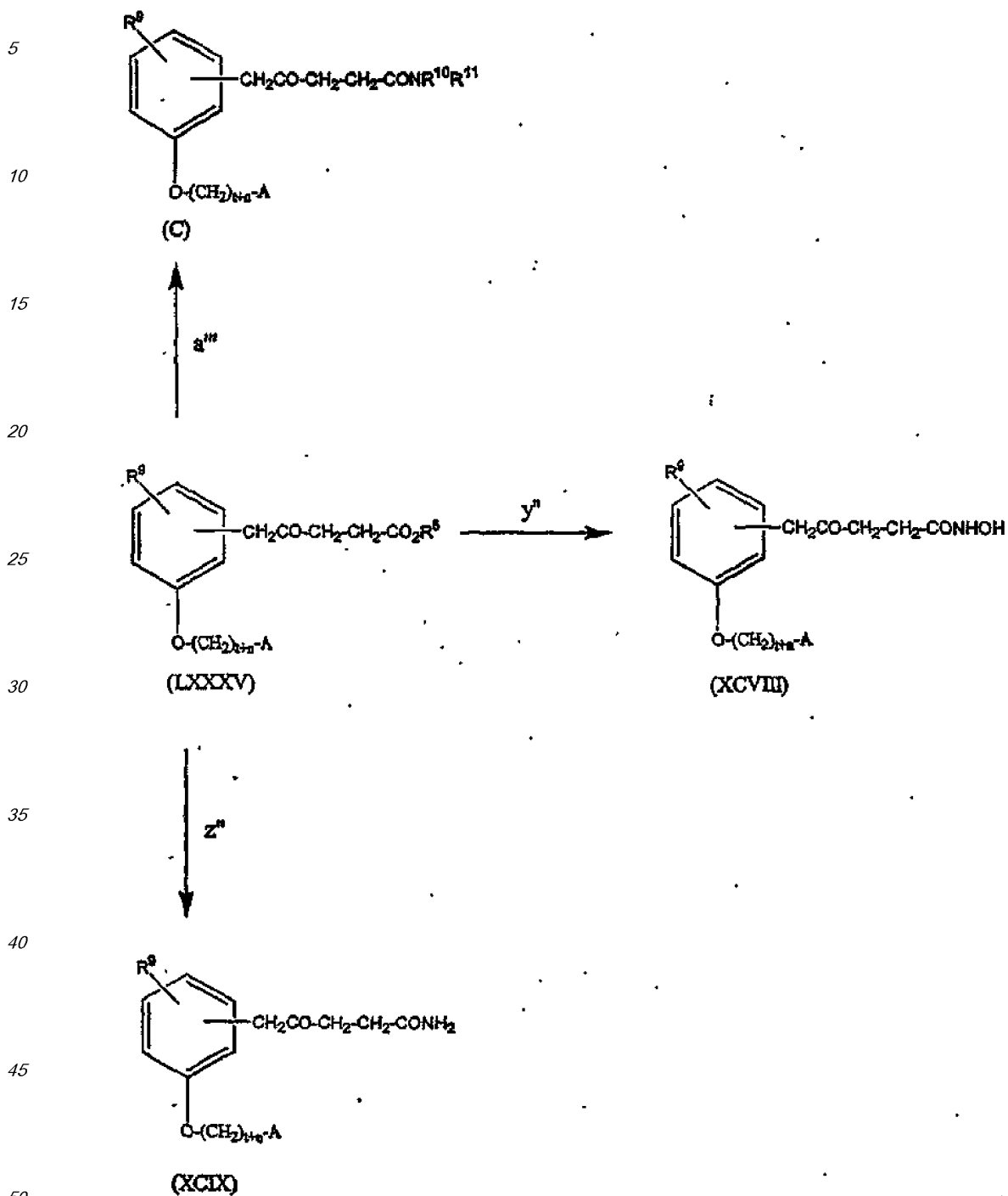
50

55

60

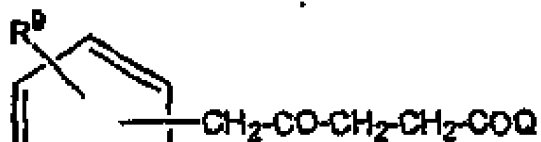
65

Схема 23

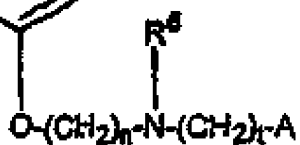


Сполуку формули I', де X- -CH₂-CH₂-, R⁹ - водень, галоїд або алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, q - 1, R⁵ - алкільна група, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, m - 1, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, тобто сполуки формули:

5



10

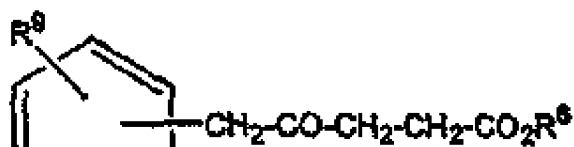


CII,

15

де Q - NR¹⁰R¹¹, де R¹⁰ - водень, R¹¹ - гідроксигрупа, t, n, A, R⁵ та R⁹ відповідають визначенню, наведеному вище, можна одержати зі сполуки формули

20



25



XC

30

за схемою реакції, що наведена на Схемі 24.

На схемі реакції 24 q, A, t, n, R⁵, R⁹ та R⁶ відповідають визначенню, наведеному вище.

35

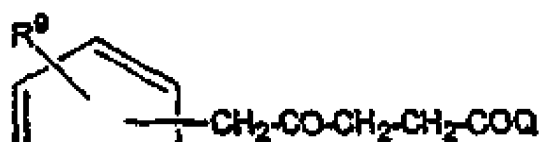
Сполуку формули XC одержують таким саме чином, як описано на схемі реакції, наведеній на Схемі 13.

Сполуку формули XC можна перетворювати в сполуку формули CII за реакцією стадії (b''') таким саме чином, як описано у реакції стадії (s'') Схеми 21.

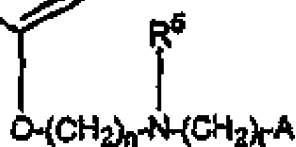
40

Сполуку формули I', де X - -CH₂-CH₂-, R⁹ - водень, галоїд або алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, q - 1, R⁵ - алкільна група, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, m - 1, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, тобто сполуки формули:

45



50



CIII,

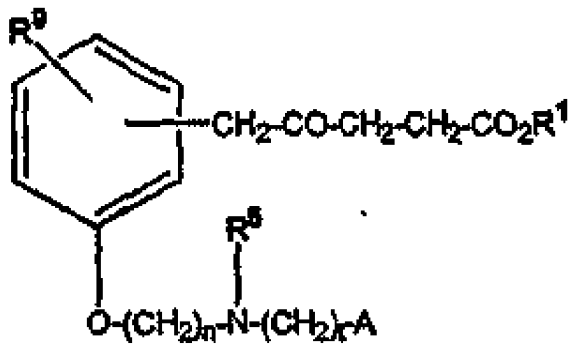
55

де q, t, n, A, R⁵ та R⁹ відповідають визначенню, наведеному вище, Q - NR¹⁰R¹¹, де R¹⁰ та R¹¹ - водень, можна одержати зі сполуки формули

60

65

5



XC

15

за схемою реакції, що наведена на Схемі 24.

На схемі реакції, наведеній на Схемі 24, q, A, t, R⁵, R⁹ та n відповідають визначенню, наведеному вище. R¹ - H. R⁶ - алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю.

Сполуку формули XC одержують таким саме чином, як описано на схемі реакції, наведеній на Схемі 13. Сполукою формули XC є сполука формули I', де R¹ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю. Сполуку формули XC можна перетворювати в вільну кислоту, тобто сполуку формули I', де R¹ - H, шляхом гідролізу складного ефіру.

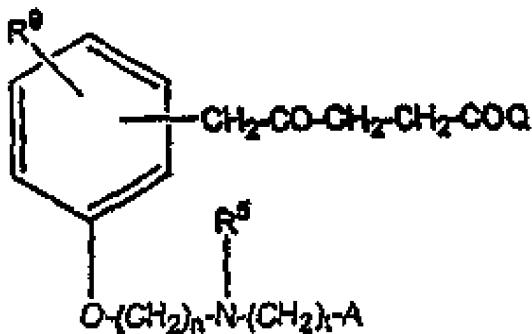
20

Сполуку формули XC можна перетворювати в сполуку формули CIII за реакцією стадії (с''') таким саме чином, як описано на стадії (t'') схеми реакції 21.

25

Сполуку формули I', де X - -CH₂-CH₂-, R⁹ - водень, галоїд або алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, q - 1, R⁵ - алкільна група, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, m - 1, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, тобто сполуки формули:

30

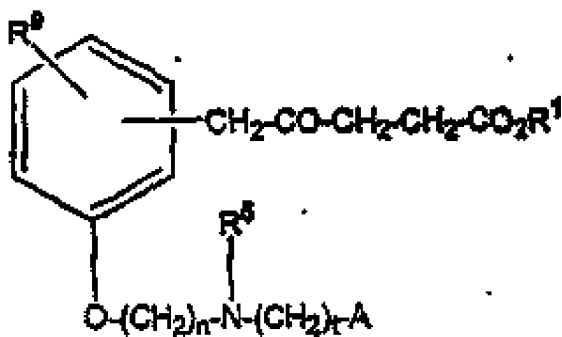


CIV,

40

де q, t, n, A, R⁵ та R⁹ відповідають визначенню, наведеному вище, Q - NR¹⁰R¹¹, де R¹⁰ та R¹¹ незалежно один від одного є воднем або алкілом, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, можна одержати зі сполуки формули

45



XC

50

55

за схемою реакції, що наведена на Схемі 24.

На схемі реакції 24 q, A, t, R⁵, R⁹ та n відповідають визначенню, наведеному вище. R¹ - H. R⁶ - алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю.

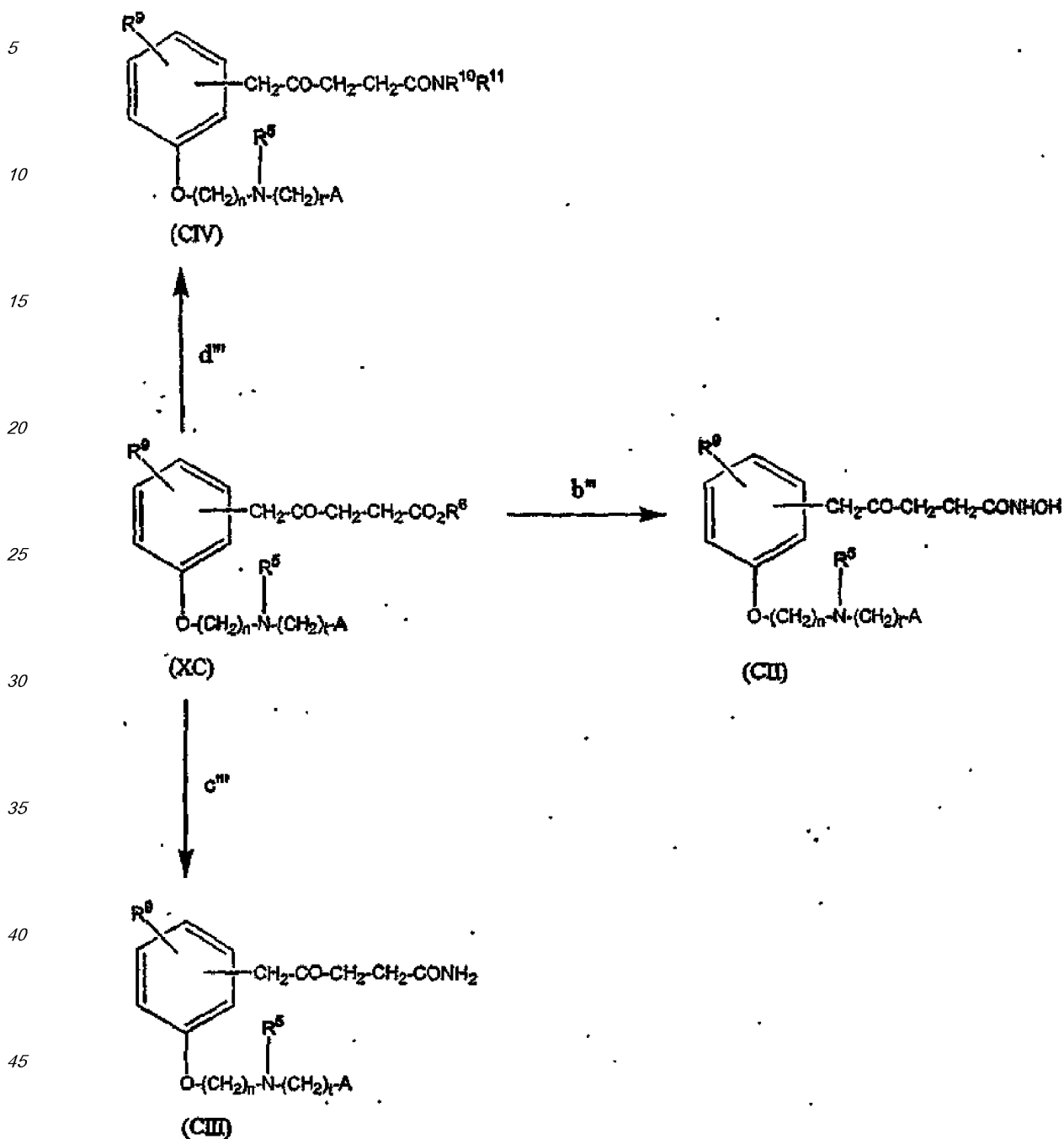
60

Сполуку формули XC одержують таким саме чином, як описано на схемі реакції, наведеній на Схемі 13. Сполукою формули XC є сполука формули I', де R¹ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю. Сполуку формули XC можна перетворювати в вільну кислоту, тобто сполуку формули I', де R¹ - H, шляхом гідролізу складного ефіру

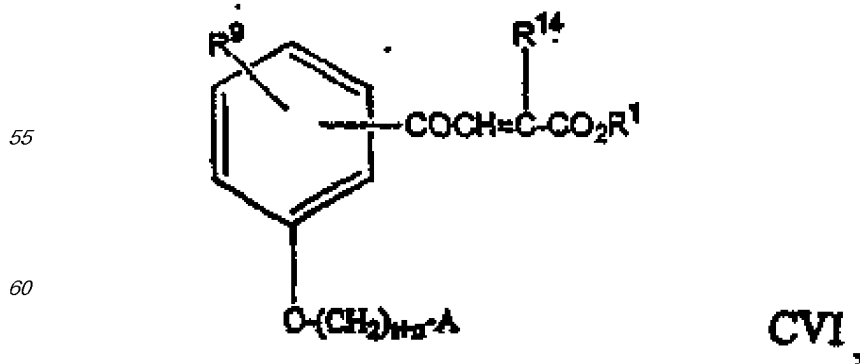
Сполуку формули XC можна перетворювати в сполуку формули CIV за реакцією стадії (d''') таким саме чином, як описано на стадії (u'') схеми реакції 21.

65

Схема 24

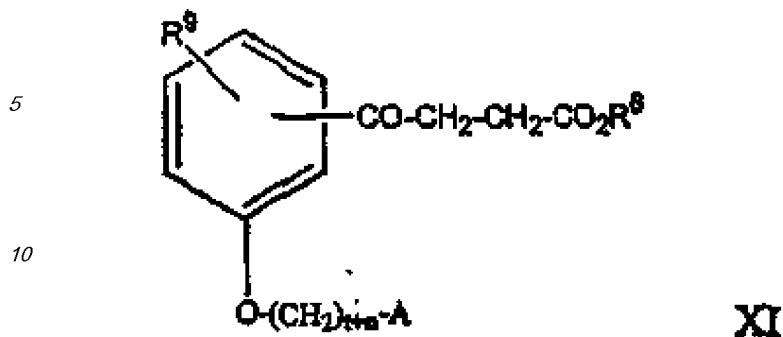


Сполуку формули V, де $n - 1$ або 2 , $t - 0$, R^1 , R^9 та $R^{14} - H$, тобто сполуки формули:



де t, n, A, R^9, R^{14} та R^1 відповідають визначенню, наведеному вище, можна одержати зі сполуки формули

65



15 за схемою реакції, що наведена на Схемі 25.

На схемі реакції, наведеній на Схемі 25, А, t та n відповідають визначенню, наведеному вище. R⁶ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю.

Сполуку формули XI одержують таким саме чином, як описано на схемі реакції, наведеній на Схемі 1.

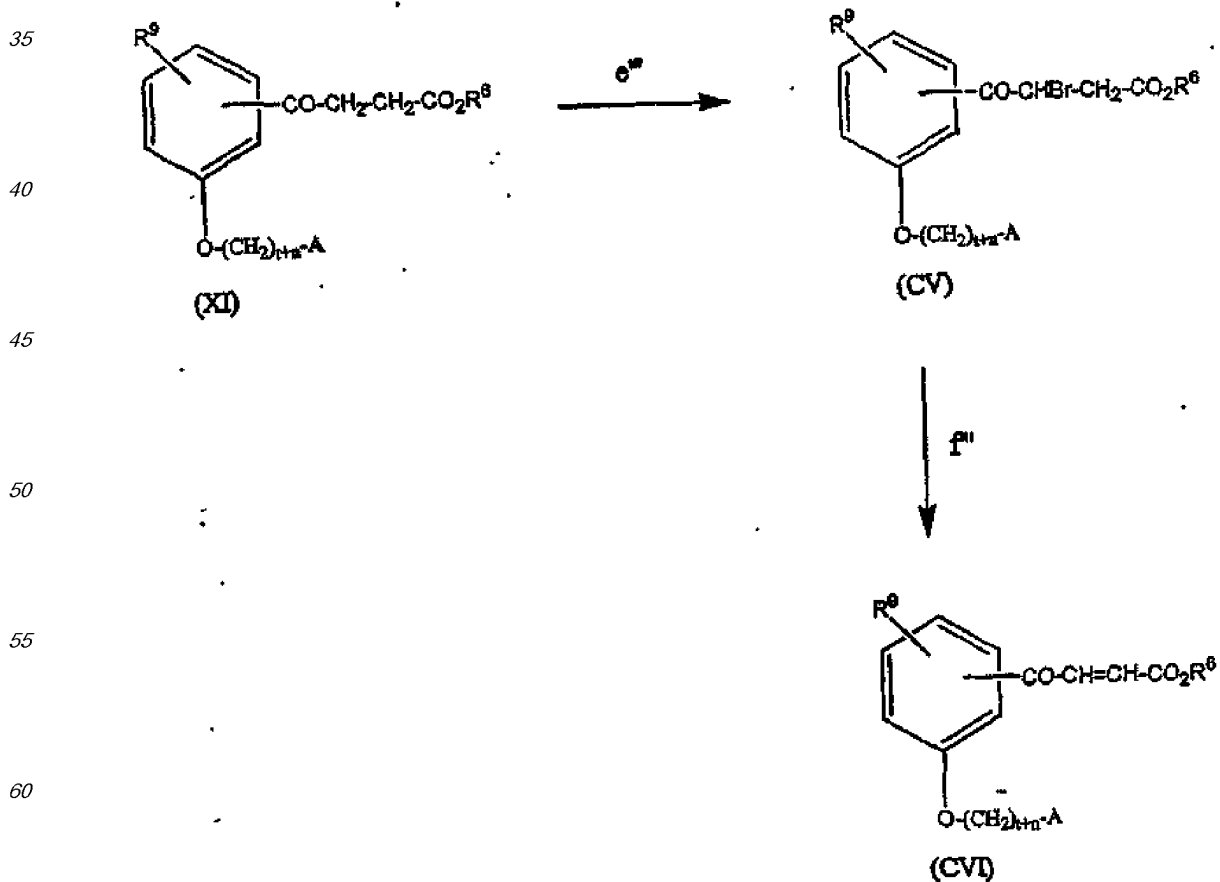
20 Сполуку формули XI можна перетворювати в сполуку формули CV за реакцією стадії (e''') шляхом обробки сполуки формули XI розчином бромоводню тощо в органічному розчиннику, наприклад, діетиловому ефірі, чотирихлористому вуглеці, де органічним розчинником, якому віддається перевага, є діетиловий ефір.

Щодо температури проходження реакції, можна застосовувати температуру в межах від температури охолодження льодом до кімнатної температури, при цьому перевага віддається охолодженню льодом.

25 Сполуку формули CV можна перетворювати в сполуку формули CVI за реакцією стадії (f''') шляхом дегідробромовання. Згадану реакцію здійснюють із застосуванням звичайної основи, де основою, якій віддається перевага, є триетиламін тощо, у органічному розчиннику, наприклад, чотирихлористому вуглеці тощо. Для здійснення реакції стадії (f''') можна застосовувати будь-які звичайні умови для здійснення дегідробромовання.

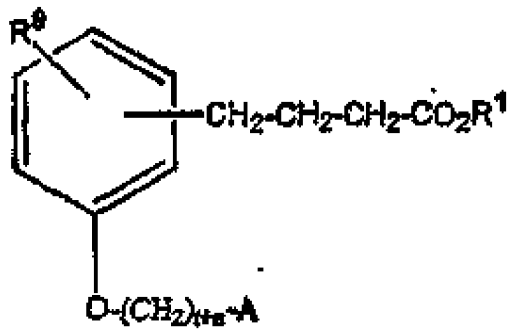
30 Сполукою формули CVI є сполука формули V, де R¹ - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю. Сполуку формули CVI можна перетворювати в вільну кислоту, тобто сполуку формули V, де R¹ - H, шляхом гідролізу складного ефіру. Сполуку формули V, де R¹ - H, можна одержати за допомогою будь-якого звичайного способу гідролізу складного ефіру.

Схема 25



65 Сполуку формули CXVI, де X - -CH₂-CH₂-, t - 0 або 1 та n - 1 або 2, R¹ та R⁹ - H, тобто сполуки формули:

5



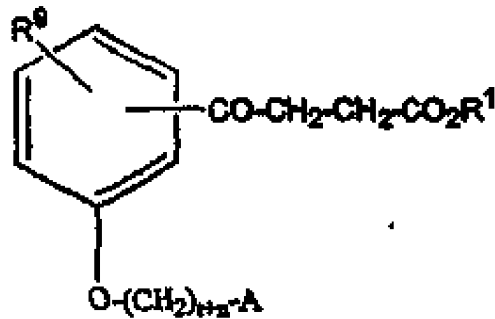
CVII,

10

15

де t , n , A та R^9 відповідають визначенню, наведеному вище, R^1 - H, можна одержати зі сполуки формули

20



XI

25

за схемою реакції, що наведена на Схемі 26.

30

На схемі реакції 26 A , t , n та R^9 та n відповідають визначенню, наведеному вище. R^1 - H. R^6 - алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю.

Сполуку формули XI одержують таким саме чином, як описано на схемі реакції, наведеній на Схемі 1. Сполукою формули XI є сполука формули I', де R^1 - алкільна група, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю. Сполуку формули XI можна перетворювати в вільну кислоту, тобто сполуку формули I', де R^1 - H, шляхом гідролізу складного ефіру. Сполуку формули I', де R^1 - H, можна одержати за допомогою будь-якого звичайного способу гідролізу складного ефіру.

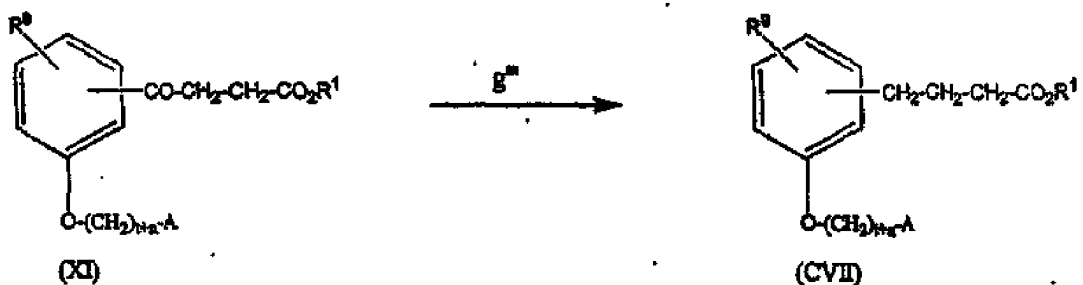
35

Сполуку формули XI перетворюють у сполуку формули CVII за реакцією стадії (g''') (реакція відновлення Вольфа-Кіжнера) шляхом обробки сполуки формули XI гідратом гідразину та гідроксидом калію в органічному розчиннику, наприклад, в етиленгліколі тощо. Для здійснення реакції стадії (g''') можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення реакції відновлення Вольфа-Кіжнера.

40

Схема 26

45



50

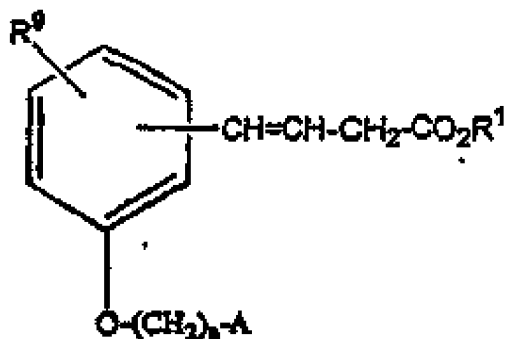
Сполуку формули XCI, n - 1 або 2, R^9 - H та R^1 - водень або алкільна група, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки формули:

55

60

65

5



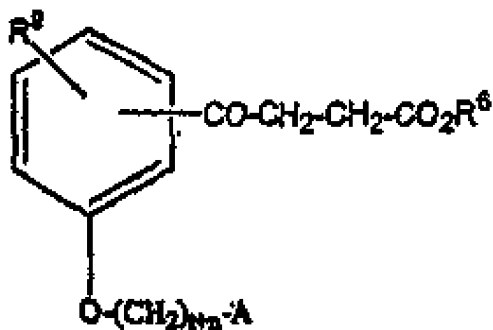
10

CX,

15

де n, A, R⁹ та R¹ відповідають визначенню, наведеному вище, можна одержати зі сполуки формули

20



25

XI

30

за схемою реакції, що наведена на Схемі 27.

На схемі реакції, наведеній на Схемі 27, R⁹ - атом водню, t - 0, R⁶ - алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, A та n відповідають визначенню, наведеному вище.

Сполуку формули XI одержують таким саме чином, як описано на схемі реакції, наведеній на Схемі 1.

35

Сполуку формули XI можна перетворювати в сполуку формули CVIII за реакцією стадії (h'') шляхом селективного відновлення кетогрупи до гідроксилу. Цю реакцію здійснюють із застосуванням звичайних відновників, наприклад, боргідриду натрію в етанолі, біс-3-метил-2-бутилборану у тетрагідрофурані тощо. Для здійснення реакції стадії (h'') можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення таких реакцій селективного відновлення.

40

Сполуку формули CVIII можна перетворювати в сполуку формули CIX за реакцією стадії (i''') шляхом бромовання сполуки формули CVIII бромувальними реагентами, наприклад, розчином триброміду фосфору у тетрагідрофурані або діоксані, розчином броміду водню в оцтовій кислоті або діоксані, чотирибромистим вуглецем та біс-(1,2-дифенілфосфін)етаном тощо. Для здійснення реакції стадії (i''') можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення таких реакцій бромовання.

45

Сполуку формули CIX можна перетворювати в сполуку формули CX за реакцією стадії (j''') шляхом дегідробромовання. Згадану реакцію здійснюють із застосуванням звичайної основи, де основою, якій віддається перевага, є розчин триетиламіну тощо в органічному розчиннику, наприклад, чотирхлористому вуглеці тощо. Для здійснення реакції стадії (j''') можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення таких реакцій дегідробромовання.

50

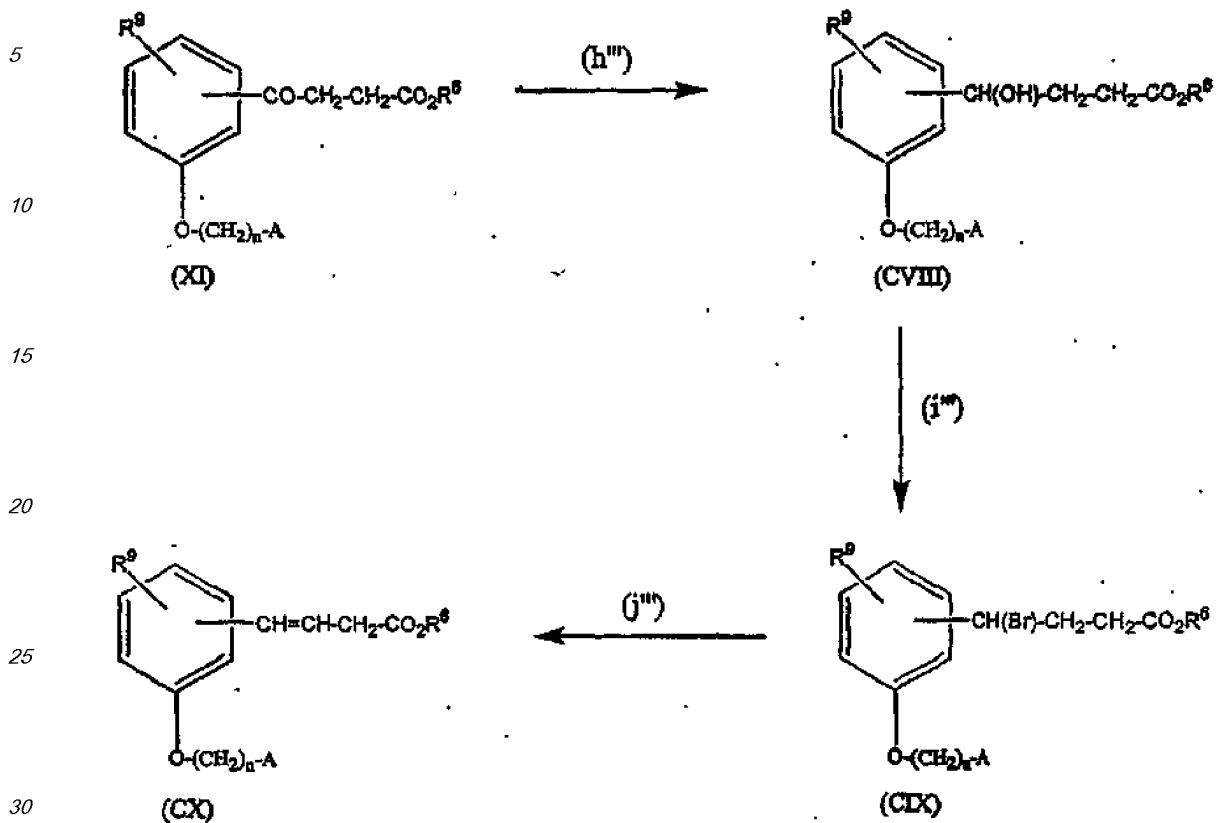
Сполукою формули CX є сполука формули XCl, де R¹ - алкільна група, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю. Сполука формули CX можна перетворювати в вільну кислоту, тобто сполуку формули XCl, де R¹ - H, шляхом гідролізу складного ефіру. Сполуку формули XCl, де R¹ - H, можна одержати за допомогою будь-якого звичайного способу гідролізу складного ефіру.

55

60

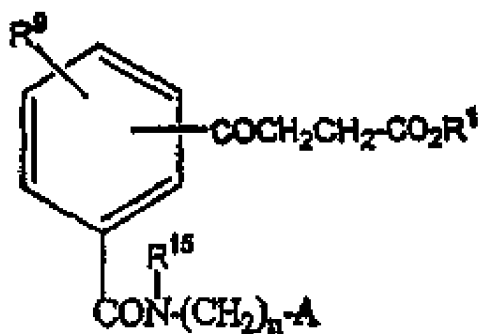
65

Схема 27



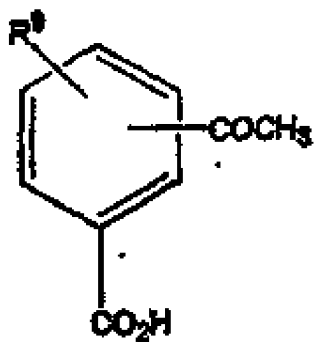
35

Сполуку формули CXVII, де X - $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ та n - 0 або 2, R^{15} - водень або нижча алкільна група, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, R^9 - гідроксигрупа, водень, алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, атом галоїду, R^1 - водень або алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки формули:



50

де n, A, R^9 та R^{15} відповідають визначенню, наведеному вище, можна одержати шляхом реагування сполуки формули



зі сполукою формули

5



CXII

10 за схемою реакції, що наведена на Схемі 28.

На схемі реакції, що наведена на Схемі 28, А, n, R⁹, R¹⁵ відповідають визначенню, наведеному вище, R⁶ - алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю.

15 Сполуку формули CXI можна перетворювати в сполуку формули CXIII за реакцією стадії (к'') шляхом обробки сполуки формули CXI конденсаційним агентом, наприклад, розчином діетилціанофосфату, 1-етил-3-(3'-диметиламінопропіл)карбодііміду тощо, в органічному розчиннику, наприклад, метиленхлориді, N,N-диметилформаміді, з подальшим доданням сполуки формули CXII.

Температура проходження реакції може бути у межах від 0°C до кімнатної температури.

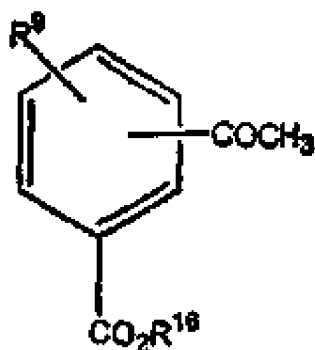
20 Сполуку формули CXIII можна перетворювати в сполуку формули CXIV за реакцією стадії (l''') шляхом алкілування сполуки формули CXIII сполукою формули X. Цю реакцію здійснюють таким саме чином, як описано у реакції стадії (с) схеми реакції 1.

Сполукою формули CXIV є сполука формули CXVII, де R⁹ - алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, атом галоїду. Групу R⁹ можна перетворювати в гідроксигрупу шляхом деметилування із застосуванням, наприклад, розчину триброміду бору у метиленхлориді тощо. Для здійснення згаданої реакції можна застосовувати будь-які звичайні умови здійснення таких реакцій деметилування.

25 Сполукою формули CXIV є сполука формули CXVII, де R¹ - алкільна група, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю. Сполуку формули CXIV можна перетворювати в вільну кислоту, тобто сполуку формули CXVII, де R¹ - H, шляхом гідролізу складного ефіру. Сполуку формули CXVII, де R¹ - H, можна одержати за допомогою будь-якого звичайного способу гідролізу складного ефіру.

30 Сполуку загальної формули CXI можна одержати шляхом етерифікації сполуки формули CI із застосуванням алкілгалоїдів з подальшим гідролізом складного ефіру.

35



40

CI,

45

де R¹⁶ - нижча алкільна група, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю. R⁹ - гідроксигрупа.

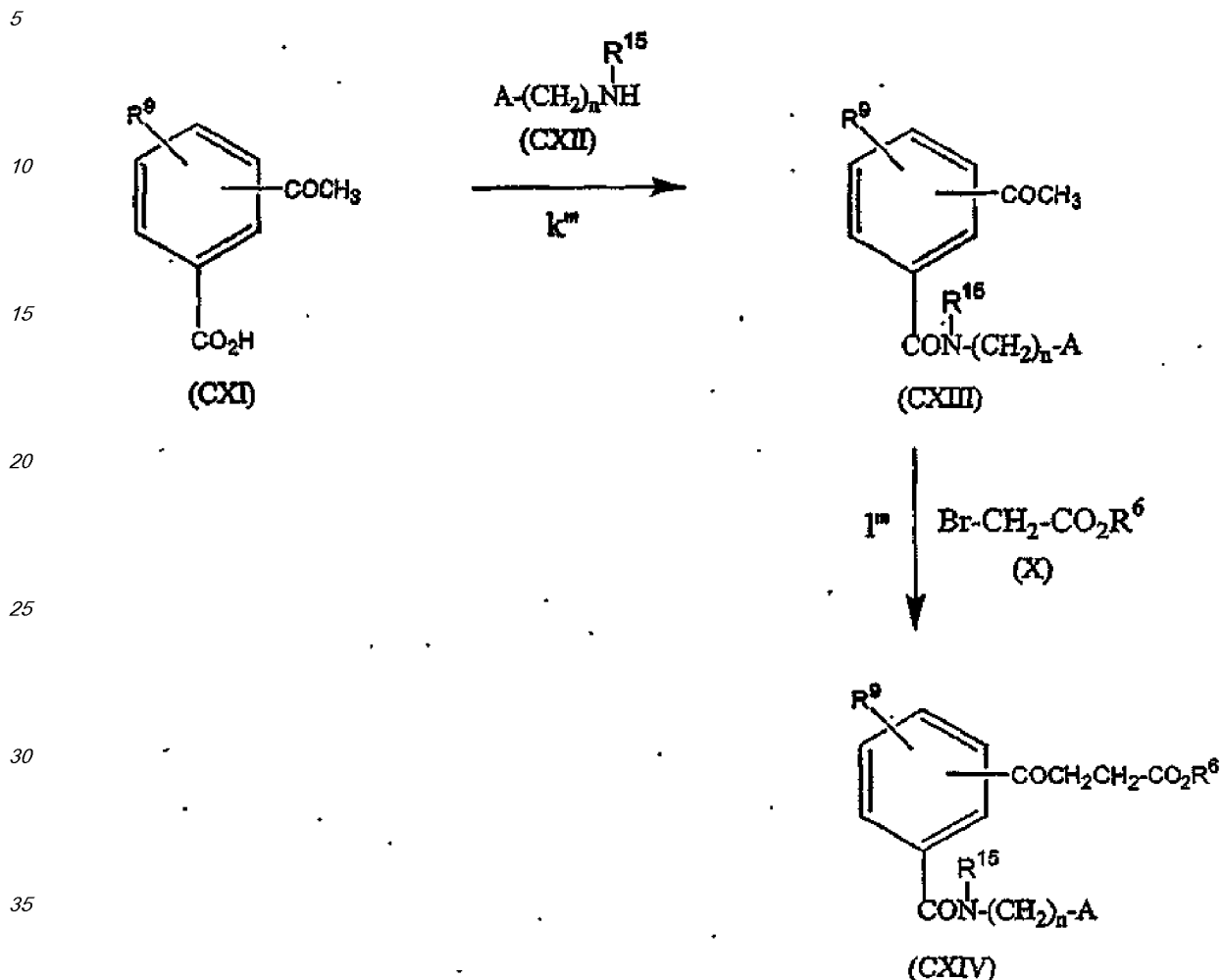
50 Реакцію між сполукою формули CI та галоїдалкілом можна проводити в органічному розчиннику, наприклад, N,N-диметилформаміді тощо, із застосуванням основи, наприклад, карбонату калію, карбонату цезію тощо. Для проведення згаданої реакції можна застосовувати будь-які звичайні умови здійснення таких реакцій алкілування. Гідроліз складного ефіру можна здійснювати в кислотних умовах, наприклад, у хлористоводневій кислоті або у хлористоводневій кислоті, змішаній з органічним розчинником, наприклад, етанолом, або із застосуванням оцтової кислоти тощо. Згадану реакцію можна здійснювати у межах температур від кімнатної температури до температури кипіння органічного розчинника. Для здійснення згаданої реакції можна застосовувати будь-які звичайні умови кислотного гідролізу складного ефіру. Крім того, у разі потреби, гідроліз складного ефіру можна здійснювати із застосуванням основних умов, наприклад, у водному розчині гідроксиду натрію або змішаному розчині гідроксиду натрію у органічному розчиннику, наприклад, етанолі тощо. Для здійснення згаданої реакції можна застосовувати будь-які звичайні умови основного гідролізу.

60 Сполуку загальної формули CXII можна одержати шляхом проведення реакції сполуки формули VII із хлорувальним агентом, наприклад, триметилсилілхлоридом, тіонілхлоридом тощо, в органічному розчиннику, наприклад, диметилсульфоксиді, N,N-диметилформаміді тощо. Згадану реакцію можна здійснювати у межах температур від кімнатної температури до температури кипіння органічного розчинника. Для здійснення згаданої реакції можна застосовувати будь-які звичайні умови реакцій хлорування.

65 Проміжну хлорметильну похідну перетворювали в сполуку формули CXII за реакцією синтезу Габрієля шляхом обробки проміжної хлорметильної похідної фталімідом калію в органічному розчиннику, наприклад, N,N-диметилформаміді, діоксані тощо. Після цього проводили реакцію обміну між фталімідом та гідразинном в

органічному розчиннику, наприклад, етанолі, діоксані тощо, з одержанням сполуки формули СХІІ. Для здійснення згаданої реакції можна застосовувати будь-які звичайні умови реакції синтезу Габріеля.

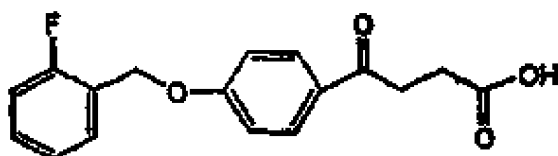
Схема 28



40 Цей винахід буде більш зрозумілим з наведених нижче прикладів, які ілюструють, але не обмежують описаний винахід.

Приклади хімічного синтезу

Приклад 1: Синтез 4-(4-(2-фторбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти



55 Стадія А: Одержання 4-(2-фторбензилокси)ацетофенону

Розчин 4-гідроксіацетофенону (2,80г, 20,6ммоль) у безводному DMF (15мл) додавали при кімнатній температурі до суспензії NaH (60% у маслі, 0,794г) у безводному DMF (20мл). Після припинення виділення водню крапля за краплею додавали 2-фторбензилбромід (3г, 15,8ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6год, реакцію припиняли насиченим водним розчином NH₄Cl, і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок розчиняли у EtOAc і промивали водою і розсоллом. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (гексан:етилацетат, 2:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

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

Стадія В: Одержання трет-бутил-4-(4-(2-фторбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

65 До розчину 4-(2-фторбензилокси)ацетофенону (Стадія А, 1,5г, 6,1ммоль) у безводному THF (20мл) та DMPU (5мл) при температурі -60°C у атмосфері аргону додавали при перемішуванні розчин біс (триметилсиліл) амідю літію (1,0М, 7мл). Після 10хв перемішування при температурі -60 °С швидко додавали трет-бутилбромацетат (4,75г, 24,4ммоль). Одержану реакційну суміш додатково перемішували протягом 10хв, після чого нагрівали до

кімнатної температури протягом 4год. Неочищену суміш розчиняли у EtOAc і промивали водою і розсолем. Водний шар ще раз екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували і очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (гексан:етилацетат, 2:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

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

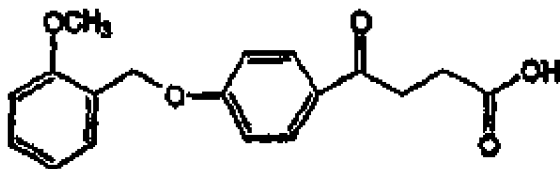
Стадія С: Одержання 4-(4-(2-фторбензилокси)феніл)-4-оксомаляної кислоти

Розчин трет-бутил-4-(4-(2-фторбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

(Стадія В, 1,27г, 4,2ммоль) у дихлорметані (25мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (5мл). Одержану реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3год і концентрували у вакуумі. Очищення здійснювали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (хлороформ:метанол, 95:5 (з домішкою оцтової кислоти)) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді порошку білого кольору.

¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃:CD₃OD): 2,6 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9-7,1 (m, 4H); 7,2-7,3 (m, 1H); 7,4 (t, 2H); 7,9 (d, 2H).

Приклад 2: Синтез 4-(4-(2-метоксибензилокси)феніл)-4-оксомаляної кислоти



Стадія А: Одержання 4-(2-метоксибензилокси)ацетофенону

Розчин 2-метоксибензилового спирту (2,99г, 21,7ммоль) у безводному THF (5мл) та безводному DMF (5мл) додавали при перемішуванні до розчину 4-гідроксіацетофенону (3,25г, 23,8ммоль), трифенілфосфіну (7,36г, 28,0ммоль) та діетилазодикарбоксилату (4,51г, 25,9ммоль) у безводному THF (20мл) при температурі 5-10°C. Одержану реакційну суміш перемішували при температурі 0°C протягом 2год, нагрівали до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Одержаний залишок розчиняли у EtOAc і двічі промивали насиченим розчином NaHCO₃. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували і очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (хлороформ:метанол, 99:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

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

Стадія В: Одержання етил-4-(4-(2-метоксибензилокси)феніл)-4-оксобутирату

До розчину 4-(2-метоксибензилокси)ацетофенону (Стадія А, 1,22г, 4,7ммоль) у безводному THF (20мл) та DMPU (5мл) при температурі -60°C у атмосфері аргону додавали при перемішуванні розчин біс(триметилсиліл)аміду літію (1,0М, 5мл). Після 10хв перемішування при температурі -60°C швидко додавали етилбромацетат (2,59г, 15,6ммоль). Одержану реакційну суміш додатково перемішували протягом 10хв, після чого нагрівали до кімнатної температури протягом 2год. Неочищену суміш розчиняли у EtOAc і промивали водою. Водний шар ще раз екстрагували EtOAc, і об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Очищення здійснювали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (гексан: етилацетат, 4:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

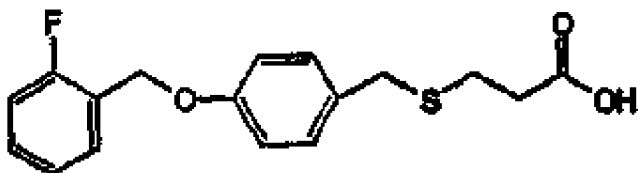
¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 1,2 (t, 3H); 2,6 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9-7,0 (m, 4H); 7,1-7,3 (m, 2H); 7,9 (d, 2H).

Стадія С: Одержання 4-(4-(2-метоксибензилокси)феніл)-4-оксомаляної кислоти

Розчин етил-4-(4-(2-метоксибензилокси)феніл)-4-оксобутирату (Стадія В, 1,49г, 4,3ммоль) в абсолютному етанолі (20мл) обробляли 1-н. розчином NaOH (6мл). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год, після чого підкислювали 1М HCl. Одержану тверду речовину білого кольору фільтрували, промивали холодною водою і сушили під вакуумом з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃:CD₃OD): 2,6 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 3,8 (s, 3H); 5,1(s, 2H); 6,9-7,0 (m, 4H); 7,2-7,3 (m, 2H); 7,8 (d, 2H).

Приклад 3: Синтез 3-[(4-(2-фторбензилокси)феніл)-метилтіо]-пропіонової кислоти



Стадія А: Одержання 4-гідроксибензилброміду

До розчину PBr₃ (1,38г, 5,0ммоль) у безводному THF (2мл) при температурі -5°C додавали при перемішуванні розчин безводного піридину (0,201мл) у безводному THF (0,4мл). До одержаної реакційної суміші крапля за краплею додавали розчин 4-гідроксибензилового спирту (1,89г, 15,2ммоль) у безводному THF (23мл). Реакційну суміш відстоювали при кімнатній температурі протягом 18год, після чого розбавляли THF і фільтрували через

шар целіту. Фільтрат випарювали, одержану напівтверду речовину повторно розчиняли у безводному толуолі (16мл). Розчин витримували при температурі -20°C протягом 2год, після чого фільтрували через шар целіту з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді розчину світло-жовтого кольору, який використовували без додаткового очищення.

Стадія В: Одержання етил-3-((4-гідроксифеніл)метилтіо)пропіонату

До розчину NaH (60% дисперсія у маслі, 0,731г, 21,7ммоль) у безводному DMF (15мл) додавали етил-3-меркаптопропіонат (2,66г, 19,8ммоль). Після припинення виділення водню додавали 4-гідрокси-бензилбромід, одержаний на Стадії А. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16год, реакцію припиняли насиченим розчином NH₄Cl, і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок розчиняли в EtOAc і промивали водою і розсоллом. Водний шар ще раз промивали EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Очищення здійснювали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (дихлорметан: етилацетат, 95:5) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

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

Стадія С: Одержання етил-3-((4-(2-фторбензилокси)феніл)метилтіо)-пропіонату

До розчину NaH (60% дисперсія у маслі, 0,054г, 1,3ммоль) у безводному DMF (10мл) додавали етил-3-((4-гідроксифеніл)метилтіо)-пропіонат (Стадія В, 2,5г, 1,0ммоль). Після припинення виділення водню додавали 2-фторбензилбромід (0,263г, 1,3ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4год, реакцію припиняли насиченим розчином NH₄Cl, і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок розчиняли у EtOAc і двічі промивали водою і розсоллом. Водний шар ще раз промивали EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Очищення здійснювали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (гексан:етилацетат, 4:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

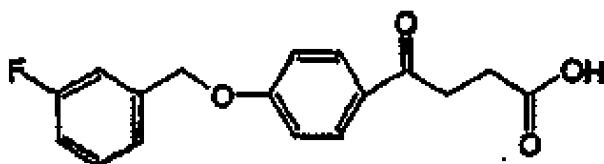
¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 1,2 (t, 3H); 2,4-2,6 (m, 4H); 3,6 (s, 2H); 4,2 (q, 2H); 5,15 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,2-7,4 (m, 5H); 7,5 (t, 1H).

Стадія D: Одержання 3-((4-(2-фторбензилокси)феніл)метилтіо)-пропіонової кислоти

До розчину етил-3-((4-(2-фторбензилокси)феніл)метилтіо)пропіонату (Стадія С, 0,122г, 0,35ммоль) у етанолі (5мл) при кімнатній температурі додавали 1-н. розчин NaOH (0,5мл). Одержану реакційну суміш перемішували протягом 3год, підкислювали 1М HCl і концентрували у вакуумі з одержанням твердої речовини білого кольору, яку очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (хлороформ:метанол, 92,5:7,5 (з домішкою оцтової кислоти)) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

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

Приклад 4: Синтез 4-(4-(3-фторбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти



Стадія А: Одержання 4-(3-фторбензилокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 1, Стадія А, із використанням 3-фторбензилброміду як вихідного матеріалу.

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

Стадія В: Одержання трет-бутил-4-(4-(3-фторбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 1, Стадія В.

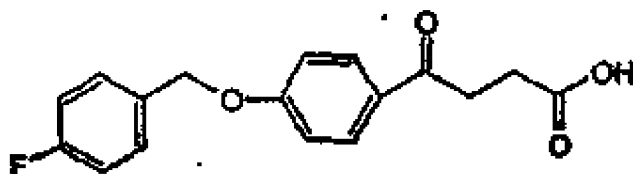
¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 1,4 (s, 9H); 2,7 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,0 (m, 3H); 7,2 (t, 2H); 7,4 (m, 1H); 8,0 (d, 2H).

Стадія С: Одержання 4-(4-(3-фторбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 1, Стадія С.

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

Приклад 5: Синтез 4-(4-(4-фторбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти



Стадія А: Одержання 4-(4-фторбензилокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 1, Стадія А, із використанням 4-фторбензилброміду як вихідного матеріалу.

¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 2,5 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,1 (t, 2H); 7,4 (m, 2H); 7,9 (d, 2H).

Стадія В: Одержання трет-бутил-4-(4-(4-фторбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 1, Стадія В.

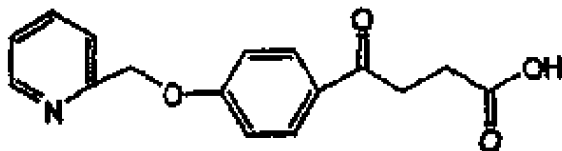
¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 1,4 (s, 9H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,0 (m, 2H); 7,2 (t, 2H); 7,4 (m, 2H); 8,0 (d, 2H).

Стадія С: Одержання 4-(4-(4-фторбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 1, Стадія С.

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

Приклад 6: Синтез 4-(4-((2-піридиніл)метокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти



Стадія А: Одержання 4-((2-піридиніл)метокси)ацетофенону

Розчин 4-гідроксіяцетофенону (1,99г, 14,6ммоль) у безводному DMF (5мл) додавали при кімнатній температурі до суспензії NaH (60% у маслі, 0,604г) у безводному DMF (20мл). Після припинення виділення водню додавали дигідрохлорид 2-піколілхлориду (2г, 12,1ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16год, реакцію припиняли насиченим водним розчином NH₄Cl, і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок розчиняли у EtOAc і промивали водою і розсоллом. Водний шар двічі промивали EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (гексан:етилацетат, 1:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

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

Стадія В: Одержання трет-бутил-4-(4-((2-піридиніл)метокси)феніл)-4-оксобутирату

До розчину 4-((2-піридиніл)метокси)ацетофенону (Стадія А, 0,968г, 3,6ммоль) у безводному THF (16мл) та DMPU (4мл) при температурі -60°C у атмосфері аргону додавали при перемішуванні розчин біс(триметилсиліл)аміду літію (1,0М, 5мл). Після 10хв перемішування при температурі -60°C швидко додавали трет-бутилбромацетат (2,64г, 13,5ммоль). Одержану реакційну суміш додатково перемішували протягом 10хв, після чого нагрівали до кімнатної температури протягом 4 год. Неочищену суміш розчиняли у EtOAc і промивали водою і розсоллом. Водний шар ще раз екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували і очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (гексан:етилацетат, 2:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

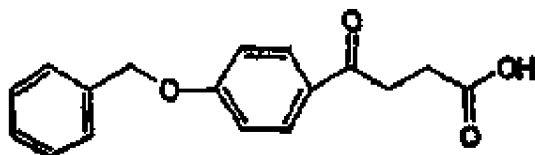
¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 1,4 (s, 9H); 2,7 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,3 (s, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,2 (m, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,7 (t, 1H); 7,9 (d, 2H); 8,6 (s, 1H).

Стадія С: Одержання 4-(4-((2-піридиніл)метокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти

Розчин трет-бутил-4-(4-((2-піридиніл)метокси)феніл)-4-оксобутирату (Стадія В, 1,27г, 4,2ммоль) у дихлорметані (25мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (5мл). Одержану суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3год і концентрували у вакуумі. Очищення здійснювали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (хлороформ:метанол, 95:5 (з домішкою оцтової кислоти)) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃:CD₃OD): 2,7 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,3 (s, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,3 (m, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,9 (m, 3H); 8,6 (s, 1H).

Приклад 7: Синтез 4-(4-(бензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти



Стадія А: Одержання 4-(бензилокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 1, Стадія А, із використанням бензилброміду як вихідного матеріалу.

¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 2,5 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,3-7,5 (m, 5H); 7,9 (d, 2H).

Стадія В: Одержання трет-бутил-4-(4-(бензилокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 1, Стадія В.

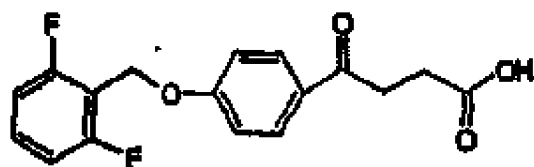
¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 1,4 (s, 9H); 2,6 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,2 (s, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,3-7,5 (m, 5H); 7,9 (d, 2H).

Стадія С: Одержання 4-(4-(бензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 1, Стадія С.

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

Приклад 8: Синтез 4-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти



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

Розчин 4-гідроксіяцетофенону (3,61г, 26,5ммоль) у безводному DMF (5мл) додавали при кімнатній температурі до суспензії NaH (60% у маслі, 1,21г) у безводному DMF (40мл). Після припинення виділення водню крапля за краплею додавали 2,6-дифторбензилбромід (5г, 24,1ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6год, реакцію припиняли насиченим водним розчином NH_4Cl , і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок розчиняли у EtOAc і промивали водою і розсоллом. Водний шар ще раз екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (гексан: етилацетат, 2:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

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

Стадія В: Одержання трет-бутил-4-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

До розчину 4-(2,6-дифторбензилокси)ацетофенону (Стадія А, 0,6г, 22,8ммоль) у безводному THF (60мл) та DMPU (12мл) при температурі -60°C у атмосфері аргону додавали при перемішуванні розчин біс(триметилсиліл)аміду літію (1,0М, 30мл). Після 10хв перемішування при температурі -60°C швидко додавали трет-бутилбромацетат (8,97г, 46ммоль). Одержану реакційну суміш додатково перемішували протягом 10хв, після чого нагрівали до кімнатної температури протягом 4год. Неочищену суміш розчиняли у EtOAc і промивали водою і розсоллом. Водний шар ще раз екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували і очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (гексан:етилацетат, 2:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

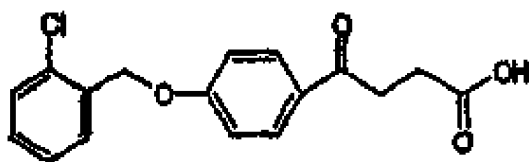
^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3): 1,4 (s, 9H); 2,6 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,2 (s, 2H); 6,9-7,0 (m, 4H); 7,3-7,4 (m, 1H); 7,9 (d, 2H).

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

Розчин трет-бутил-4-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксобутирату (Стадія В, 4,76г, 12,6ммоль) у дихлорметані (40мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (20мл). Одержану суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3год і концентрували у вакуумі. Очищення здійснювали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (хлороформ:метанол, 95:5 (з домішкою оцтової кислоти)) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді порошку білого кольору.

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

Приклад 9: Синтез 4-(4-(2-хлорбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти



Стадія А: Одержання 4-(2-хлорбензилокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 1, Стадія А, із використанням 2-хлорбензилброміду як вихідного матеріалу.

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

Стадія В: Одержання трет-бутил-4-(4-(2-хлорбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 1, Стадія В.

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

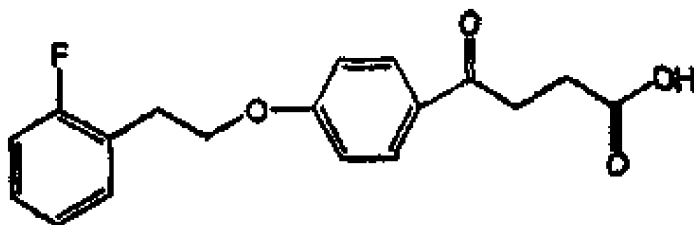
Стадія С: Одержання 4-(4-(2-хлорбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 1, Стадія С.

^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3 : CD_3OD): 2,6 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,2 (s, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,3 (m, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,9 (d, 2H).

Приклад 10: Синтез 4-(4-(2-(2-фторфеніл)етокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти

5



10

Стадія А: Одержання 4-(2-(2-фторфеніл)етокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 2, Стадія А, із використанням 2-фторфенетилового спирту як вихідного матеріалу.

¹Н ЯМР (270МГц, CDCl₃): 2,3 (s, 3H); 2,9 (t, 2H); 4,2 (t, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,1 (m, 2H); 7,3 (m, 2H); 7,9 (d, 2H).

15

Стадія В: Одержання трет-бутил-4-(4-(2-(2-фторфеніл)етокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 2, Стадія В, із використанням трет-бутилбромацетату як вихідного матеріалу.

¹Н ЯМР (270МГц, CDCl₃): 1,4 (s, 9H); 2,6 (t, 2H); 3,2 (m, 4H); 4,2 (t, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,1 (m, 2H); 7,3 (t, 2H); 7,9 (d, 2H).

20

Стадія С: Одержання 4-(4-(2-(2-фторфеніл)етокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти

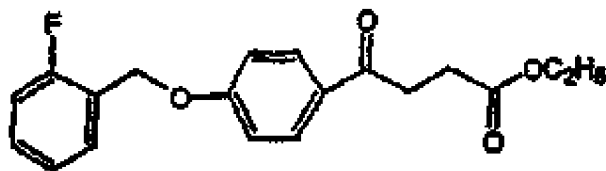
Розчин трет-бутил-4-(4-(2-(2-фторфеніл)етокси)феніл)-4-оксобутирату (Стадія 2, 1,2г, 3,2ммоль) у дихлорметані (25мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (10мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 4год і концентрували у вакуумі. Очищення здійснювали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (хлороформ:метанол, 95:5 (з домішкою оцтової кислоти)) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

25

¹Н ЯМР (270МГц, CDCl₃): 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 4,2 (t, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,1 (m, 2H); 7,3 (t, 2H); 7,9 (d, 2H).

Приклад 11: Синтез етил-4-(4-(2-фторбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

30



35

Стадія А: Одержання 4-(4-(2-фторбензилокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 1, Стадія А.

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

Стадія В: Одержання етил-4-(4-(2-фторбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

40

До розчину 4-(2-фторбензилокси)ацетофенону (7,26г, 29,7ммоль) у безводному THF (80мл) та DMPU (16мл) при температурі -60°C у атмосфері аргону додавали при перемішуванні розчин біс(триметилсиліл)аміду літію (1,0М, 35мл). Після 10хв перемішування при температурі -60 °С швидко додавали етилбромацетат (10,12г, 60,5ммоль). Одержану реакційну суміш додатково перемішували протягом 10хв, після чого нагрівали до кімнатної температури протягом 4год. Неочищену суміш розчиняли у EtOAc і промивали водою і розсоллом. Водний шар ще раз екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували і очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (гексан:етилацетат, 4:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді порошку білого кольору.

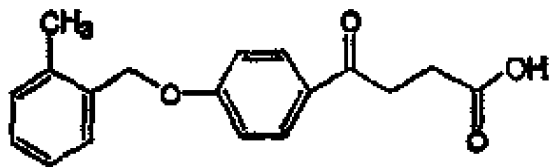
45

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

50

Приклад 12: Синтез 4-(4-(2-метилбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти

55



Стадія А: Одержання 4-(2-метилбензилокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 1, Стадія А, із використанням 2-метилбензилброміду як вихідного матеріалу.

60

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

Стадія В: Одержання трет-бутил-4-(4-(2-метилбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 1, Стадія В.

65

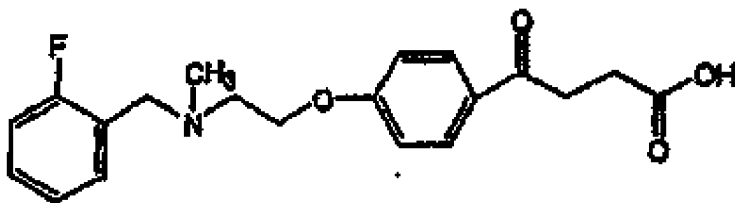
¹Н ЯМР (270МГц, CDCl₃): 1,5 (s, 9H); 2,4 (s, 3H); 2,6 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,2 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,2-7,3 (m, 3H); 7,4 (m, 1H); 7,9 (d, 2H).

Стадія С: Одержання 4-(4-(2-метилбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 1, Стадія С.

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

Приклад 13: Синтез 4-[4-(2-(N-(2-фторбензил)-N-метиламіно)етокси)-феніл]-4-оксомасляної кислоти



Стадія А: Одержання 2-фторбензилметансульфонату

До розчину 2-фторбензилового спирту (10г, 79,28ммоль) у безводному дихлорметані (200мл) у атмосфері аргону при кімнатній температурі додавали триетиламін (12,03г, 118,9ммоль). До одержаної реакційної суміші при температурі 0°C додавали метансульфонілхлорид (10,71г, 93,5ммоль), і здійснювали додаткове перемішування протягом 3год. До реакційної суміші додавали воду (100мл), і одержану суміш двічі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали водою і розсоллом. Реакційну суміш сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла жовтого кольору, яке використовували без додаткового очищення.

^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3): 1,3 (t, 3H); 2,4-2,6 (m, 4H); 5,25 (s, 2H); 6,9-7,5 (m, 4H).

Стадія В: Одержання 2-(N-(2-фторбензил)-N-метиламіно)етанолу

Суміш 2-фторбензилметансульфонату (Стадія А, 5г, 24,5ммоль) та 2-(метиламіно)етанолу (18,4г, 244,9ммоль) нагрівали з перемішуванням у атмосфері аргону при температурі 120 °C протягом 7год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Неочищений залишок очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (хлороформ:метанол, 90:10 (з домішкою триетиламіну)) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

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

Стадія С: Одержання 2-(N-(2-фторбензил)-N-метиламіно)етилхлориду

До розчину 2-(N-(2-фторбензил)-N-метиламіно)етанолу (Стадія В, 7,51г, 41ммоль) у безводному толуолі (50мл) додавали тіонілхлорид (16мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16год і концентрували. Неочищену суміш розбавляли хлороформом і промивали водним розчином NaHCO_3 , водою і розсоллом. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки, яку використовували без додаткового очищення.

^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3): 2,3 (s, 3H); 2,8 (t, 2H); 3,6 (t, 2H); 3,7 (s, 2H); 7,0-7,15(m, 2H); 7,25 (m, 1H), 7,4 (t, 1H).

Стадія D: Одержання 4-(2-(N-(2-фторбензил)-N-метиламіно)етокси)-ацетофенону

До розчину 2-(N-(2-фторбензил)-N-метиламіно)етилхлориду (Стадія С, 7,48г, 37ммоль) та 4-гідроксіяцетофенону (10,07г, 74ммоль) у безводному DMF (10мл) додавали K_2CO_3 (7,77г, 56,2ммоль). Суміш нагрівали при температурі 80°C протягом 6год, охолоджували, реакцію припиняли доданням води, і суміш двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищений залишок очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (гексан:етилацетат, 2:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла світло-жовтого кольору.

^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3): 2,35 (s, 3H); 2,4 (s, 3H); 2,8 (t, 2H); 3,7 (s, 2H); 4,2 (1, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,0-7,15(m, 2H); 7,25 (m, 1H), 7,4 (t, 1H); 7,9 (d, 2H).

Стадія E: Одержання трет-бутил-4-[4-(2-(N-(2-фторбензил)-N-метиламіно)етокси)феніл]-4-оксобутирату

До розчину 4-(2-(N-(2-фторбензил)-N-метиламіно)етокси)ацетофенону (Стадія D, 4,91г, 16,3ммоль) у безводному THF (60мл) та DMPU (15мл) при температурі -65°C у атмосфері аргону додавали при перемішуванні розчин біс(триметилсиліл)аміду літію (1,0М, 20мл). Після 15хв перемішування швидко додавали трет-бутилбромацетат (6,35г, 32,6ммоль). Додатково перемішували суміш протягом 10хв при температурі -65°C, після чого реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 2год, реакцію припиняли доданням води, і двічі екстрагували суміш EtOAc. Об'єднані органічні шари очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (гексан:етилацетат, 1:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3): 1,5 (s, 9H); 2,4 (s, 3H); 2,6 (t, 2H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H) 3,7 (br, 2H); 4,2 (br, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,0-7,15 (m, 2H); 7,25 (m, 1H), 7,4 (t, 1H); 7,9 (d, 2H).

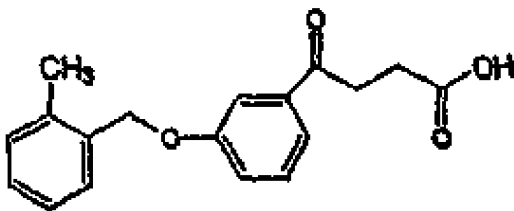
Стадія F: Одержання 4-[4-(2-(N-(2-фторбензил)-N-метиламіно)етокси)-феніл]-4-оксомасляної кислоти

Розчин трет-бутил-4-[4-(2-(N-(2-фторбензил)-N-метиламіно)етокси)-феніл]-4-оксобутирату (Стадія E, 2,23г, 5,3ммоль) у дихлорметані (20мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (10мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2год і концентрували у вакуумі. Очищення здійснювали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (хлороформ:метанол, 92,5:7,5-90:10 (з домішкою оцтової кислоти)) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3 : CD_3OD): 2,5 (t, 2H); 2,6 (s, 3H); 3,0 (t, 2H); 3,4 (t, 2H); 4,2-4,5 (m, 4H); 6,9 (d, 2H); 7,0-7,15 (m, 2H); 7,3 (m, 1H), 7,5 (t, 1H); 7,9 (d, 2H).

Приклад 14: Синтез 4-(3-(2-метилбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти

5



10

Стадія А: Одержання 3-(2-метилбензилокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 12, Стадія А, із використанням 3-гідроксіяцетофенону як вихідного матеріалу.

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

15

Стадія В: Одержання трет-бутил-4-(3-(2-метилбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 1, Стадія В.

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

20

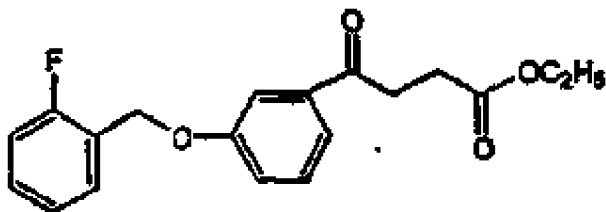
Стадія С: Одержання 4-(3-(2-метилбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 1, Стадія С.

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

Приклад 15: Синтез етил-4-(3-(2-фторбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

25



30

Стадія А: Одержання 3-(2-фторбензилокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 1, Стадія А, із використанням 3-гідроксіяцетофенону як вихідного матеріалу.

35

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

Стадія В: Одержання етил-4-(3-(2-фторбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

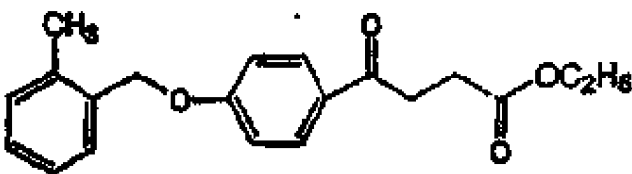
Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 11, Стадія В.

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

40

Приклад 16: Синтез етил-4-(4-(2-метилбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

45



50

Стадія А: Одержання 4-(2-метилбензилокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 12, Стадія А.

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

Стадія В: Одержання етил-4-(4-(2-метилбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 11, Стадія В.

55

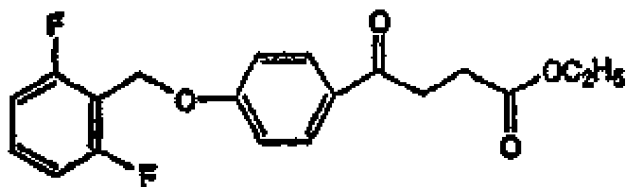
^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3): 1,2 (t, 3H); 2,4 (s, 3H); 2,7 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 4,2 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,2-7,3 (m, 3H); 7,4 (m, 1H); 8,0 (d, 2H).

Приклад 17: Синтез етил-4-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

60

65

5



10

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

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 8, Стадія А.

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

15

Стадія В: Одержання етил-4-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

До розчину 4-(2,6-дифторбензилокси)ацетофенону (Стадія А, 0,6г, 22,8ммоль) у безводному THF (60мл) та DMPU (12мл) при температурі -60°C у атмосфері аргону додавали при перемішуванні розчин біс(триметилсиліл)аміду літію (1,0М, 20мл). Після 10хв перемішування при температурі -60 °С швидко додавали етилбромацетат (7,61г, 45,6ммоль). Реакційну суміш додатково перемішували протягом 10хв, після чого нагрівали до кімнатної температури протягом 4год. Неочищену суміш розчиняли у EtOAc і промивали водою і розсоллом. Водний шар ще раз екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували і очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (гексан:етилацетат, 4:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

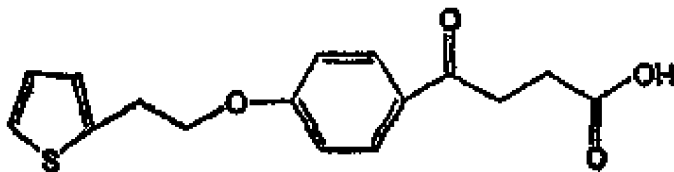
20

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

25

Приклад 18: Синтез 4-(4-(2-(2-тієніл)етокси)феніл)-4-оксомаєляної кислоти

30



35

Стадія А: Одержання 4-(2-(2-тієніл)етокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 2, Стадія А, із використанням 2-(2-тієніл)етанолу як вихідного матеріалу та очищенням шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (гексан:етилацетат, 3:1).

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

40

Стадія В: Одержання етил-4-(4-(2-(2-тієніл)етокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 2, Стадія В.

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

45

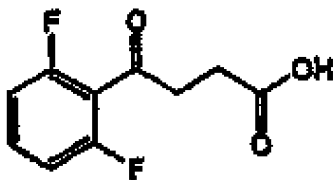
Стадія С: Одержання 4-(4-(2-(2-тієніл)етокси)феніл)-4-оксомаєляної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 2, Стадія С.

¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 2,8 (t, 2H); 3,3 (m, 4H); 4,2 (t, 2H); 6,9-7,1 (m, 4H); 7,2 (d, 1H); 7,9 (d, 2H).

Приклад 19: Синтез 4-(2,6-дифторфеніл)-4-оксомаєляної кислоти

50



55

Стадія А: Одержання трет-бутил-4-(2,6-дифторфеніл)-4-оксобутирату:

До розчину 2,6-дифторацетофенону (5г, 32ммоль) у безводному THF (40мл) та DMPU (8мл) при температурі -60°C у атмосфері аргону додавали при перемішуванні розчин біс(триметилсиліл)аміду літію (1,0М, 45мл). Після 10хв перемішування при температурі -60 °С швидко додавали трет-бутилбромацетат (6,99г, 35,8ммоль).

60

Реакційну суміш додатково перемішували протягом 10хв, після чого нагрівали до кімнатної температури протягом 4год. Неочищену суміш розчиняли у EtOAc і промивали водою і розсоллом. Водний шар ще раз екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували і очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (гексан:етилацетат, 2:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

65

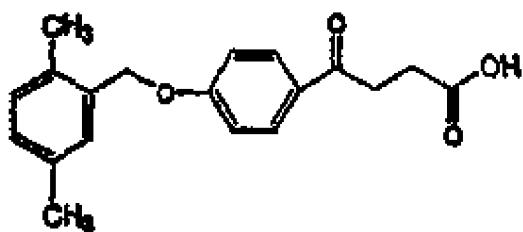
¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 1,4 (s, 9H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 6,9-7,0 (m, 2H); 7,4 (m, 1H).

Стадія В: Одержання Сполуки AS

Розчин трет-бутил-4-(2,6-дифторфеніл)-4-оксобутирату (Стадія А, 9,52г, 35,2ммоль) у дихлорметані (30мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (20мл). Одержану суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3год і концентрували. Очищення здійснювали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (хлороформ:метанол, 95:5 (з домішкою оцтової кислоти)) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

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

Приклад 20: Синтез 4-(4-(2,5-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти



Стадія А: Одержання 4-(2,5-диметилбензилокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 8, Стадія А, із використанням 2,5-диметилбензилхлориду як вихідного матеріалу.

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

Стадія В: Одержання етил-4-(4-(2,5-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 17, Стадія В.

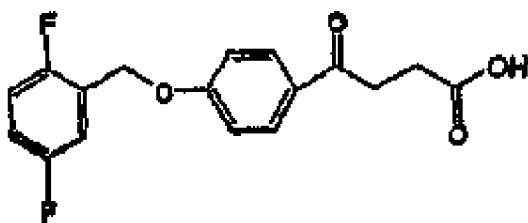
^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3): 1,2 (s, 3H); 2,3 (s, 6H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 4,4 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,2-7,3 (m, 3H); 7,9 (d, 2H).

Стадія С: Одержання 4-(4-(2,5-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти

До розчину етил-4-(4-(2,5-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутирату (Стадія В, 2,62г, 7,7ммоль) у абсолютному етанолі (30мл) при кімнатній температурі додавали 1-н. розчин NaOH (10мл). Одержану реакційну суміш перемішували протягом 3год, після чого підкислювали 1М HCl. Одержаний осад білого кольору відфільтровували, промивали водою і сушили під вакуумом з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

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

Приклад 21: Синтез 4-(4-(2,5-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти



Стадія А: Одержання 4-(2,5-дифторбензилокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 8, Стадія А, із використанням 2,5-дифторбензилброміду як вихідного матеріалу.

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

Стадія В: Одержання етил-4-(4-(2,5-дифторбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 17, Стадія В.

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

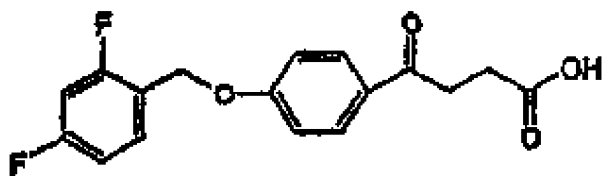
Стадія С: Одержання 4-(4-(2,5-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти

До розчину етил-4-(4-(2,5-дифторбензилокси)феніл)-4-оксобутирату (Стадія В, 16,51г, 47,4ммоль) у абсолютному етанолі (100мл) при кімнатній температурі додавали 1-н. розчин NaOH (40мл). Одержану реакційну суміш перемішували протягом 3год, підкислювали 1М HCl і концентрували у вакуумі. Неочищену суміш розчиняли у хлороформі і промивали водою. Водний шар ще раз промивали хлороформом. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Очищення здійснювали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (хлороформ:метанол, 95:5 (з домішкою оцтової кислоти)) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

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

Приклад 22: Синтез 4-(4-(2,4-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти

5



10

Стадія А: Одержання 4-(2,4-дифторбензилокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 8, Стадія А, із використанням 2,4-дифторбензилброміду як вихідного матеріалу.

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

15

Стадія В: Одержання етил-4-(4-(2,4-дифторбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 17, Стадія В.

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

20

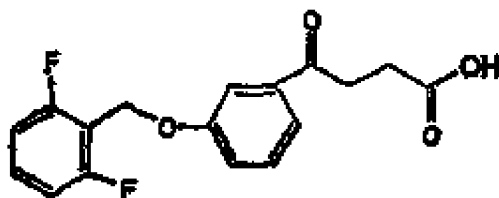
Стадія С: Одержання 4-(4-(2,4-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомаєляної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 21, Стадія С.

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

Приклад 23: Синтез 4-(3-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомаєляної кислоти

25



30

Стадія А: Одержання 3-(2,6-дифторбензилокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 8, Стадія А, із використанням 3-гідроксіацетофенону як вихідного матеріалу.

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

35

Стадія В: Одержання етил-4-(3-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 17, Стадія В.

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

40

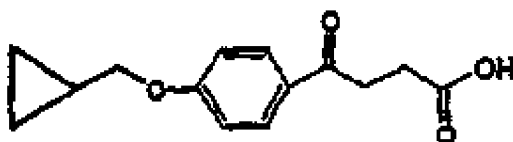
Стадія С: Одержання 4-(3-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомаєляної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 21, Стадія С.

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

Приклад 24: Синтез 4-(4-((циклопропіл)метокси)феніл)-4-оксомаєляної кислоти

45



50

Стадія А: Одержання 4-((циклопропіл)метокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 8, Стадія А, із використанням циклопропілметилброміду як вихідного матеріалу.

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

55

Стадія В: Одержання трет-бутил-4-(4-((циклопропіл)метокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 8, Стадія В.

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

60

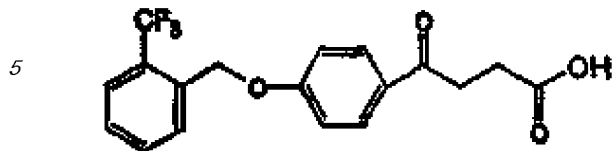
Стадія С: Одержання 4-(4-((циклопропіл)метокси)феніл)-4-оксомаєляної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 8, Стадія С.

^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3): 0,4 (m, 2H); 0,6 (m, 2H); 1,2 (m, 1H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 3,8 (d, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,9 (d, 2H).

65

Приклад 25: Синтез 4-(4-(2-трифторметилбензилокси)феніл)-4-оксомаєляної кислоти



Стадія А: Одержання 4-(2-трифторметилбензилокси)ацетофенону

10 Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 8, Стадія А, із використанням 2-(трифторметил)бензилброміду як вихідного матеріалу.

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

Стадія В: Одержання трет-бутил-4-(4-(2-трифторметилбензилокси)-феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 8, Стадія В.

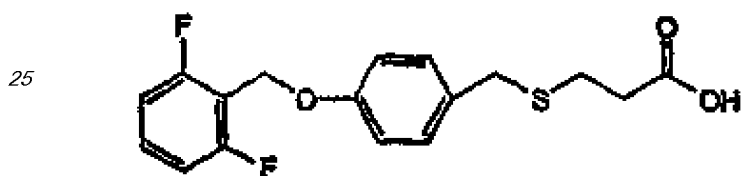
15 ¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 1,4 (s, 9H); 2,7 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,3 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,6 (t, 1H); 7,7 (d, 2H); 7,9 (d, 2H).

Стадія С: Одержання 4-(4-(2-трифторметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 8, Стадія С.

20 ¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,3 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,6 (t, 1H); 7,7 (t, 2H); 7,9 (d, 2H).

Приклад 26: Синтез 3-[(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)метилтіо]пропіонової кислоти



30 Стадія А: Одержання 4-гідроксибензилброміду

Вказану в заголовку сполуку, яку використовували без додаткового очищення, одержали за способом Прикладу 3, Стадія А.

Стадія В: Одержання етил-3-[(4-гідроксифеніл)метилтіо]пропіонату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 3, Стадія В.

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

Стадія С: Одержання етил-3-[(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)метилтіо]пропіонату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 3, Стадія С, із використанням 2,6-дифторбензилброміду як вихідного матеріалу.

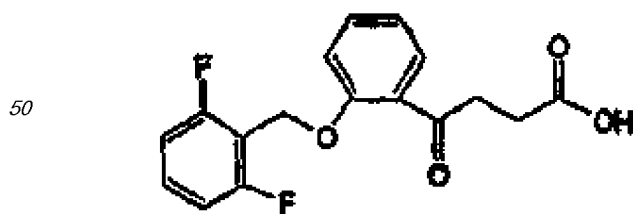
40 ¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 1,2 (t, 3H); 2,4-2,6 (m, 4H); 3,6 (s, 2H); 4,2 (q, 2H); 5,15 (s, 2H); 6,9 (d, 4H); 7,2-7,4 (m, 3H).

Стадія D: Одержання 3-[(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)метилтіо]пропіонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 3, Стадія D.

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

Приклад 27: Синтез 4-(2-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти



55 Стадія А: Одержання 2-(2,6-дифторбензилокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 8, Стадія А, із використанням 2-гідроксіацетофенону як вихідного матеріалу.

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

Стадія В: Одержання етил-4-(2-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 17, Стадія В.

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

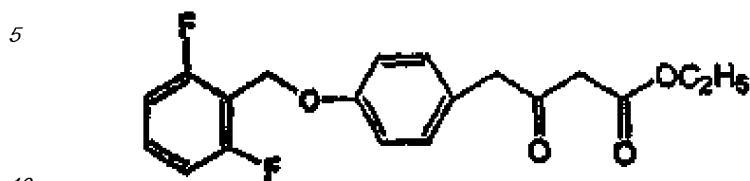
Стадія С: Одержання 4-(2-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 21, Стадія С.

65 ¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 2,6 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,2 (s, 2H); 6,9-7,0 (m, 3H); 7,1 (d, 1H); 7,4 (m,

1H); 7,5 (t, 1H); 7,8 (d, 1H).

Приклад 28: Синтез етил-4-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-3-оксобутирату



Стадія А: Одержання етил-4-гідроксibenзилату

До розчину 4-гідроксibenзилowego спирту (4г, 26,28ммоль), піридину (1мл) та N,N-дициклогексилкарбодііміду (6,50г, 31,5ммоль) у безводному DMF (15мл) додавали при перемішуванні абсолютний EtOH (3,26г, 78,84ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 18год при кімнатній температурі, після чого фільтрували. Одержаний фільтрат концентрували під зниженим тиском і очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (гексан:етилацетат, 2:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

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

Стадія В: Одержання етил-4-(2,6-дифторбензилокси)бензилату До розчину NaN (60% дисперсія у маслі, 0,393г, 9,8ммоль) у безводному DMF (20мл) додавали етил-4-гідроксibenзилат (Стадія А, 1,59г, 8,8ммоль). Після припинення виділення водню додавали 2,6-дифторбензилбромід (1,64г, 7,9ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4год, реакцію припиняли насиченим розчином NH₄Cl, і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у EtOAc і двічі промивали водою і розсоллом. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували і очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (гексан: етилацетат, 2:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

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

Стадія С: Одержання 4-(2,6-дифторбензилокси)бензилової кислоти До розчину етил-4-(2,6-дифторбензилокси)бензилату (Стадія В, 2,14г, 6,9ммоль) у абсолютному EtOH (30мл) при кімнатній температурі додавали при перемішуванні 1-н. розчин NaOH (10мл). Одержану реакційну суміш перемішували протягом 3год, підкислювали 1М HCl і фільтрували. Осад білого кольору промивали водою і сушили у високому вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

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

Стадія D: Одержання 4-(2,6-дифторбензилокси)бензилкарбонілхлориду

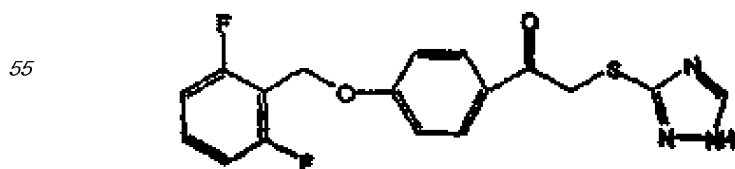
До 4-(2,6-дифторбензилокси)бензилової кислоти (Стадія С, 1,61г, 5,79ммоль) додавали тіонілхлорид (10мл). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3год і концентрували у вакуумі з одержанням масла світло-жовтого кольору, яке використовували без додаткового очищення.

Стадія Е: Етил-4-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-3-оксобутират

До розчину кислоти Мелдрама (0,846г, 5,8ммоль) у дихлорметані (5мл) при температурі 0°C додавали протягом 10хв піридин (2мл). До цього розчину додавали розчин 4-(2,6-дифторбензилокси)бензилкарбонілхлориду (Стадія D, 1,71г, 5,7ммоль) у дихлорметані (5мл) з одержанням розчину оранжевого кольору. Розчин темно-оранжевого кольору перемішували протягом 1год при температурі 0°C, давали нагрітися до кімнатної температури і додатково перемішували протягом 1год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і виливали у суміш 2М HCl та льоду. Фази розділяли, і водну фазу двічі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари двічі промивали 2М HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з одержанням твердої речовини. Тверду речовину суспендували у абсолютному EtOH (15мл) і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2,5год. Розчинник видаляли у вакуумі з одержанням масла темного кольору. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (гексан:етилацетат, 2:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

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

Приклад 29: Синтез 3-(2-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-2-оксоетил)тіо-1H-1,2,4-триазолу



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

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 8, Стадія А.

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

Стадія В: Одержання 2-бром-1-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-1-етанону

До розчину броміду міді (II) (3,70г, 16,6ммоль) у етилацетаті (20мл) при кімнатній температурі додавали при перемішуванні розчин 4-(2,6-дифторбензилокси)ацетофенону (Стадія А, 2,74г, 10,4ммоль) у хлороформі

(20мл). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 16год, після чого додавали води. Неочищену суміш двічі екстрагували EtOAc. Органічні шари об'єднували і промивали водою, розсолем, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували і очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (гексан: етилацетат, 4:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої пластівчастої речовини білого кольору.

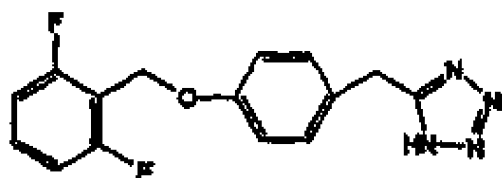
¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 4,4 (s, 2H); 5,2 (s, 2H); 6,9-7,1 (m, 4H), 7,3 (m, 1H); 8,0 (d, 2H).

Стадія С: Одержання 3-(2-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-2-оксоетил)тіо-1H-1,2,4-триазолу

До розчину 1H-1,2,4-триазол-3-тіолу (0,250г, 2,4ммоль) та триетиламіну (2,50г, 2,4ммоль) у безводному дихлорметані (20мл) при кімнатній температурі додавали розчин 2-бром-1-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-1-етанону (Стадія В, 0,851г, 2,4ммоль) у безводному дихлорметані (5мл). Реакційну суміш перемішували протягом 50хв, після чого концентрували у вакуумі. Неочищений залишок розчиняли у EtOAc і промивали 0,1М HCl і розсолем. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували і очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (хлороформ:метанол, 9:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

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

Приклад 30: Синтез 5((4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-метил)-1H-тетразолу



Стадія А: Одержання (4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)ацетонітрилу

До розчину 4-гідроксибензилціаніду (5г, 37,5ммоль) та K₂CO₃ (6,74г, 48,8ммоль) у безводному DMF (20мл) додавали 2,6-дифторбензилбромід (7,77г, 37,5ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4год при кімнатній температурі і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок розчиняли у EtOAc і промивали водою і розсолем. Водний шар ще раз промивали EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

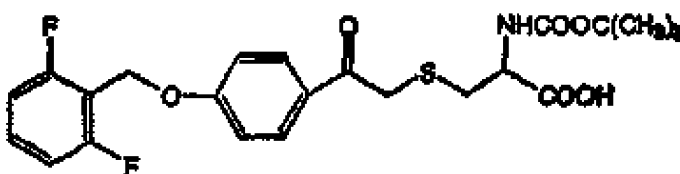
¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 3,65 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9-7,0 (m, 4H); 7,2-7,4 (m, 3H).

Стадія В: Одержання 5((4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-метил)-1H-тетразолу

Суміш (4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)ацетонітрилу (Стадія А, 5г, 19,3ммоль), NaN₃ (1,3г, 20ммоль) та NH₄Cl (1,06 г, 20ммоль) у безводному DMF (60мл) нагрівали при температурі 90°C протягом 16год. Розчинник видаляли у вакуумі, і маслянистий залишок розподіляли між EtOAc та водою (підкисленою до pH 1 концентрованою HCl). Органічний шар промивали водою, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з одержанням напівтвердої речовини коричневого кольору. Очищення здійснювали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (хлороформ:метанол, 9:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини світло-кремового кольору.

¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 4,0 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,7-6,9 (m, 4H); 7,0 (d, 2H); 7,2 (m, 1H).

Приклад 31: Синтез (2RS)-2-(N-Вос)-3-[2-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-2-оксоетил]тіопропіонової кислоти



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

До розчину 4-гідроксиацетофенону (3,28г, 24ммоль) та K₂CO₃ (4,33 г, 31,3ммоль) у безводному DMF (15мл) додавали 2,6-дифторбензилбромід (5г, 24,1ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5год, реакцію припиняли доданням води, і суміш концентрували у вакуумі. Неочищений залишок розчиняли у EtOAc і промивали водою і розсолем. Водний шар двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували і очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (гексан:етилацетат, 2:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

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

Стадія В: Одержання 2-бром-1-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-1-етанону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 29, Стадія В.

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

Стадія С: Одержання етил-(2RS)-2-(N-Вос)-3-[2-(4-(2,6-дифторбензил-окси)феніл)-2-оксоетил]тіопропіонату

До розчину 2-бром-1-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-1-етанону (Стадія В, 2,07г, 8,3ммоль) у безводному дихлорметані (20мл) та триетиламіну (8,39г, 83ммоль) додавали при перемішуванні Вос-Cys-OEt (2,94г, 8,6ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок розчиняли у EtOAc, промивали 0,1М HCl і розсолем. Органічний шар сушили над

Na₂SO₄, фільтрували, концентрували і очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (хлороформ:метанол, 97,5:2,5) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

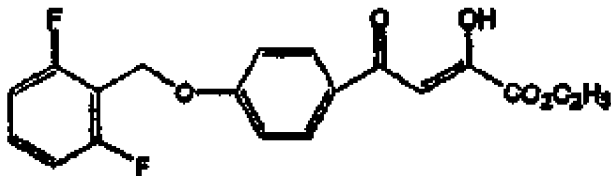
¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 1,2 (t, 3H); 1,4 (s, 9H); 3,0 (m, 2H); 3,8 (s, 2H); 4,2 (q, 2H); 4,5 (br, 1H); 5,2 (s, 2H); 5,4 (d, 1H); 6,9-7,1 (m, 4H); 7,3 (m, 1H); 7,9 (d, 2H).

Стадія D: Одержання (2RS)-2-(N-Вос)-3-[2-(4-(2,6-дифторбензилокси)-феніл)-2-оксоетил]тіопропіонової кислоти

До розчину етил-(2RS)-2-(N-Вос)-3-[2-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-2-оксоетил]тіопропіонату (Стадія С, 0,761г, 1,5ммоль) у абсолютному EtOH (10мл) додавали 1-н. розчин NaOH (3мл). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4год, підкислювали 1М HCl і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок розчиняли у хлороформі і промивали водою і розсолем. Органічний шар сушили над N Na₂SO₄, фільтрували, концентрували і очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (хлороформ:метанол, 92,7:7,5) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

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

Приклад 32: Синтез етил-2-гідрокси-4-оксо-4-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)бут-2-єноату



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

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 31, Стадія А.

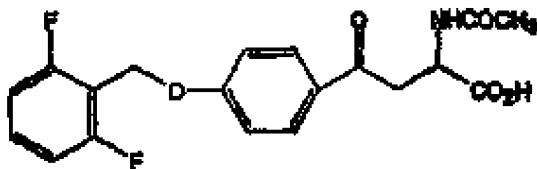
¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 2,5 (s, 3H); 5,2 (s, 2H); 6,9-7,0 (m, 4H); 7,3-7,4 (m, 1H); 7,9 (d, 2H).

Стадія В: Одержання етил-2-гідрокси-4-оксо-4-(4-(2,6-дифторбензил-окси)феніл)бут-2-єноату

Суміш 4-(2,6-дифторбензилокси)ацетофенону (Стадія А, 5,64г, 21,5ммоль) та діетилоксалату (3,14г, 21,5ммоль) додавали до охолодженого льодом розчину NaOEt (0,490г, 22,4ммоль металічного Na) у абсолютному EtOH (25мл). Після відстоювання протягом ночі при кімнатній температурі суміш розбавляли водою (50мл), підкислювали 10% HCl і тричі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували і очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (гексан:етилацетат, 4:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

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

Приклад 33: Синтез (2RS)-2-(N-ацетил)-4-(4-(2,6-дифторбензилокси)-феніл)-4-оксомасляної кислоти



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

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 31, Стадія А.

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

Стадія В: Одержання 2-бром-1-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-1-етанону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 29, Стадія В.

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

Стадія С: Одержання діетил-(N-ацетил)(2-(4-(2,6-дифторбензилокси)-феніл)-2-оксоетил)пропандіоату

До розчину діетилацетамідмалонату (0,949г, 4,3ммоль) та NaOEt (0,301г, 4,4ммоль) у абсолютному EtOH (25мл) додавали 2-бром-1-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-1-етанон (Стадія В, 1,42г, 4,1ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок розподіляли між EtOAc та 0,01-н. розчином NaOH. Органічний шар промивали водою і 0,001М HCl, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Очищення здійснювали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (гексан: етилацетат, 2:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

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

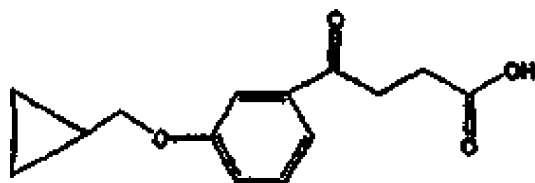
Стадія D: Одержання (2RS)-2-(N-ацетил)-4-(4-(2,6-дифторбензилокси)-феніл)-4-оксомасляної кислоти

До розчину діетил-(N-ацетил)(2-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-2-оксоетил)пропандіоату (Стадія С, 1,28г, 2,6ммоль) у воді (20мл) додавали NaOH (0,529г, 13,2ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 16год, після чого додавали льодяну оцтову кислоту (18мл) і додатково нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3год. Суміш концентрували у вакуумі і очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (хлороформ:метанол, 9:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃:CD₃OD): 2,0 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 4,8 (t, 1H); 5,1 (s, 2H); 6,9-7,1 (m, 4H);

7,3-7,4 (m, 1H); 7,9 (d, 2H).

Приклад 34: Синтез 4-(3-((циклопропіл)-метокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти



Стадія А: Одержання 3-((циклопропіл)-метокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 31, Стадія А, із використанням циклопропілметилброміду та 3-гідроксіяцетофенону як вихідних матеріалів.

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

Стадія В: Одержання трет-бутил-4-(3-((циклопропіл)-метокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 8, Стадія В.

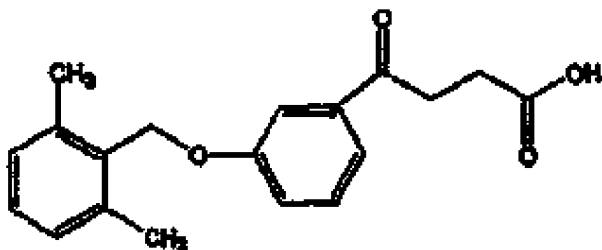
^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3): 0,4 (m, 2H); 0,6 (m, 2H); 1,2 (m, 1H); 1,4 (s, 9H); 2,6 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 3,8 (d, 2H); 7,1 (m, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,5-7,6 (m, 2H).

Стадія С: Одержання 4-(3-((циклопропіл)-метокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 8, Стадія С.

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

Приклад 35: Синтез 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти



Стадія А: Одержання 2,6-диметилбензилового спирту

До розчину 2,6-диметилбензойної кислоти (10г, 66,5ммоль) та карбонату калію (9,18г, 66,5ммоль) у диметилформаміді (67мл) додавали у льодяній бані метилйодид (8,28мл, 133,16ммоль), і одержану суміш перемішували протягом 16год. До реакційної суміші додавали толуол та воду, і органічний шар промивали 3% розчином K_2CO_3 , 1-н. розчином HCl і розсоллом. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Маслянистий залишок повторно розчиняли у безводному THF (135мл), додавали до LiAlH_4 (3,79г, 99,8ммоль) і перемішували протягом 4год на льодяній бані. До реакційної суміші спочатку повільно додавали 1-н. розчин HCl , потім етилацетат, і органічний шар промивали розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Маслянистий залишок використовували без додаткового очищення.

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

Стадія В: Одержання 3-(2,6-диметилбензилокси)ацетофенону

До розчину 3'-гідроксіяцетофенону (8,07г, 59,24ммоль) та трифенілфосфіну (16,93г, 64,5ммоль) у безводному THF (180мл) при температурі навколишнього середовища додавали крапля за краплею при перемішуванні розчин 2,6-диметилбензилового спирту (8,05г, 59,24ммоль) та діетилазодикарбоксилату (11,24г, 64,57ммоль) у безводному THF (45мл) та безводному DMF (18мл). Після 1,5год перемішування при температурі навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли діетиловим ефіром і двічі промивали водою, 1-н. розчином NaOH і розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Очищення здійснювали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (гексан:етилацетат, 2:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

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

Стадія С: Одержання етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 17, Стадія В.

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

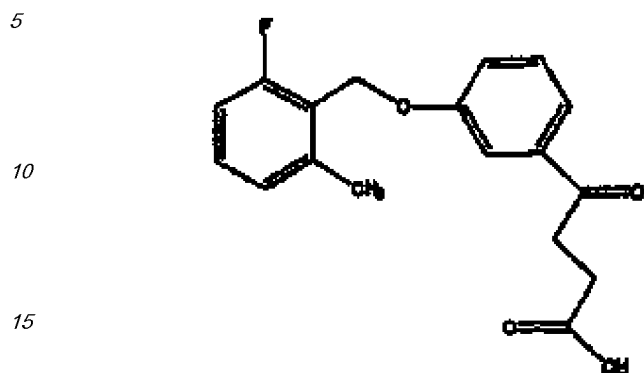
Стадія D: Одержання 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти

До розчину етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутирату (Стадія С, 12,31г, 36,2ммоль) у абсолютному етанолі (160мл) при кімнатній температурі додавали 1-н. розчин NaOH (50мл). Одержану реакційну суміш перемішували протягом 3год, після чого підкислювали 1М HCl . Осад білого кольору відфільтрували, промивали водою і сушили під вакуумом з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3): 2,4 (s, 6H); 2,8(t, 2H); 3,3 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,2-7,3 (m,

2H); 7,4 (t, 1H); 7,6 (m, 2H).

Приклад 36: Синтез 4-(3-(2-фтор-6-метилбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти



20 Стадія А: Одержання 2-фтор-6-метилбензойної кислоти Синтез здійснювали за описом, наведеним у Прикладі 89(d) [Міжнародної Патентної Публікації № WO 97/34893, стор.43].

20 Стадія В: Одержання 2-фтор-6-метилбензилового спирту

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія А.

^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3): 2,4 (s, 3H); 4,7 (s, 2H); 6,85 (t, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,15 (m, 1H).

25 Стадія С: Одержання 3-(2-фтор-6-метилбензилокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія В.

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

25 Стадія D: Одержання етил-4-(3-(2-фтор-6-метилбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 17, Стадія В.

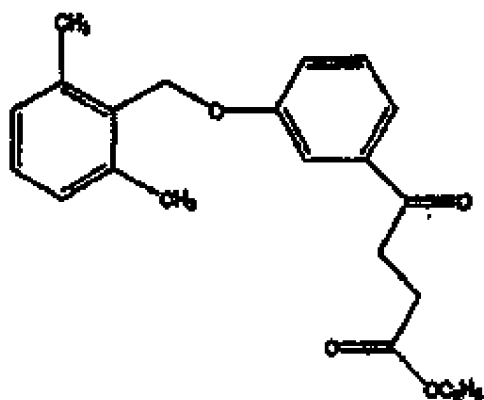
^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3): 1,2 (s, 3H); 2,4 (s, 3H); 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 4,4 (q, 2H); 5,2 (s, 2H); 6,9-7,1 (m, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,6 (m, 2H).

30 Стадія Е: Одержання 4-(3-(2-фтор-6-метилбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти

30 До розчину етил-4-(3-(2-фтор-6-метилбензилокси)феніл)-4-оксобутирату (Стадія D, 8,56г, 24,9ммоль) у абсолютному етанолі (100мл) при кімнатній температурі додавали 1-н. розчин NaOH (40мл). Реакційну суміш перемішували протягом 3год, підкислювали 1M HCl і концентрували. Залишок розчиняли у хлороформі і промивали 0,1M HCl, розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Очищення здійснювали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (хлороформ:метанол, 95:5 (з домішкою оцтової кислоти)) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

35 ^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3): 2,4 (s, 3H); 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9-7,1 (m, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,6 (m, 2H).

40 Приклад 37: Синтез етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутирату



55 Стадія А: Одержання 2,6-диметилбензилового спирту

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія А.

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

60 Стадія В: Одержання 3-(2,6-диметилбензилокси)ацетофенону

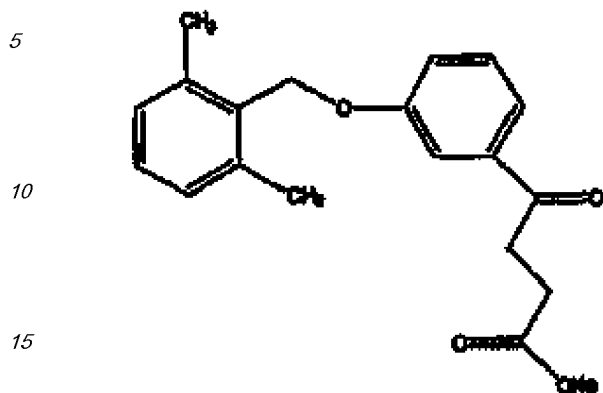
Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія В.

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

60 Стадія С: Одержання етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 17, Стадія В.

65 ^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3): 1,2 (s, 3H); 2,4 (s, 6H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 4,4 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,6 (m, 2H).



20 Стадія А: Одержання 2,6-диметилбензилового спирту Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія А.

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

Стадія В: Одержання 3-(2,6-диметилбензилокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія В.

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

25 Стадія С: Одержання етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 17, Стадія В.

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

Стадія D: Одержання 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомаляної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 36, Стадія Е.

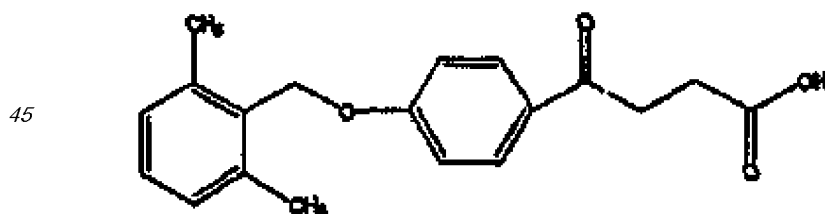
30 ^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3): 2,4 (s, 6H); 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,2-7,3 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,6 (m, 2H).

Стадія Е: Одержання натрієвої солі 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомаляної кислоти

35 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомаляну кислоту (Стадія D, 5,5г, 17,6ммоль) розчиняли у абсолютному етанолі (20мл) при обережному нагріванні, після чого додавали NaOH (0,705г) при температурі 0°C. Одержану реакційну суміш перемішували протягом 1год, концентрували у вакуумі і ліофілізували з одержанням твердої речовини білого кольору.

^1H ЯМР (270МГц, D_2O): 2,0 (s, 6H); 2,5 (t, 2H); 3,0 (t, 2H); 4,8 (s, 2H); 6,8 (d, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,2 (t, 1H); 7,5 (d, 2H).

40 Приклад 39: Синтез 4-(4-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомаляної кислоти



50 Стадія А: Одержання 2,6-диметилбензилового спирту Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія А.

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

Стадія В: Одержання 4-(2,6-диметилбензилокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія В.

55 ^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3): 2,4 (s, 6H); 2,6 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 7,0-7,2 (m, 5H); 8,0 (d, 2H).

Стадія С: Одержання етил-4-(4-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 17, Стадія В.

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

60 Стадія D: Одержання 4-(4-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомаляної кислоти

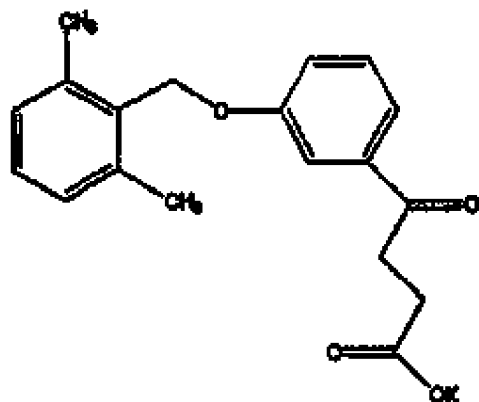
Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 36, Стадія Е.

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

ПРИКЛАД 40: Синтез калієвої солі 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомаляної кислоти

65

5
10
15



Стадія А: Одержання 2,6-диметилбензилового спирту

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія А.

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

Стадія В: Одержання 3-(2,6-диметилбензилокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія В.

^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3): 2,3 (s, 6H); 2,6 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,45 (t, 1H); 7,6 (m, 2H).

Стадія С: Одержання етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 17, Стадія В.

^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3): 1,2 (s, 3H); 2,4 (s, 6H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 4,4 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,45 (t, 1H); 7,6 (m, 2H).

Стадія D: Одержання 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомаєляної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 36, Стадія Е.

^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3): 2,4 (s, 6H); 2,5 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,2-7,3 (m, 2H); 7,45 (t, 1H); 7,6 (m, 2H).

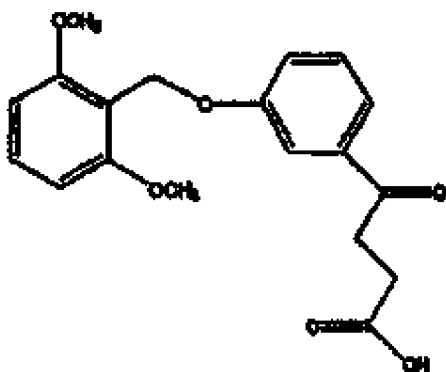
Стадія Е: Одержання калієвої солі 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомаєляної кислоти

4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомаєляну кислоту (Стадія D, 6,0г, 19,4ммоль) розчиняли у абсолютному етанолі (20мл) при обережному нагріванні, після чого додавали KOH (1,21г) при температурі 0°C. Одержану реакційну суміш перемішували протягом 1год, концентрували у вакуумі і ліофілізували з одержанням твердої речовини білого кольору.

^1H ЯМР (270МГц, D_2O): 2,3 (s, 6H); 2,5 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,2-7,3 (m, 2H); 7,45 (t, 1H); 7,6 (m, 2H).

Приклад 41: Синтез 4-(3-(2,6-диметоксibenзилокси)феніл)-4-оксомаєляної кислоти

40
45
50



Стадія А: Одержання 2,6-диметилбензилового спирту

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія А.

^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3): 3,9 (s, 6H); 4,8 (s, 2H); 6,5 (d, 2H); 7,25 (m, 1H).

Стадія В: Одержання 3-(2,6-диметилбензилокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія В.

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

Стадія С: Одержання етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 17, Стадія В.

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

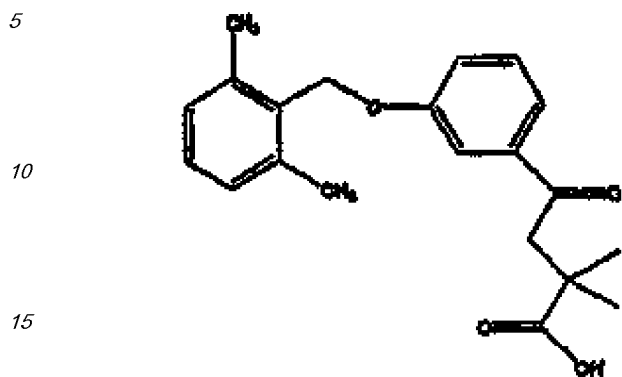
Стадія D: Одержання 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомаєляної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 36, Стадія Е.

65

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

Приклад 42: Синтез 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксо-2,2-диметилмасляної кислоти



Стадія А: Одержання 2,6-диметилбензилового спирту

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія А.

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

Стадія В: Одержання 3-(2,6-диметилбензилокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія В.

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

Стадія С: Одержання етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксо-2,2-диметилбутирату

До розчину 3-(2,6-диметилбензилокси)ацетофенону (Стадія В, 4,11г, 16,1ммоль) у безводному THF (60мл) та DMPU (12мл) при температурі -60°C у атмосфері аргону додавали при перемішуванні розчин біс(триметилсиліл)аміду літію (1,0М, 17,74мл). Після 10хв перемішування при температурі -60 °С швидко додавали етил-2-бромізобутират (4,73г, 24,2ммоль). Реакційну суміш додатково перемішували протягом 10хв, після чого нагрівали до кімнатної температури протягом 4год. Неочищену суміш розчиняли у EtOAc і промивали водою. Водний шар ще раз екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували і очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (гексан:етилацетат, 4:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

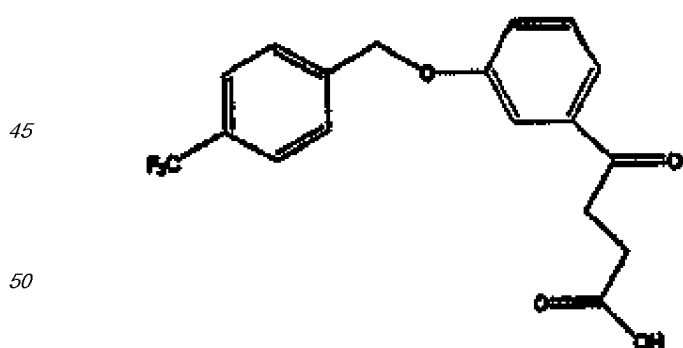
¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 1,2 (t, 3H); 1,3 (s, 6H); 2,3 (s, 6H); 3,3 (s, 2H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,6 (m, 2H).

Стадія D: Одержання 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксо-2,2-диметилмасляної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 36, Стадія Е.

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

Приклад 43: Синтез 4-(3-(4-(трифторметил)бензилокси)феніл)-4-оксо-2,2-диметилмасляної кислоти



Стадія А: Одержання 3-(4-трифторметил)бензилокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 31, Стадія А, із використанням 4-(трифторметил)бензилброміду та 3-гідроксіяцетофенону як вихідного матеріалу.

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

Стадія В: Одержання етил-4-(3-(4-трифторметил)бензилокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 17, Стадія В.

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

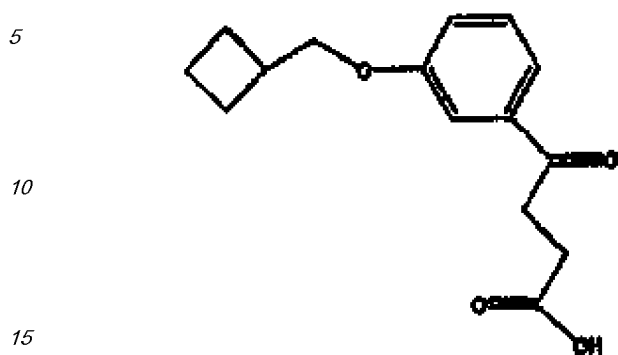
Стадія С: Одержання 4-(3-(4-(трифторметил)бензилокси)феніл)-4-оксо-2,2-диметилмасляної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 36, Стадія Е.

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

Приклад 44: Синтез 4-(3-(циклобутил)-метокси)феніл)-4-оксо-2,2-диметилмасляної кислоти

65



Стадія А: Одержання 3-((циклобутил)-метокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія А, із використанням циклобутилметилброміду та 3-гідроксіяцетофенону як вихідних матеріалів.

20 ^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3): 1,9 (m, 4H); 2,1 (m, 2H); 2,5 (s, 3H); 2,7 (m, 1H); 4,0 (d, 2H); 7,1 (dd, 1H); 7,4 (t, 1H); 7,5-7,6 (m, 2H).

Стадія В: Одержання етил-4-(3-((циклобутил)-метокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія С.

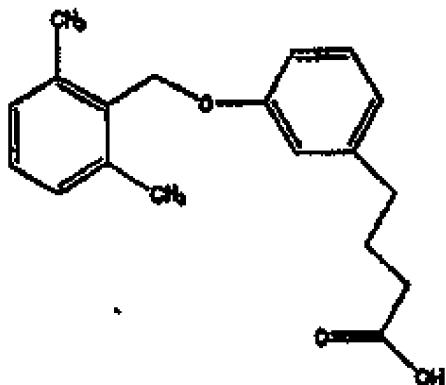
25 ^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3): 1,2 (t, 3H); 1,9 (m, 4H); 2,1 (m, 2H); 2,7 (m, 1H); 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 4,0 (d, 2H); 4,1 (q, 2H); 7,1 (dd, 1H); 7,4 (t, 1H); 7,5-7,6 (m, 2H).

Стадія С: Одержання 4-(3-((циклобутил)-метокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 36, Стадія Е.

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

Приклад 45: Синтез 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)масляної кислоти



Стадія А: Одержання 2,6-диметилбензилового спирту

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія А.

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

Стадія В: Одержання 3-(2,6-диметилбензилокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія В.

50 ^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3): 2,4 (s, 6H); 2,6 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (dd, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,6 (m, 2H).

Стадія С: Одержання етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 17, Стадія В.

55 ^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3): 1,2 (s, 3H); 2,4 (s, 6H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 4,4 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,6 (m, 2H).

Стадія D: Одержання 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 36, Стадія Е.

60 ^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3): 2,4 (s, 6H); 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,2-7,3 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,6 (m, 2H).

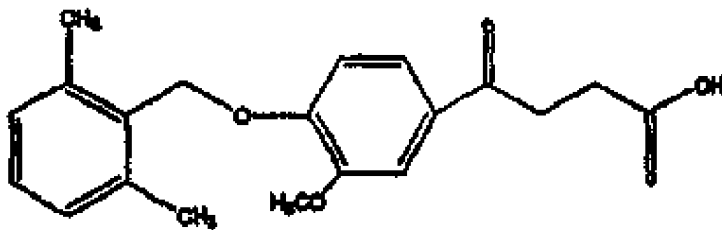
Стадія Е: Одержання 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)масляної кислоти

65 Розчин 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти (Стадія D, 3г, 9,6ммоль), гідразину (1,41мл, 28,8ммоль) та гідроксиду калію (1,61г, 28,8ммоль) у етиленгліколі (12мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4год, і до реакційної суміші додавали воду (18мл) та 6-н. розчин HCl (10мл). Неочищену реакційну суміш концентрували, залишок розчиняли у EtOAc , промивали водою і розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Очищення здійснювали шляхом флеш-хроматографування на колонці із

силікагелем (хлороформ:метанол, 95:5 (з домішкою оцтової кислоти)) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

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

Приклад 46: Синтез 4-[[4-(2,6-диметилбензилокси)-3-метокси]феніл]-4-оксомасляної кислоти



Стадія А: Одержання 2,6-диметилбензилового спирту

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія А.

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

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

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія В

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

Стадія С: Одержання етил-4-[[4-(2,6-диметилбензилокси)-3-метокси]феніл]-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 17, Стадія В.

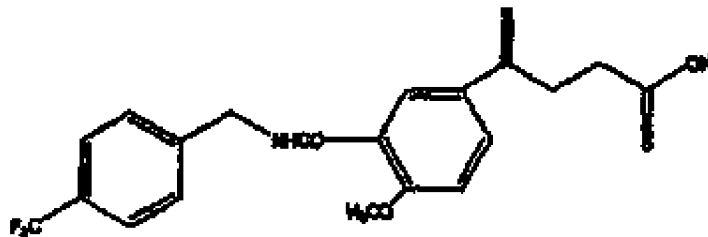
¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 1,2 (s, 3H); 2,4 (s, 6H); 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 3,9 (s, 3H); 4,4 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,0-7,2 (m, 4H); 7,6 (m, 2H).

Стадія D: Одержання 4-[[4-(2,6-диметилбензилокси)-3-метокси]феніл]-4-оксомасляної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 36, Стадія Е.

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

Приклад 47: Синтез 4-{3-[[4-(трифторметилбензиламіно)карбоніл]-4-метокси]феніл]-4-оксомасляної кислоти



Стадія А: Одержання метил-2-метокси-5-ацетилбензоату

До розчину метил-2-гідрокси-5-ацетилбензоату (12г, 61,7ммоль) у DMF (200мл) додавали при перемішуванні карбонат цезію (24,15г, 74,1ммоль) та MeI (9,64г, 68ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16год при температурі 0°C, після чого розбавляли етилацетатом, промивали водним розчином Na₂S₂O₅, розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Очищення здійснювали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (етилацетат:гексан, 1:2) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

¹H ЯМР (270МГц, DMSO); 2,6 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 3,9 (s, 3H); 7,3 (d, 1H); 8,1 (dd, 1H); 8,2 (s, 1H).

Стадія В: Одержання 2-метокси-5-ацетилбензойної кислоти

Метил-2-метокси-5-ацетилбензоат (Стадія А, 3г, 14,4ммоль) розчиняли у оцтовій кислоті (80мл), після чого обробляли HCl (28мл). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4год, концентрували під зниженим тиском і ліофілізували з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини кремового кольору, яку використовували без додаткового очищення.

¹H ЯМР (270МГц, DMSO); 2,6 (s, 3H); 3,9 (s, 3H); 7,3 (d, 1H); 8,1 (dd, 1H); 8,2 (s, 1H).

Стадія С: Одержання 5-ацетил-2-метокси-N-[[4-(трифторметил)феніл]-метил]бензаміду

До розчину 2-метокси-5-ацетилбензойної кислоти (Стадія В, 2,5г, 12,8ммоль), HOBT·H₂O (2,08г, 15,4ммоль) та EDC (3,70г, 19,3ммоль) у CH₂Cl₂ (20мл) та DMF (5мл) додавали при перемішуванні 4-(трифторметил)бензиламін (2,48г, 14,1ммоль), і одержану суміш перемішували протягом 16год при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, після чого повторно розчиняли у етилацетаті. Органічний шар промивали 3% розчином K₂CO₃, 1-н. розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Очищення здійснювали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (хлороформ:метанол, 95:5) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

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

Стадія D: Одержання етил-4-{3-[[4-(трифторметилбензиламіно)карбоніл]-4-метокси]феніл]-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 17, Стадія В.

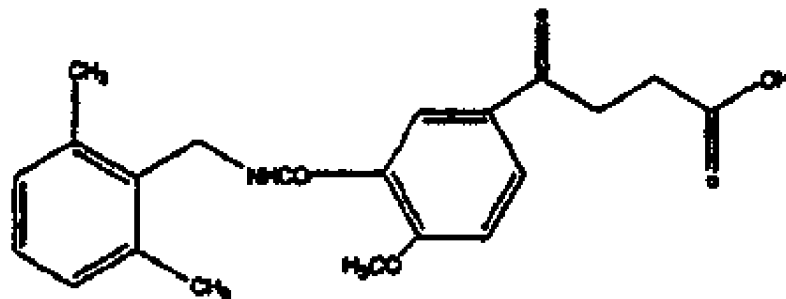
¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 1,2 (s, 3H); 2,6 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,4 (q, 2H); 4,8 (s, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,4 (d, 2H); 7,6 (d, 2H); 8,1 (dd, 1H); 8,8 (s, 1H).

Стадія Е: Одержання 4-{3-[[4-(трифторметилбензиламіно)-карбоніл]-4-метокси]феніл}-4-оксомасляної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 36, Стадія Е.

¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃:CD₃OD): 2,6 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,7 (s, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,4 (d, 2H); 7,6 (d, 2H); 8,1 (dd, 1H); 8,8 (s, 1H).

Приклад 48: Синтез 4-{3-[[2,6-диметилбензиламіно)-карбоніл]-4-метокси]феніл}-4-оксомасляної кислоти



Стадія А: Одержання 2,6-диметилбензилового спирту

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія А.

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

Стадія В: Одержання N-(2,6-диметилбензил)фталіміду

До розчину 2,6-диметилбензилового спирту (Стадія А, 6,59г, 48,4ммоль) у DMSO (20мл) при кімнатній температурі додавали при перемішуванні хлортриметилсилан (15,75мл, 145ммоль), і одержану суміш перемішували протягом 1год. До цієї реакційної суміші додавали етилацетат і воду, органічний шар промивали розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з одержанням масла. Маслянистий залишок повторно розчиняли у DMF (100мл) і додавали фталімід калію (10,76г, 58,1ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16год при кімнатній температурі, додавали етилацетат, органічний шар промивали 3% розчином Na₂CO₃, 1-н. розчином HCl, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з одержанням твердої речовини білого кольору. Очищення здійснювали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (хлороформ:метанол, 95:5) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (270МГц, DMSO): 2,3 (s, 6H); 4,8 (s, 2H); 7,0 (m, 3H); 7,8 (s, 4H).

Стадія С: Одержання 2,6-диметилбензиламіну

До розчину N-(2,6-диметилбензил)фталіміду (Стадія В, 7,77г, 29,3ммоль) у етанолі (80мл) додавали при перемішуванні моногідрат гідазину (2,16мл, 44,52ммоль), і реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3,5год. До цієї реакційної суміші додавали HCl для доведення рН до 1, і продовжували нагрівання зі зворотним холодильником на протязі 3,5год, після чого додавали воду, і реакційну суміш фільтрували, фільтрат концентрували, і рН за допомогою 2-н. розчину NaOH доводили до рівня 10. Залишок розчиняли у дихлорметані, промивали розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з одержанням масла, яке використовували без додаткового очищення.

¹H ЯМР (270МГц, DMSO): 2,3 (s, 6H); 3,8 (s, 2H); 7,0 (m, 3H).

Стадія D: Одержання 5-ацетил-2-метокси-N-[[2,6-диметил)феніл)метил]-бензаміду

До розчину 2-метокси-5-ацетилбензойної кислоти (Приклад 47, Стадія В, 2,5г, 12,8ммоль), HOBT (2,08г, 15,4ммоль) та EDC (3,70г, 19,3ммоль) у CH₂Cl₂ (20мл) та DMF (5мл) додавали при перемішуванні 2,6-диметилбензиламін (Стадія С, 1,72г, 12,8ммоль), і одержану суміш перемішували протягом 16год при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, після чого повторно розчиняли у етилацетаті. Органічний шар промивали 3% розчином K₂CO₃, 1-н. розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Очищення здійснювали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (хлороформ:метанол, 95:5) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 2,5 (s, 6H); 2,6 (s, 3H); 3,9 (s, 3H); 4,7 (s, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,2 (m, 3H); 7,6 (br, 1H); 8,1 (dd, 1H); 8,8 (s, 1H).

Стадія Е: Одержання етил-4-{3-[[2,6-диметилбензиламіно)-карбоніл]-4-метокси]феніл}-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 17, Стадія В.

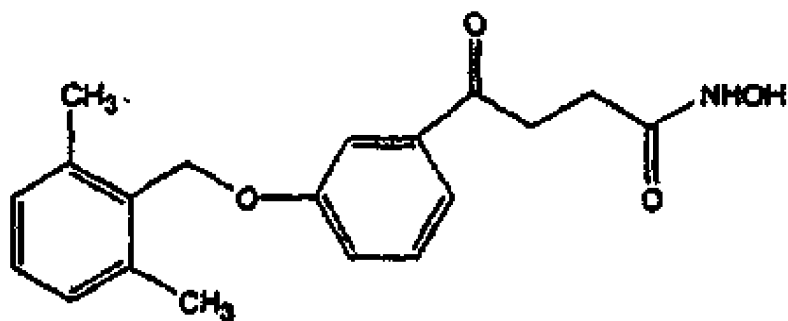
¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 1,2 (t, 3H); 2,4 (s, 6H); 2,7 (t, 2H); 3,3 (i, 2H); 3,9 (s, 3H); 4,4 (q, 2H); 4,7 (s, 2H); 7,0 (m, 3H); 7,2 (m, 1H); 8,1 (dd, 1H); 8,7 (s, 1H).

Стадія F: Одержання 4-{3-[[2,6-диметилбензиламіно)-карбоніл]-4-метокси]феніл}-4-оксомасляної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 36, Стадія Е.

¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃:CD₃OD): 2,4 (s, 6H); 2,7 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 3,9 (s, 3H); 4,7 (s, 2H); 7,0 (m, 3H); 7,2 (m, 1H); 8,1 (dd, 1H); 8,7 (s, 1H).

Приклад 49: Синтез 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутанкарбогідроксамової кислоти



Стадія А: Одержання 2,6-диметилбензилового спирту

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія А.

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

Стадія В: Одержання 3-(2,6-диметилбензилокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія В.

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

Стадія С: Одержання етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 17, Стадія В.

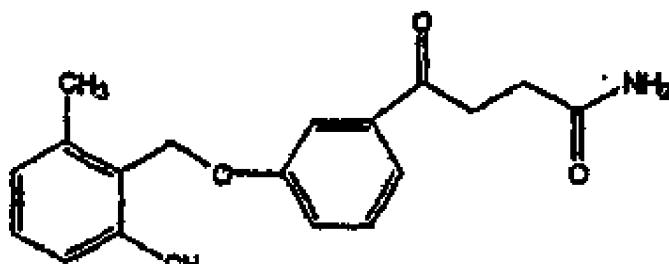
^1H ЯМР (270МГц, CDCl_3): 1,2 (s, 3H); 2,4 (s, 6H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 4,4 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,6 (m, 2H).

Стадія D: Одержання 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутанкарбогідроксамової кислоти

До розчину гідрохлориду гідроксиламіну у безводному етанолі додавали розчин гідроксиду калію у безводному етанолі при температурі 35°C. Охолоджували суміш, і додавали етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутират (Стадія С) і порошкоподібний гідроксид калію.

Через кілька годин реакційну суміш розбавляли водою і нейтралізували хлористоводневою кислотою, фільтрували і перекристалізували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

Приклад 50: Синтез 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутирамід



Стадія А: Одержання 2,6-диметилбензилового спирту Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія А.

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

Стадія В: Одержання 3-(2,6-диметилбензилокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія В.

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

Стадія С: Одержання етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 17, Стадія В.

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

Стадія D: Одержання 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія D.

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

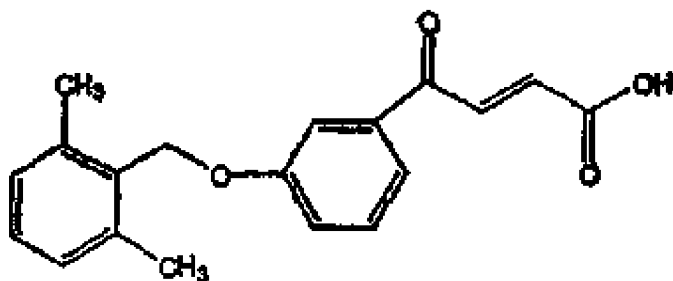
Стадія E: Одержання 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутирамід

До розчину 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти (Стадія D) у DMF додавали триетиламін та BOP, після 2год перемішування реакційну суміш додавали до рідкого аміаку при температурі -40°C, і одержану суміш нагрівали протягом 16год з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

Приклад 51: Синтез 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксо-2-бутенової кислоти

5

10



Стадія А: Одержання 2,6-диметилбензилового спирту Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія А.

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

15

Стадія В: Одержання 3-(2,6-диметилбензилокси)ацетофенону Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія В.

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

Стадія С: Одержання етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

20

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 17, Стадія В.

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

Стадія D: Одержання етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксо-3-бромбутирату

25

До охолодженого льодом розчину етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутирату (Стадія С, 3г, 9ммоль) у безводному діетиловому ефірі (70мл) крапля за краплею додавали бром (0,7971г, 9,9ммоль), розведений у діетиловому ефірі (30мл). Після 4год перемішування реакційну суміш концентрували і очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (EtOAc:гексан, 1:4) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

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

30

Стадія Е: Одержання етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксо-2-бутеноату

Триетиламін (5,95г, 58,9ммоль) додавали до розчину етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксо-3-бромбутирату (Стадія D, 2,47г, 5,8ммоль) у чотирьохлористому вуглеці (50мл). Після перемішування протягом 4год при кімнатній температурі реакційну суміш кілька разів фільтрували через шар силікагелю і концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

35

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

Стадія F: Одержання 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксо-2-бутенової кислоти

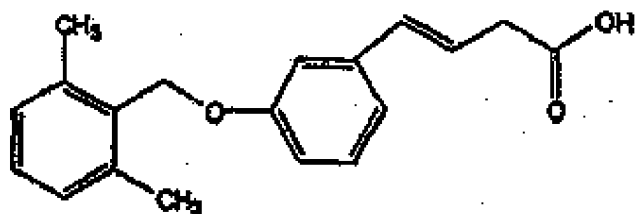
40

До розчину етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксо-2-бутеноату (Стадія Е) у абсолютному етанолі при низькій температурі додавали водний розчин гідроксиду натрію, через 1год концентрували і очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (хлороформ:метанол, 95:5 (з домішкою оцтової кислоти)).

Приклад 52: Синтез 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-3-бутенової кислоти

45

50



Стадія А: Одержання 2,6-диметилбензилового спирту

55

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія А.

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

Стадія В: Одержання 3-(2,6-диметилбензилокси)ацетофенону

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 35, Стадія В.

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

60

Стадія С: Одержання етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутирату

Вказану в заголовку сполуку одержали за способом Прикладу 17, Стадія В.

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

Стадія D: Одержання етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-гідроксибутирату

65

До розчину етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутирату (Стадія С) у тетрагідрофурані додавали боргідрид натрію, розчинений у воді, через 3-4год перемішування при кімнатній температурі припиняли реакцію

доданням кислоти. Органічний шар розчиняли в дихлорметані, промивали водою, водним розчином бікарбонату натрію і розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. У разі потреби, сполуку можна очищати шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (EtOAc:гексан).

5 Стадія E: Одержання етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-бромбутирату

До розчину етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-гідроксибутирату (Стадія D) у діоксані крапля за краплею додавали розчин триброміду фосфору у діоксані. Після перемішування протягом 16 год при кімнатній температурі реакцію припиняли доданням води і хлороформу. Через кілька хвилин реакційну суміш нейтралізували слабким водним розчином основи, сушили органічний шар над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували і очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (EtOAc:гексан).

10 Стадія F: Одержання етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-3-бутеноату

До розчину етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-бромбутирату (Стадія E) у чотирьохлористому вуглеці додавали триетиламін. Після перемішування протягом приблизно 4 год суміш кілька разів фільтрували через шар силікагелю і концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

15 Стадія G: Одержання 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-3-бутенової кислоти

До розчину етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-3-бутеноату (Стадія F) у абсолютному етанолі додавали при низькій температурі водний розчин гідроксиду натрію, через 1 год концентрували і очищали шляхом флеш-хроматографування на колонці із силікагелем (хлороформ:метанол, 95:5 (з домішкою оцтової кислоти)).

20 Приклади біологічної активності

Приклад А. Сполука АН зменшує інтенсивність відхилення обміну речовин від норми при інсулінзалежному діабеті

Стрептозотоцин (STZ) являє собою токсин, який селективно руйнує інсулінпродукуючі бета-клітини підшлункової залози і широко застосовується для індукування інсулінзалежного діабету у експериментальних тварин.

25 Мишей-самиць лінії Balb/C (вік 8 тижнів; маса 18-20г) піддавали обробці стрептозотоцином (STZ) (50мг/кг внутрішньоочередово щоденно протягом п'яти днів). Через чотирнадцять днів після введення останньої дози STZ визначали рівні глюкози в крові для перевірки діабетичного стану тварин; мишей розділяли на дві групи по 5 тварин у кожній, одній з яких щоденно за допомогою шлункового зонда вводили Сполуку АН (250мг/кг), тоді як друга одержувала носій (0,75% розчин гідроксипропілметилцелюлози, суспендувального агента, у воді). Контролювався також стан групи недіабетичних мишей тієї саме партії, які не одержували STZ. Для визначення концентрації глюкози крові періодично відбирали проби крові, реєстрували також масу тіла.

30 Через кілька тижнів обробки концентрації глюкози в крові у мишей, які одержували Сполуку АН перорально, почали зменшуватись у напрямку вихідного рівня, у той час як рівні глюкози в крові у контрольних тварин, які одержували носій, продовжували зростати. Показники маси тіла, концентрації глюкози в крові, тригліцеридів та холестерину через 14 тижнів після початку обробки лікарським засобом наведені у Таблиці 1.

Хімічні показники сироватки та маса тіла мишей з діабетом, що був викликаний стрептозотоцином, які одержували Сполуку АН перорально протягом 14 тижнів				
Група	Глюкоза (мг/дл)	Тригліцериди (мг/дл)	Холестерин (мг/дл)	Маса тіла (г)
Недіабетичні+носій	138±6	88±9	88±6	21±0,6
Діабетичні+носій	615±46	154±16	133±6	17,5±1,0
Діабетичні+Сполука АН	207±12	62±7*	82±2*	21,7±0,8*

*=значуща різниця порівняно з STZ діабетичною групою, P <0,001

40 Результатом перорального застосування Сполуки АН було значне зменшення відхилень обміну речовин від норми, пов'язаних з інсулінзалежним діабетом.

50 Приклад В. Пероральне застосування Сполуки АН поліпшує виживаність мишей з летальним інсулінозалежним діабетом

Мишей-самиць лінії Balb/C (віком 14 тижнів) піддали обробці однією дозою стрептозотоцину (175мг/кг внутрішньоочередово) з метою індукування тяжкого інсулінзалежного діабету. Через сім днів мишей розділили на три експериментальні групи, які одержували Сполуку АН, піоглітазон та носій. Мишей піддавали обробці щоденно за допомогою шлункового зонда, і протягом експериментального періоду контролювали рівень виживаності.

Вживаність через 12 тижнів	
Групи	Експериментальні тварини, що вижили
Носій	0/5
Піоглітазон, 30мг/кг/добу	2/5
Сполука АН, 250мг/кг/добу	4/5

60 Усі тварини-діабетики, які одержували перорально носій, загинули від тяжкого діабету, який не піддавався лікуванню. Дві з п'яти тварин, які одержували піоглітазон, антидіабетичний сенсibilізатор інсуліну, який застосовується для лікування людей з неінсулінзалежним діабетом, були живими через 12 тижнів, але втратили

15-20% маси тіла. Чотири з п'яти тварин, які одержували Сполуку АН перорально, були живими через 12 тижнів, маса їхнього тіла була відновлена і підтримувалась у нормальному діапазоні.

Приклад С: Пероральне введення Сполуки АА зменшує рівень смертності при тяжкому інсулінозалежному діабеті

Мишей-самиць лінії Valb/C (віком 19 тижнів на початку експерименту) провокували повторними великими дозами STZ (75мг/кг внутрішньочеревинно протягом 5 послідовних днів). Після цього тварин розділили на дві групи (по 20 мишей у кожній) відповідно до тяжкості діабету. Через чотири дні після введення останньої дози STZ розпочали обробку експериментальними речовинами. Одна група одержувала носій (0,4мл 0,75% розчину гідроксипропілметилцелюлози, перорально), а друга група одержувала Сполуку АА (30мг/кг/добу) перорально. Після трьох тижнів щоденної обробки сукупна смертність у контрольній групі, що одержувала носій, становила 19/20 мишей. Навпаки, протягом цього періоду часу у групі, яка одержувала Сполуку А, загинуло лише 5/20 мишей.

Приклад D: Сполука АН зменшує кількість випадків спонтанного діабету і смертності у NOD мишей

У значній частини NOD ("неожирілих діабетичних") мишей розвивається інсулінозалежний діабет, як наслідок спонтанного автоімунного руйнування панкреатичних інсулоцитів. Дві групи по 20 NOD мишей (віком 6 тижнів) щоденно обробляли перорально носієм (0,4мл 0,75% розчину гідроксипропілметилцелюлози (HPMC) у воді) або Сполукою АН (200мг/кг/день), суспендованою у HPMC. Рівень смертності внаслідок спонтанного розвитку тяжкого інсулінозалежного діабету контролювали протягом семи місяців. На кінець цього періоду часу 13 з 20 мишей, які одержували носій, загинули від діабету, що не піддавався лікуванню, в той час як у групі, яку лікували Сполукою АН, загинули лише 5/20 мишей.

Приклад E: Сполука АW полегшує гіперглікемію та гіперліпідемію і зменшує інтенсивність симптомів при жировій інфільтрації печінки у ожирілих мишей-діабетиків лінії ob/ob

Миші лінії ob/ob мають дефект гена лептину, білка, який бере участь у регулюванні апетиту та енергетичного метаболізму, і страждають на гіперфагію, ожиріння та є інсулінорезистентними. У них розвивається гіперглікемія та жирова інфільтрація печінки.

Мишей-самців (худих (ob/+ гетерозиготні) та ожирілих (ob/ob гомозиготні)) лінії C57BL/6 віком приблизно 8 тижнів одержали від фірми Jackson Labs (Bar Harbor, штат Меріленд) і поділяли за випадковою схемою на групи з 5 тварин кожна таким чином, щоб маса тіла та концентрації глюкози в крові у групах були аналогічними. Усіх тварин утримували в умовах регулювання температури (23 °C), відносної вологості (50±5%) та освітлення (7:00-19:00) і забезпечували вільний доступ до води та лабораторного раціону (Formulab Diet 5008, Quality Lab Products, Elkridge, штат Меріленд). Рівні глюкози в крові визначали за встановленою практикою за допомогою індикаторних стрічок для визначення глюкози в крові та приладу Glucometer Elite XL (Bayer Corporation) для визначення рівнів глюкози в крові. Через певні періоди часу відбирали з ретроорбітального синусу проби крові (~100мкл) в гепаринізовані капілярні трубки для аналізу хімічних показників сироватки. Аналіз хімічних показників сироватки (глюкоза, тригліцериди, холестерин, BUN (сечовинний азот крові), креатинін, AST (аспартат-амінотрансфераза), ALT (аланін-амінотрансфераза), SDH (сорбітдегідрогеназа), CPK (креатинфосфокіназа) та вільні жирні кислоти) здійснювали на аналізаторі Hitachi 717 Analyzer; рівні інсуліну в плазмі та панкреатичного інсуліну визначали за допомогою потенціометричного імунолюмінесцентного аналізу (Origen Analyzer, Igen, Inc., Gaithersburg, штат Меріленд).

Партію мишей типу ob/ob поділяли на експериментальні групи, як вказано вище, і тварини щоденно перорально одержували дози Сполуки АW (10мг, 30мг, 100мг, 150мг або 300мг), розіглітазону (1мг, 3мг, 10мг або 30мг) або піоглітазону (30мг або 100мг). Дві останні згадані сполуки є інсулінсенсibiliзуювальними лікарськими засобами, що застосовуються для лікування пацієнтів-людей з інсулінонезалежним цукровим діабетом, і в даному випадку вони використовуються як речовини порівняння для визначення ефективності та безпечності сполук за цим винаходом. Діапазони дозування сполук у цьому експерименті добирали таким чином, щоб включати як субоптимальні, так і потенційно супероптимальні дози.

Сполука АW викликає зниження рівня глюкози в крові, порівнянне з тим, яке досягається за допомогою піоглітазону та розіглітазону, як показано в таблиці 3. При дозах від 100мг/кг/день до 300мг/кг/день Сполука АW зменшує сироваткові рівні тригліцеридів та жирних кислот краще, ніж розіглітазон чи піоглітазон при їхніх оптимальних антигіперглікемічних дозах.

Вплив Сполуки АW, піоглітазону (PG) та розіглітазону (RSG) на сироваткові рівні глюкози, тригліцеридів та вільних жирних кислот у ob/ob мишей			
Група	Глюкоза±стандартне відхилення (СКВ) (мг/дл)	Тригліцериди±СКВ (мг/дл)	Вільні жирні кислоти±СКВ (мікромоль/л)
ob/+	268,6±12,9	111,6±12,0	2216±197,4
ob/ob	384,2±53,8	106,6±2,909	3399±345,6
AW-10	369,6±62,5	115,6±7,8	3697,4±357,8
AW-30	280,2±46,7	96,4±7,3	2552,2±334,7
AW-100	286±47,1	66,2±5,9	14476±82,1
AW-150	186,6±28,8	72,6±5,6	1481±158,8
AW-300	128,4±8,8	63,6±3,4	1452,6±111,1
PG-30	188,2±21,4	111,2±7,5	2606±139,2
PG-100	174,6±11,5	95,2±4,8	1983,4±66,1

RSG-1	142,75±8,8	109,75±4,4	2090,75±67,7
RSG-3	190,2±12,7	107,8±3,8	2317,6±85,3
RSG-10	188,2±21,4	111,2±7,5	2606,4±139,2
RSG-30	174,6±11,5	95,2±4,8	1983,4±66,1

5 У мишей типу ob/ob розвивається хронічна запальна жирова інфільтрація печінки, і вони розглядаються як тваринна модель для відтворення неалкогольного жирового гепатиту (NASH), стану, який може призвести до прогресивного цирозу та порушення функції печінки. При NASH накопичення жиру підвищує сприйнятливості
10 печінки до запального пошкодження. Одним із характерних симптомів NASH у пацієнтів є, за відсутності вірусної інфекції або алкоголізму, підвищені сироваткові рівні ферментів, які вивільнюються із пошкоджених гепатоцитів, наприклад, аланін-амінотрансферази (ALT), аспартат-амінотрансферази (AST) та сорбітдегідрогенази (SDH). Рівні цих ферментів у ob/ob мишей підвищені, як наслідок жирової інфільтрації печінки та вторинного запалення. У Таблиці 4 показані рівні ALT, AST та SDH у пробах сироватки мишей, які
15 одержували Сполуку AW, піоглітазон та розіглітазон, а також сироваткові рівні ферментів нормальних худих мишей та контрольних мишей-діабетиків, які одержували лише носій. Рівні ALT, AST та SDH значно підвищені у ожирілих ob/ob мишей-діабетиків порівняно з худими мишами. Наслідком лікування сполукою AW у дозах від 30мг/кг/добу до 300мг/кг/добу є дозозалежне зниження сироваткових рівнів ферментів печінки. Навпаки, піоглітазон (30мг/кг/добу та 100мг/кг/добу) та розіглітазон (1-30мг/кг/добу) індукували підвищення рівнів ALT та AST і не змінювали рівнів SDH.
20 Сироваткові рівні ферментів печінки корелювали з гістологією печінки. Ожирілі ob/ob миші-діабетики, які одержували носій, демонстрували явно виражене накопичення жиру у печінці у вигляді дискретних внутрішньоклітинних краплинок. Щоденне лікування Сполучкою AW протягом 4 тижнів викликало явно виражене зменшення жирових краплинок у печінці, в той час як ні піоглітазон, ні розіглітазон не зменшували розміру або густини жирових краплинок у гепатоцитах.

25

Вплив Сполуки AW, піоглітазону та розіглітазону на сироваткові ферментативні показники пошкодження печінки			
Група	ALT (Од/л) ±СКВ	AST (Од/л) ±СКВ	SDH (Од/л) ±СКВ
Худі	106,4±16,3	25,6±2,7	23,2±4,5
Діабетичні	447,2±63,4	645,6±104,8	745,8±102,4
2022-10	483,8±81,9	653,4±104,8	626,8±93,8
AW-30	320,2±46,2	399,6±74,4	333,0±66,9
AW-100	202,8±38,0	143,8±30,4	121,2±14,1
AW-150	149,2±15,6	185,8±26,0	166,2±20,0
AW-300	188,2±10,3	335,4±44,8	207,0±29,3
PG-30	713,6±80,6	1024±88,7	782,0±70,6
PG-100	646,0±56,1	901,0±49,3	603,0±27,3
RSG-1	668,8±42,9	798,0±73,8	644,5±51,6
RSG-3	716,6±56,6	853,8±43,8	615,4±38,6
RSG-10	713,6±80,5	1024,0±88,7	782,0±70,6
RSG-30	646,0±56,1	901,2±49,3	603,0±27,3

30

35

40

45

Маса тіла ob/ob мишей зростала протягом чотирьохтижневого експериментального періоду. Як показано у Таблиці 5, піоглітазон та розіглітазон посилювали зростання маси тіла порівняно з мишами, які одержували носій, у той час як Сполука AW викликала дозозалежне зменшення зростання маси тіла.

50

55

60

65

Вплив сполуки AW, піоглітазону та розіглітазону на зростання маси тіла ob/ob мишей	
Групи	Середнє зростання маси тіла (грами)
Гідроксипропілметилцелюлоза (носій)	106,4±16,3
AW-3мг/кг/добу	+7,4
AW-10мг/кг/добу	+7,3
AW-30мг/кг/добу	+6,77
AW-100мг/кг/добу	+6,4
AW-150мг/кг/добу	+3,4
AW-300мг/кг/добу	-0,7
PG-30мг/кг/добу	+10,0
PG-100мг/кг/добу	+13,6
RSG-1мг/кг/добу	+8,2
RSG-3мг/кг/добу	+8,5
RSG-10мг/кг/добу	+11,0
RSG-30мг/кг/добу	+12,0

Приклад F: Гострі гіпоглікемічні ефекти сполук за цим винаходом у мишей-діабетиків: Експеримент 1

Сполуки за цим винаходом демонструють гостру антигіперглікемічну активність у тварин з інсулінонезалежним діабетом.

Діабетичні ob/ob миші-самці були довільно поділені на групи по п'ять тварин у кожній. Маса тіла тварин становила 50-55г, і рівні глюкози в крові становили приблизно 300мг/дл у стані насичення. За допомогою шлункового зонда вводили одноразову пероральну дозу експериментальної речовини, суспендованої у 0,5% розчині носія (карбоксиметилцелюлоза). Рівні глюкози в крові визначали у краплинах крові, які одержували шляхом надрізування хвостової вени лезом, за допомогою індикаторних стрічок для визначення глюкози в крові та приладу Glucometer Elite XL (Bayer) для визначення рівнів глюкози в крові через 0год, 0,5год, 2год, 4год, 6год та 18год після введення початкової дози. 10% зниження рівня глюкози в крові порівняно з перорально введеним носієм розглядалось як позитивний результат досліджень. Зниження рівня глюкози в крові було, як правило, максимальним через 6 год після введення лікарського засобу.

Гострий гіпоглікемічний ефект сполук за цим винаходом у ожирілих ob/ob мишей-діабетиків		
Експериментальна група	Цукор крові через бгод	% зниження порівняно з контролем
Носій	297±35	0,0±11,8
Сполука AA	242±25	-18,5±8,4
Сполука AB	181±19	-39,1±6,4
Сполука AF	314±32	-24,6±7,7*
Сполука AG	222±23	-25,3±7,7
Сполука AH	223±11	-24,9±3,7
Сполука AI	255±9	-14,1±3,0
Сполука AJ	190±14	-36,0±4,7
Сполука AK	210±10	-29,3±3,4
Сполука AL	168±13	-43,4±4,4

*Початковий рівень глюкози в крові у цій групі становив 416±29мг/дл, і показник через бгод нормалізований до цього початкового значення. В усіх інших групах у цьому експерименті середній початковий рівень глюкози крові становив ≤300мг/дл.

Приклад G: Гострі гіпоглікемічні ефекти сполук за цим винаходом у мишей-діабетиків: Експеримент 2

Сполуки за цим винаходом демонструють гостру антигіперглікемічну активність у тварин з інсулінонезалежним діабетом.

Мишей-самців типу ob/ob (50-55г; глюкоза в крові ~300мг/дл) поділяли на групи по п'ять тварин у кожній, і тваринам вводили одноразову пероральну дозу експериментального лікарського засобу (250мг/кг), суспендованого у 0,5% розчині носія (карбоксиметилцелюлоза); тварини контрольної групи одержували пероральним шляхом лише носій. Через бгод після перорального введення експериментальних лікарських засобів або носія (контроль) із хвостової вени одержували проби крові, і вміст глюкози визначали за допомогою приладу для визначення рівня глюкози крові.

Гострий гіпоглікемічний ефект сполук за цим винаходом у ожирілих ob/ob мишей-діабетиків		
Експериментальна група	Глюкоза в крові через бгод (мг/дл)	% зниження порівняно з контролем
Контрольна група (носій)	305±20	0,0±5,0
Сполука AN	152±11	-50,2±4,5%
Сполука AQ	220±17	-27,9±4,2%
Сполука AJR.	179±14	-41,3±4,2%
Сполука AS	167±28	-45,2±2,0%
Сполука AT	198±28	-35,1±2,3%
Сполука AU	224±26	-26,6±2,8%
Сполука AV	207±23	-32,1±3,0%
Сполука AW	143±15	-53,1±3,1%
Сполука AX	165±23	-45,9±2,4%
Сполука AY	185±21	-39,3±2,9%
Сполука AZ	186±10	-39,0±6,1%

Пероральна обробка сполуками за цим винаходом викликає гострий антигіперглікемічний ефект у ожирілих мишей-діабетиків.

Приклад H: Антидіабетичні ефекти сполук за цим винаходом у db/db мишей

Db/db миші мають дефект у передачі лептинового сигналу, наслідком чого є гіперфагія, ожиріння та діабет. Крім того, на відміну від ob/ob мишей, які мають відносно сильні панкреатичні острівці, функціонування їхніх інсулінпродукуючих панкреатичних інсуліноцитів під час хронічної гіперглікемії порушується, внаслідок чого вони переходять від стану гіперінсулінемії (пов'язаної з периферичною інсулінорезистентністю) до гіпоінсулінемічного діабету.

Мишам-самцям типу db/db щоденно вводили перорально носій (0,75% розчин гідроксипропілметилцелюлози) або антидіабетичні сполуки, як вказано нижче. Проби крові відбирали через ретроорбітальний синус для аналізу сироваткових хімічних показників або через хвостову вену для визначення рівня глюкози в крові за допомогою індикаторних стрічок та приладу для визначення рівня глюкози в крові.

Після чотирьох тижнів щоденного перорального введення Сполука AW і Сполука BH викликали значне зниження рівнів глюкози в крові. Незважаючи на те, що піоглітазон дійсно початково знижував рівні глюкози в крові протягом перших 3 тижнів, його активність значною мірою знизилась протягом 4 тижня і пізніше. У літературі повідомлялось, що доза піоглітазону, яка застосовувалась у цьому експерименті, була максимально ефективною дозою для обробки db/db мишей [Шімає (Shimaya) та інші, (2000), Metabolism 49:411-7].

Групи	Глюкоза (мг/дл)	Глюкоза (% від контролю)
Носій (контрольна група)	562±24	100±4
Сполука AW - 150мг/кг	313±34*	56±6*
Сполука BH - 150мг/кг	229±49*	41±9*
Піоглітазон - 100мг/кг	558±28	99±5

*Зменшення порівняно зі значенням у контрольній групі, яка одержувала носій, p <0,05

У другому експерименті з db/db мишами антидіабетичну активність сполуки BI порівнювали з антидіабетичною активністю розіглітазону. Після 8 тижнів обробки рівні глюкози в крові та тригліцеридів були значно нижчими у тварин, які одержували Сполуку BI або розіглітазон, порівняно із тваринами контрольної групи, які одержували носій. В опублікованих літературних джерелах повідомлялось, що доза розіглітазону, яка застосовувалась у цьому експерименті, була оптимальною дозою для пізньої стадії діабету у db/db мишей [Ленгард (Lenhard) та інші, (1999) Diabetologia 42:545-54]. До складу кожної групи входило 6-8 мишей.

Групи	Глюкоза (мг/дл)	Тригліцериди (мг/дл)
Носій (контрольна група)	686±47	147±13
Розіглітазон - 20мг/кг	343±38*	89±16*
Сполука BI - 150мг/кг	254±30*	99±8*

*Зменшення порівняно зі значенням у контрольній групі, яка одержувала носій, p <0,05 (однофакторний дисперсійний аналіз)

Приклад I: Антидіабетичні ефекти сполук за цим винаходом у db/db мишей

Миші типу db/db мають дефект у передачі лептинового сигналу, наслідком чого є гіперфагія, ожиріння та діабет. Крім того, на відміну від ob/ob мишей лінії C57BL/6J, функціонування інсулінопродукуючих панкреатичних інсуліноцитів db/db мишей лінії C57BL/KS порушується, внаслідок чого вони переходять від стану гіперінсулінемії (пов'язаної з периферичною інсулінорезистентністю) до гіпоінсулінемічного діабету.

Ожирілих мишей-самців (db/db гомозиготних) лінії C57BL/Ksola віком приблизно 8 тижнів одержали від фірми Jackson Labs (Bar Harbor, штат Меріленд) і поділяли за випадковою схемою на групи з 5-7 тварин кожна таким чином, щоб маса тіла (50-55г) та рівні глюкози в крові (≥ 300 мг/дл у стані насичення) у групах були однаковими; як контрольні групи використовувались худі миші-самці (db/+ гетерозиготні). Мишей витримували для адаптації після прибуття протягом мінімум 7 днів. Усіх тварин утримували в умовах регулювання температури (23 °C), відносної вологості (50±5%) та освітлення (7:00-19:00), і забезпечували вільний доступ до звичайного лабораторного раціону (Formulab Diet 5008, Quality Lab Products, Elkridge, штат Меріленд) та води. Експериментальні групи щоденно одержували пероральні дози 1% розчину гідроксипропілметилцелюлози, сполук BI, BO, BP, BQ або BR протягом 2 тижнів. Після закінчення експериментального періоду проби крові об'ємом 100мкл з ретроорбітального синусу db/db мишей відбирали в гепаринізовані капілярні трубки для аналізу хімічних показників сироватки.

Вплив сполук за цим винаходом на рівні глюкози в крові ненадсерце наведено у Таблиці 10; вплив на сироваткові рівні тригліцеридів та вільних жирних кислот наведено у Таблиці 11.

Вплив Сполук BI, BO, BP, BQ або BR на рівні глюкози в крові на моделі db/db мишей		
Групи	Глюкоза (мг/дл)	Глюкоза (% від контролю)
Носій (контрольна група)	632±19	100±3
BI - 150мг/кг	279±35*	44±6*
BI - 100мг/кг	423±53*	67±8*
BO - 100мг/кг	586±58*	93±9*
BP - 100мг/кг	629±86	99±14
BQ - 100мг/кг	473±49*	75±7*
BR - 82мг/кг	703±64	111±10

* Рівні глюкози в крові у худих недіабетичних db/+ гетерозиготних мишей становили 225±15мг/дл.

5

Вплив Сполук BI, BO, BP, BQ або BR на сироваткові рівні глюкози, тригліцеридів та вільних жирних кислот у db/db мишей		
Група	Тригліцериди ±СКВ (мг/дл)	Вільні жирні кислоти ±СКВ (мкМ)
Худі	142,4±6,3	2577,6±80,8
Діабетичні	444,3±57,3	4044,9±158,5
2022-10	103,6±8,3	2234,0±162,6
AW-30	134,0±13,1	2999,9±98,7
AW-100	261,1±24,3	3766,3±234,5
AW-150	302,1±28,1	3772,6±182,5
AW-300	131,6±20,7	2825,9±110,9
PG-30	253,0±32,0	3653,4±207,5

10

15

Приклад J: Антидіабетичні ефекти сполук за цим винаходом у db/db мишей

20 Миші типу db/db мають дефект у передачі лептинового сигналу, наслідком чого є гіперфагія, ожиріння та діабет. Крім того, на відміну від ob/ob мишей лінії C57BL/6J, функціонування інсулінопродуруючих панкреатичних інсуліноцитів db/db мишей лінії C57BL/KS порушується, внаслідок чого вони переходять від стану гіперінсулінемії (пов'язаної з периферичною інсулінорезистентністю) до гіпоінсулінемічного діабету.

25 Ожирілих мишей-самців (db/db гомозиготних) лінії C57BL/Ksola віком приблизно 8 тижнів одержали від фірми Jackson Labs (Bar Harbor, штат Меріленд) і поділяли за випадковою схемою на групи з 5-7 тварин кожна таким чином, щоб маса тіла (50-55г) та рівні глюкози в крові (≥ 300 мг/дл у стані насичення) у групах були однаковими; як контрольні групи використовувались худі миші-самці (db/+ гетерозиготні). Мишей витримували для адаптації після прибуття протягом мінімум 7 днів. Усіх тварин утримували в умовах регулювання температури (23 °C), відносної вологості (50±5%) та освітлення (7:00-19:00), і забезпечували вільний доступ до звичайного лабораторного раціону (Formulab Diet 5008, Quality Lab Products, Elkridge, штат Меріленд) та води.

30 Експериментальні групи щоденно одержували пероральні дози 1% розчину гідроксипропілметилцелюлози, сполук BI, BS, BT, BU, BV або фенофібрату протягом 2 тижнів. Після закінчення експериментального періоду з ретроорбітального синусу db/db мишей відбирали проби крові об'ємом 100мкл в гепаринізовані капілярні трубки для аналізу хімічних показників сироватки.

35 Вплив сполук за цим винаходом на рівні глюкози в крові ненадсерце наведено у Таблиці 12: вплив на сироваткові рівні тригліцеридів та вільних жирних кислот наведено у Таблиці 13.

U A

40

45

50

Вплив Сполук BI, BS, BT, BU, BV та фенофібрату на db/db мишей		
Групи	Глюкоза (мг/дл)	Глюкоза (% від контролю)
Носій (контрольна група)	692±55,4	100±8
BI - 100мг/кг	347,0±43,1*	50±6*
BS - 93мг/кг	372,0±53,8*	54±8*
BT - 107мг/кг	684,3±63,6	99±9
BU - 128мг/кг	533,3±46,7	77±7
BV - 115мг/кг	789,5±38,9	114±6
Фенофібрат - 113мг/кг	563,2±49,0	81±7

* Рівні глюкози в крові у худих недіабетичних db/+ гетерозиготних мишей становили 208,5±6,6мг/дл.

55

60

65

Вплив Сполук BI, BS, BT, BU, BV та фенофібрату на сироваткові рівні тригліцеридів та вільних жирних кислот у db/db мишей		
Група	Тригліцериди ±СКВ (мг/дл)	Вільні жирні кислоти ±СКВ (мкМ)
Худі	114,2±8,7	2315,8±238,3
Носій	232,8±20,7	3511,8±257,6
BI	77,8±5,3	1997,2±196,4
BS	132,0±15,2	2867,4±267,7
BT	211,5±21,5	3897,7±291,3
BU	172,5±9,9	3587,0±156,3
BV	153,2±14,2	3373,8±233,6
Фенофібрат	109,3±9,1	3318,5±208,7

Приклад K: Зменшення інтенсивності катарактогенезу сполуками за цим винаходом у ожирілих

пацюків-діабетиків лінії Zucker (ZDF)

Катаракти є однією з провідних причин прогресуючого погіршення зору та сліпоти, що пов'язується зі старінням та діабетом, і ожирілі пацюки-діабетики лінії Zucker (ZDF) як моделі мають багато подібностей з людським катарактогенезом, у тому числі біохімічні зміни та оксидативне напруження в кришталиках очей. Ці пацюки, однак, зазнають катарактогенезу, як правило, у віці 14-16 тижнів.

Пацюків-самців ZDF та їх відповідного віку (12 тижнів) худих аналогів лінії Zucker (ZL) (fa/+ або +/+) одержали від фірми Genetic Models, Inc, (Indianapolis, штат Індіана) і акліматизували перед проведенням експериментів протягом 1 тижня. Усіх тварин утримували в умовах регулювання температури (23 °C), відносної вологості (50±5%) та освітлення (7:00-19:00), і забезпечували вільний доступ до лабораторного раціону (Formulab Diet 5008, Quality Lab Products, Elkridge, штат Меріленд) та водопровідної води. Експериментальні групи щоденно одержували пероральні дози носія та 100мг/кг ВІ або ВН протягом 10 тижнів. Масу тіла та рівні глюкози в крові визначали за встановленою практикою (один раз на тиждень, як правило, приблизно о 10:00 ранку) шляхом відбирання проб крові з хвостової вени за допомогою індикаторних стрічок для визначення глюкози в крові та приладу Glucometer Elite XL (Bayer Corporation) для визначення рівнів глюкози в крові. Після закінчення експериментального періоду відбирали з хвостової вени 100мкл венозної крові (як правило, о 10:00 ранку) в гепаринізовану трубку для аналізу хімічних показників сироватки (Anilytics, Inc., Gaithersburg, штат Меріленд). Аналіз хімічних показників сироватки (глюкоза (GL), тригліцериди (TG), аспартат-амінотрансфераза (AST), аланін-амінотрансфераза (ALT), сорбітдегідрогеназа (SDH) та вільні жирні кислоти (FFA)) здійснювали на аналізаторі Hitachi 717 Analyzer (Anilytics, Inc., Gaithersburg, штат Меріленд). Рівні інсуліну в плазмі визначали за допомогою потенціометричного імунолюмінесцентного аналізу, ECL (Origen Analyzer, Igen, Inc., Gaithersburg, штат Меріленд). Тварин умертвляли, тканини та/або органи (кришталики та печінку) повністю видаляли, зважували (сира маса) і обробляли для проведення біохімічних аналізів. Вміст малондіальдегіду (MDA), головного продукту пероксидації ліпідів, у кришталиках визначали за методом Окава (Okawa) та інших (1979) [Analytical Biochem. 95, 351-358].

У Таблиці 14 наведено кількість випадків появи видимих катаракт в очах пацюків ZDF. У Таблиці 15 наведено додаткові кількісні показники катарактогенезу у тих самих тварин.

Зменшення інтенсивності катарактогенезу Сполуками ВН та ВІ у ZDF пацюків					
Групи тварин	N	Утворення катаракти		% захисту	
		Ліве око	Праве око	Ліве око	Праве око
Контроль (носій)	6	6/6	6/6	0	0
ВІ	6	3/6	1/6	50	83
ВН	6	4/6	5/6	33	17
Худі	4	0/4	0/4	N/A	N/A

Зменшення інтенсивності катарактогенезу Сполуками ВН та ВІ у ZDF пацюків					
Групи	Маса кришталиків (мг)		Розмір кришталиків (мм)		Рівень MDA у кришталику нмоль/г маси кришталика
	Лівий	Правий	Лівий	Правий	
Худі	51,2±3,5	59,0±0,4	3,8±0,2	3,9±0,1	0,4±0,0
Носій	15,1±1,4	16,8±1,7	1,9±0,1	2,0±0,2	2,4±0,2
ВІ	38,1±7,3**	54,9±1,2*	3,4±0,2*	3,8±0,1*	0,8±0,1‡
ВН	27,0±7,2	20,0±6,6	2,5±0,3	2,1±0,4	1,9±0,2

Ці дані являють собою середні значення ±СКВ. *p<0,05 порівняно із тваринами (діабетиками) контрольних груп, що одержували відповідно носій та Сполуку ВН; **p<0,05 порівняно із тваринами контрольних груп, що одержували носій; ‡p<0,05 порівняно із правим кришталиком тварин контрольних груп, що одержували відповідно носій та Сполуку ВН, (однофакторний дисперсійний аналіз, критерій Такі), усі парні множинні порівняння.

Приклад L: Пероральне введення Сполук ВІ та ВІ знизює рівні циркулюючих тригліцеридів, вільних жирних кислот, інсуліну та лептину у мишей лінії C57Bl/6J, які одержували раціон з високим вмістом жиру

Миші, які одержують раціон із високим вмістом жиру, є моделлю гіпертригліцеридемії та високих рівнів циркулюючих жирних кислот, а також інсуліно- та лептинорезистентності, яку виявляють у людей, які знаходяться у групі ризику виникнення ожиріння, діабету, серцево-судинних хвороб та інших розладів та вже страждають на такі розлади. Мишей-самців лінії C57Bl/6J віком приблизно 8 тижнів поділяли за випадковою схемою на групи по 6 тварин. Їх утримували в умовах регулювання температури (23 °C), відносної вологості (50±5%) та освітлення (7:00-19:00), і забезпечували вільний доступ до їжі та води. Миші одержували раціон із високим вмістом жиру (раціон №D12451, що містить 45% калорій у формі жиру (Research Diets, New Brunswick, штат Нью-Джерсі)) протягом 6 тижнів. Через 6 тижнів групам мишей протягом додаткових 4 тижнів за допомогою шлунокового зонда вводили носій (гідроксиметилцелюлозу), ВІ, ВІ, Wy 14643 або розіглітазон у вказаних дозах, і продовжували годувати раціоном із високим вмістом жиру. Хімічні показники плазми (Anilytics, Inc., Gaithersburg, штат Меріленд) аналізували після 2 тижнів обробки лікарськими засобами. Рівні інсуліну (Фіг.1) та лептину (Фіг.2) у плазмі сироватки визначали шляхом потенціометричного імунолюмінесцентного аналізу

(Origen Analyzer, Igen, Inc., Gaithersburg, штат Меріленд) після 4 тижнів обробки лікарськими засобами.

ВІ та ВL були ефективними щодо зниження сироваткових рівнів тригліцеридів та вільних жирних кислот, а також сироваткових рівнів інсуліну та лептину. Для порівняння наведені значення сироваткових рівнів у мишей тієї самої групи "худі контрольні тварини", які одержували звичайний лабораторний раціон (Formulab Diet 5008, Quality Lab Products, Elkridge, штат Меріленд).

Таблиця 16		
	Тригліцериди (мг/дл)	Вільні жирні кислоти (мкмоль/л)
Носій	135±40,1	1686±359,3
ВІ (10мг/кг)	68,8±5,7	1227±193,7
ВІ (30мг/кг)	66,5±14,7	1292±231,4
ВІ (100мг/кг)	37,4±8,3	992,8±172,1
ВL (10мг/кг)	80±12,2	1571,8±100,9
ВL (30мг/кг)	66,4±13,7	1413,2±228,7
ВL (100мг/кг)	41±5,6	1133,5±132,7
Розіглітазон (мг/кг)	76,6±16,5	1537±256,3
Розіглітазон (3мг/кг)	103,2±10,8	1833,2±169,8
Розіглітазон (10мг/кг)	129,5±48,7	1810,3±595
Розіглітазон (100мг/кг)	88±7,2	1568,5±197
Wyl4643 (1мг/кг)	70,6±10,8	1512,2±172,9
Wyl4643 (30мг/кг)	88±12,5	1676±237
Wyl4643 (100мг/кг)	88,4±18,8	1839,8±154,8
Розіглітазон (3мг/кг)+Wyl 4643 (100мг/кг)	54,3±10,5	1649,7±260,5

Приклад М: Пероральне введення Сполуки ВІ знижує рівні циркулюючих тригліцеридів, вільних жирних кислот, інсуліну та лептину у пацюків лінії Sprague Dawley, які одержували раціон із високим вмістом жиру

Пацюки, які одержують раціон із високим вмістом жиру, є моделлю інсуліно- та лептинорезистентності. Пацюки лінії Sprague Dawley мають інтактну лептинову систему і реагують на раціон із високим вмістом жиру гіперінсулінемією, яка обумовлюється регуляцією за типом негативного зворотного зв'язку нормальної інсулінової реакції у периферичних тканинах, наприклад, печінці, жировій тканині та м'язах.

Пацюків-самців лінії Sprague Dawley віком приблизно 17 тижнів одержували від фірми Jackson Labs (Bar Harbor, штат Меріленд) і поділяли за випадковою схемою на групи по 5-7 тварин; маса тіла тварин у групах була однаковою. Усіх тварин утримували у приміщенні з регулюванням температури (25°C) та твердо підтримуваним 12-годинним чергуванням періодів освітлення та темряви; тварини мали вільний доступ до води та їжі. Пацюки одержували раціон із високим вмістом жиру (раціон №D12451, що містить 45% калорій у формі жиру (Research Diets, New Brunswick, штат Нью-Джерсі)) протягом одного місяця перед обробкою лікарським засобом.

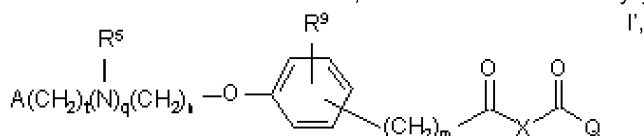
Групам, що складались із 6 пацюків лінії Sprague-Dawley, вводили одноразово добову дозу носія (гідроксиметилцелюлози), ВІ (10мг/кг, 30мг/кг та 100мг/кг) або розіглітазону (3мг/кг) протягом 6 тижнів, і продовжували годувати раціоном з високим вмістом жиру. Через вказані періоди часу проби крові (~100мкл) відбирали через хвостову вену для аналізу хімічних показників сироватки.

Сполука ВІ (30мг/кг) знижувала сироваткові рівні інсуліну, тригліцеридів; сполука ВІ в усіх дозах знижувала рівні вільних жирних кислот.

Таблиця 17				
Ефект сполуки ВІ та розіглітазону на сироваткові рівні глюкози, інсуліну, тригліцеридів та вільних жирних кислот у пацюків лінії Sprague-Dawley, які одержували раціон із високим вмістом жиру				
Група	Глюкоза (мг/дл)	Інсулін (нг/мл)	Тригліцериди (мг/дл)	Вільні жирні кислоти (мкмоль/л)
Худі	123,8±7,0	0,72±0,1	179,0±72,3	743,5±57,4
Носій	122,3±5,9	1,78±0,3	200,7±39,2	942,5±181,0
ВІ - 10	117,3±8,8	2,18±0,9	183,7±58,4	923,7±161,3
ВІ - 30	127,3±22,2	1,46±0,2	129,3±20,0	738,7±50,0
ВІ - 100	19,3±3,5	1,79±0,2	171,7±33,1	725,7±87,5
RG - 3	119,8±5,4	1,57±0,2	134,2±15,2	758,8±61,0

Формула винаходу

1. Біологічно активний агент, який являє собою сполуку формули:



де

n - 1 або 2;

m - 0 або 1;

q - 0 або 1;

t - 0 або 1;

R⁵ - алкіл, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю;

A - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або

циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або

5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули I' вуглецевим атомом циклу; та

R⁹ - галоїд або алкоксигрупа, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, і тоді

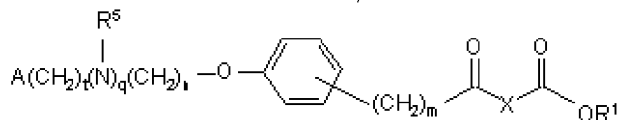
X - -CH₂CR¹²R¹³- або -CH₂CH(NHAc)-, де один із R¹² та R¹³ є метилом, а інший є воднем або метилом, Q - OR¹, а R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 7 атомів вуглецю; або X - -CH₂CH₂- та Q - NR¹⁰R¹¹, де один з R¹⁰ та R¹¹ є воднем, алкілом, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або гідроксигрупою, а другий є воднем або алкілом, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю; або

R⁹ - водень, і тоді

X - -CH₂CR¹²R¹³- або -CH₂CH(NHAc)-, де один із R¹² та R¹³ є метилом, а інший є воднем або метилом, Q - OR¹, а R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 7 атомів вуглецю; або X - -CH₂CH₂- та Q - NR¹⁰R¹¹, де один з R¹⁰ та R¹¹ є воднем, алкілом, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або гідроксигрупою, а другий є воднем або алкілом, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю; або,

у разі, коли R¹ - водень, фармацевтично прийнятну сіль згаданої сполуки.

2. Біологічно активний агент, який являє собою сполуку формули:



де

n - 1 або 2;

q - 0 або 1;

t - 0 або 1;

R⁵ - алкіл, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю;

m - 1, і тоді

A - феніл, заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи, та

X - -CH₂- та R¹ - етил; або

m-0 або 1, і тоді

A - феніл, заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи, та

X - -CH₂CH₂- чи -CH₂CH(NHAc)-, та R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 7 атомів вуглецю; або

m - 0 або 1, і тоді

A - циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або

5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули I вуглецевим атомом циклу, і

X - -CH₂- та R¹ - етил; або X - -CH₂CH₂- чи -CH₂CH(NHAc)- та R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 7 атомів вуглецю;

або, у разі, коли R¹ - водень, фармацевтично прийнятну сіль згаданої сполуки.

3. Агент за п. 2, де R¹ - водень або етил.

4. Агент за п. 2, де q - 0.

5. Агент за п. 2, де X - -CH₂CH₂-.

6. Агент за п. 2, де A - феніл, заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи.

7. Агент за п. 6, де кожен галоїд незалежно від інших є фтор або хлор.

8. Агент за п. 7, де кожним замісником галоїду на фенільному циклі A є фтор.

9. Агент за п. 8, де фенільний цикл A заміщений 2 атомами фтору.

10. Агент за п. 6, де алкільна або алкоксильна група містить 1 атом вуглецю.

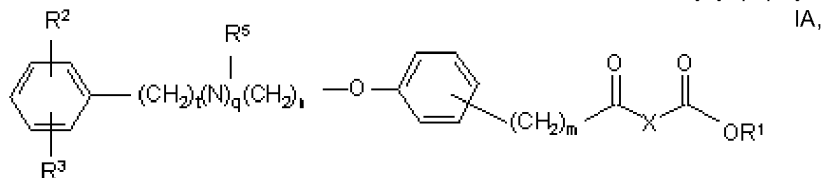
11. Агент за п. 2, де А - циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом.

12. Агент за п. 11, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи обидва вуглецеві атоми циклу, прилеглі до атома циклу, ковалентно зв'язаного із рештою сполуки формули I, незалежно один від одного заміщені метилом або етилом.

13. Агент за п. 12, де А - незаміщений циклопропіл.

14. Агент за п. 2, де q - 1 та R⁵ - метил.

15. Біологічно активний агент за п. 2, який являє собою сполуку формули:



де

n - 1 або 2;

m - 0 або 1;

q - 0 або 1;

t - 0 або 1;

R⁵ - алкіл, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю; та

X - -CH₂- та R¹ - етил, і тоді

один з R² та R³ вибраний з групи, яка складається з фтору, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи, а інший вибраний з групи, яка складається з водню, галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або

X - -CH₂CH₂- або -CH₂CH(NHAc)- та R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 7 атомів вуглецю, і тоді кожен з R² та R³ незалежно від іншого вибраний з групи, яка складається з водню, галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи;

або, у разі, коли R¹ - водень, фармацевтично прийнятну сіль згаданої сполуки.

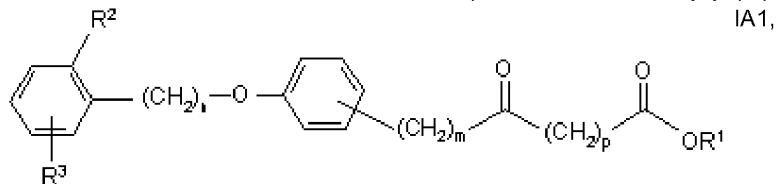
16. Агент за п. 15, де R¹ - водень або етил.

17. Агент за п. 16, що являє собою 4-[4-(2-(N-(2-фторбензил)-N-метиламіно)етокси)феніл]-4-оксомасляну кислоту.

18. Агент за п. 16, що являє собою (2RS)-2-(N-ацетил)-4-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.

19. Агент за п. 16, що являє собою 4-(3-(4-трифторметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.

20. Біологічно активний агент за п. 15, що являє собою сполуку формули:



де

n - 1 або 2;

m - 0 або 1;

p - 1 та R¹ - етил, і тоді

один із R² та R³ вибраний з групи, яка складається з фтору, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи, а інший вибраний з групи, яка складається з водню, галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або

p - 2 та R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 7 атомів вуглецю, і тоді

кожен з R² та R³ незалежно від іншого вибраний з групи, яка складається з водню, галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи;

або, у разі, коли R¹ - водень, фармацевтично прийнятну сіль згаданої сполуки.

21. Агент за п. 20, де R¹ - водень або етил.

22. Агент за п. 21, що являє собою 4-(3-(2,6-диметоксibenзилокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.

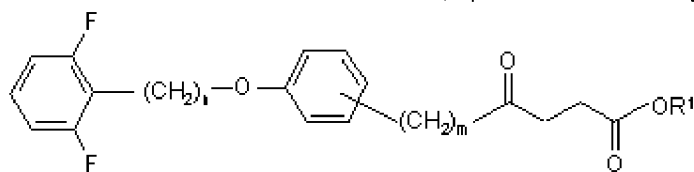
23. Агент за п. 20, де один із R² та R³ є воднем або галоїдом, а другий є галоїдом.

24. Агент за п. 23, що являє собою 4-(4-(3-фторбензилокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.

25. Агент за п. 23, що являє собою 4-(4-(4-фторбензилокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.
 26. Агент за п. 23, що являє собою 4-(4-(2-хлорбензилокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.
 27. Агент за п. 23, де R^2 - фтор та R^3 - водень.
 28. Агент за п. 27, що являє собою 4-(4-(2-фторбензилокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.
 29. Агент за п. 27, що являє собою 4-(4-(2-(2-фторфеніл)етокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.
 30. Агент за п. 27, що являє собою етил-4-(4-(2-фторбензилокси)феніл)-4-оксобутират.
 31. Агент за п. 27, що являє собою етил-4-(3-(2-фторбензилокси)феніл)-4-оксобутират.
 32. Агент за п. 21, де R^2 - фтор та R^3 - фтор.
 33. Агент за п. 32, що являє собою 4-(4-(2,5-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.
 34. Агент за п. 32, що являє собою 4-(4-(2,4-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.
 35. Агент за п. 32, що являє собою етил-4-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)метил-3-оксобутират.
 36. Агент за п. 21, де R^2 - метил.
 37. Агент за п. 36, що являє собою 4-(3-(2-фтор-6-метилбензилокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.
 38. Агент за п. 36, що являє собою 4-(4-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.
 39. Агент за п. 2, що являє собою етил-4-(3-((циклобутил)метокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.
 40. Агент за п. 1, де A - 2,6-диметилфеніл; t - 0, q - 0, n - 1, m - 0, X - $-\text{CH}_2\text{CR}^{12}\text{R}^{13}$ -, R^{12} - водень та R^{13} - водень.
 41. Агент за п. 40, що являє собою етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксо-2,2-диметилмасляну кислоту.
 42. Агент за п. 40, що являє собою 4-[[4-(2,6-диметилбензилокси)-3-метокси]феніл]-4-оксомасляну кислоту.
 43. Агент за п. 1, що являє собою 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутанкарбогідроксамову кислоту.

44. Агент за п. 1, що являє собою 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутирамід.

45. Біологічно активний агент за п. 32, що являє собою сполуку формули:



де

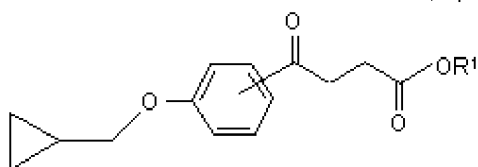
n - 1 або 2;

m - 0;

R^1 - H або алкіл, що містить від 1 атома до 7 атомів вуглецю;

або, у разі, коли R^1 - водень, фармацевтично прийнятну сіль згаданої сполуки.

46. Агент за п. 45, що являє собою 4-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.
 47. Агент за п. 45, що являє собою етил-4-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксобутират.
 48. Агент за п. 45, що являє собою 4-(3-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.
 49. Агент за п. 45, що являє собою 4-(2-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.
 50. Агент за п. 21, де один із R^2 та R^3 є метильною, метоксильною або перфторметильною групою, а другий є воднем або метильною групою.
 51. Агент за п. 50, де R^2 - метильна, метоксильна або перфторметильна група та R^3 - водень.
 52. Агент за п. 51, що являє собою 4-(4-(2-метоксибензилокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.
 53. Агент за п. 51, що являє собою 4-(4-(2-метилбензилокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.
 54. Агент за п. 51, що являє собою 4-(3-(2-метилбензилокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.
 55. Агент за п. 51, що являє собою етил-4-(4-(2-метилбензилокси)феніл)-4-оксобутират.
 56. Агент за п. 51, що являє собою 4-(4-(2-трифторметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.
 57. Агент за п. 50, де R^2 - метил та R^3 - метил.
 58. Агент за п. 57, що являє собою етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутират.
 59. Агент за п. 57, що являє собою 4-(4-(2,5-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.
 60. Агент за п. 57, що являє собою 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.
 61. Агент за п. 21, де R^2 - водень та R^3 - водень.
 62. Агент за п. 61, що являє собою 4-(4-(бензилокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.
 63. Біологічно активний агент за п. 2, що являє собою сполуку формули:



де

R^1 - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 7 атомів вуглецю,

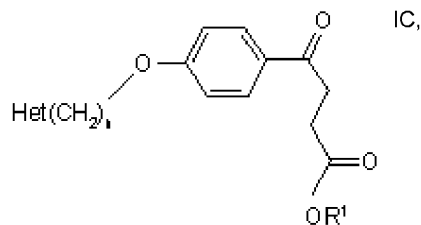
або, у разі, коли R^1 - водень, фармацевтично прийнятну сіль згаданої сполуки.

64. Агент за п. 63, де R¹ - водень або етил.

65. Агент за п. 64, що являє собою 4-(4-((циклопропіл)метокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.

66. Агент за п. 64, що являє собою 4-(3-((циклопропіл)метокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.

67. Біологічно активний агент за п. 2, що являє собою сполуку формули:



де n - 1 або 2;

R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 7 атомів вуглецю; та

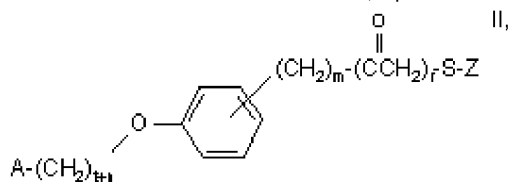
Het - 5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули IC вуглецевим атомом циклу.

68. Агент за п. 67, де R¹ - водень або етил.

69. Агент за п. 68, що являє собою 4-(4-((2-піридиніл)метокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.

70. Агент за п. 68, що являє собою 4-(4-(2-(2-тієніл)етокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.

71. Біологічно активний агент, що являє собою сполуку формули:



де n - 1 або 2;

t - 0 або 1;

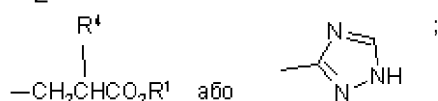
m - 0 та r - 1 або m - 1 та r - 0;

A - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або

циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або

5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули II вуглецевим атомом циклу;

Z -



R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 до 7 атомів вуглецю;

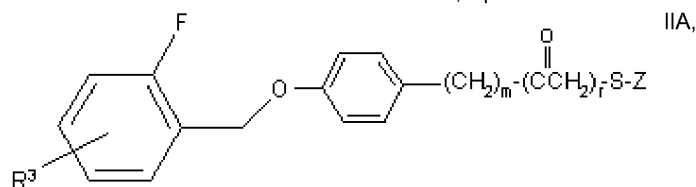
R⁴ - водень; -NHCOOC(CH₃)₃; -NHCH₃ або -NHCH₂CH₃;

або, у разі, коли R¹ - водень, фармацевтично прийнятну сіль згаданої сполуки.

72. Агент за п. 71, де A - циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи обидва вуглецеві атоми циклу, прилеглі до решти згаданої сполуки формули II, незалежно один від одного заміщені метилом або етилом.

73. Агент за п. 71, де A - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з фтору, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи.

74. Біологічно активний агент за п. 73, що являє собою сполуку формули:

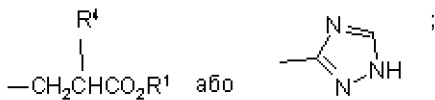


де m - 0 або 1;

r - 0 або 1;

Z -

65



5 R^1 - водень або алкіл, що містить від 1 до 7 атомів вуглецю;

R^4 - водень; $-\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$; $-\text{NHCH}_3$ або $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$;

R^3 - водень або галогід;

або, у разі, коли R^1 - водень, фармацевтично прийнятну сіль згаданої сполуки.

10 75. Агент за п. 74, де R^1 - водень або етил.

76. Агент за п. 75, що являє собою 3-[(4-(2-фторбензилокси)феніл)метилтіо]пропіонову кислоту.

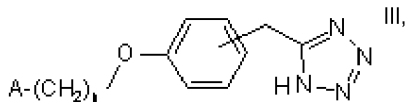
77. Агент за п. 75, що являє собою 3-[(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)метилтіо]пропіонову кислоту.

78. Агент за п. 75, що являє собою 3-(2-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-2-оксоетил)тіо-(1H-1,2,4)-триазол.

79. Агент за п. 75, що являє собою

15 (2RS)-2-(N-Вос)-3-[2-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-2-оксоетил]тіопропіонову кислоту.

80. Біологічно активний агент, який являє собою сполуку формули:



20 де n - 1 або 2;

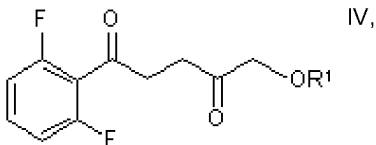
A - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галогіду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або

25 5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули III вуглецевим атомом циклу.

30 81. Агент за п. 80, де A - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галогіду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи.

82. Агент за п. 81, що являє собою 5-[(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)метил]-1H-тетразол.

83. Біологічно активний агент, який являє собою сполуку формули:



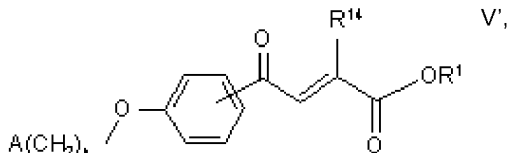
35 де R^1 - водень або алкіл, що містить від 1 до 7 атомів вуглецю;

або, у разі, коли R^1 - водень, фармацевтично прийнятну сіль згаданої сполуки.

40 84. Агент за п. 83, де R^1 - водень або етил.

85. Агент за п. 84, що являє собою 4-(2,6-дифторфеніл)-4-оксомаляну кислоту.

86. Біологічно активний агент, який являє собою сполуку формули:



45 де n - 1 або 2;

R^1 - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 7 атомів вуглецю;

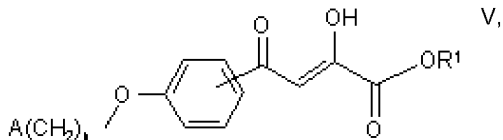
R^{14} - гідроксигрупа або водень; та

A - циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або

55 один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або 5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули V' вуглецевим атомом циклу;

або фармацевтично прийнятну сіль згаданої сполуки.

60 87. Біологічно активний агент за п. 86, що являє собою сполуку формули:



65 де

n - 1 або 2;

R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 7 атомів вуглецю;

A - циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або

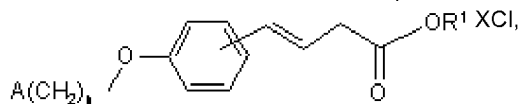
5 один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або 5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули V вуглецевим атомом циклу;

або фармацевтично прийнятну сіль згаданої сполуки.

10 88. Сполука, яка являє собою етил-2-гідроксі-4-оксо-4-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)бут-2-еноат або його фармацевтично прийнятну сіль.

89. Сполука, яка являє собою 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксо-2-бутенову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль.

90. Біологічно активний агент, що являє собою сполуку формули:



де

n - 1 або 2;

R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю; та

A - феніл, заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або

25 циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або

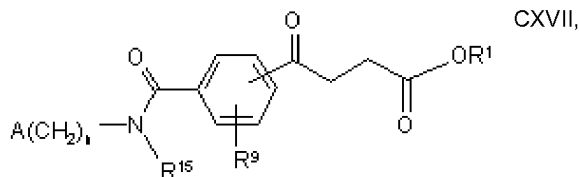
5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули XCl вуглецевим атомом циклу;

або фармацевтично прийнятну сіль згаданої сполуки.

30 91. Агент за п. 90, який являє собою 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-3-бутенову кислоту.

92. Біологічно активний агент, який являє собою 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)масляну кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль.

93. Біологічно активний агент, який являє собою сполуку формули:



де

n - 0, 1 або 2;

R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю;

R¹⁵ - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю;

45 R⁹ - водень, галоїд, гідроксигрупа або алкоксигрупа, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю;

A - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або

50 циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або

5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули CXVII вуглецевим атомом циклу;

або фармацевтично прийнятну сіль згаданої сполуки.

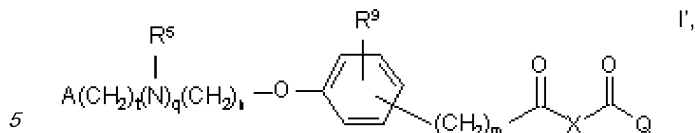
55 94. Агент за п. 93, що являє собою

4-[5-[[N-(4-трифторметилбензил)амінокарбоніл]-2-метокси]феніл]-4-оксомасляну кислоту.

95. Агент за п. 93, що являє собою

4-[5-[[N-(2,6-диметилбензил)амінокарбоніл]-2-метокси]феніл]-4-оксомасляну кислоту.

60 96. Застосування біологічно активного агента для виготовлення медичного засобу для лікування стану, вибраного з групи, до якої входять синдром інсулінорезистентності та діабет, у тому числі діабет типу I та діабет типу II; або для лікування чи зниження ймовірності розвитку атеросклерозу, артеріосклерозу, ожиріння, гіпертензії, гіперліпідемії, жирової інфільтрації печінки, нефропатії, невропатії, ретинопатії, викривання ніг виразками або катаракт, пов'язаних із діабетом; або для лікування стану, вибраного з групи, до якої входять гіперліпідемія, кахексія та ожиріння, причому біологічно активним агентом є сполука формул I', II, III, IV, V', XCl, CXVI або CXVII:



де

n - 1 або 2;

q - 0 або 1;

t - 0 або 1;

R⁵ - алкіл, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю;

R⁹ - водень, галоїд або алкоксигрупа, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю;

m - 1, і тоді

A - фенол, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи, та

X - -CH₂-, Q - -OR¹ та R¹ - етил; або

m - 0 або 1, і тоді

A - фенол, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи, та

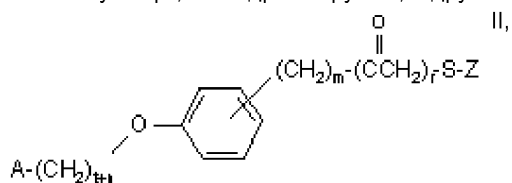
X - -CH₂CR¹²R¹³- або -CH₂CH(NHAc)-, де кожен із R¹² та R¹³ незалежно від іншого є воднем або метилом, Q - OR¹ та R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 7 атомів вуглецю; або X - -CH₂CH₂- та Q - NR¹⁰R¹¹, де один з R¹⁰ та R¹¹ є воднем, алкілом, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або гідроксигрупою, а другий є воднем або алкілом, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю; або

m - 0 або 1, і тоді

A - циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом, або

5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули I' вуглецевим атомом циклу, та

X - -CH₂-, Q - -OR¹ та R¹ - етил; або X - -CH₂CR¹²R¹³- або -CH₂CH(NHAc)-, де кожен із R¹² та R¹³ незалежно від іншого є воднем або метилом, Q - OR¹ та R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 7 атомів вуглецю; або X - -CH₂CH₂- та Q - NR¹⁰R¹¹, де один з R¹⁰ та R¹¹ є воднем, алкілом, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або гідроксигрупою, а другий є воднем або алкілом, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю;



де

n - 1 або 2;

t - 0 або 1;

m - 0 та r - 1 або m - 1 та r - 0;

A - фенол, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або

циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або

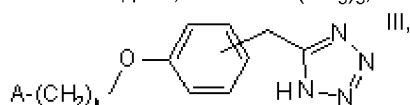
5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули II вуглецевим атомом циклу;

Z -



R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 до 7 атомів вуглецю;

R⁴ - водень; -NHCOOC(CH₃)₃; -NHCH₃ або -NHCH₂CH₃;



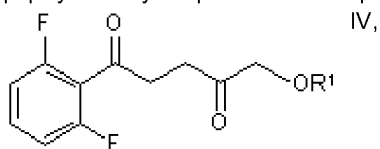
де

n - 1 або 2;

A - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або

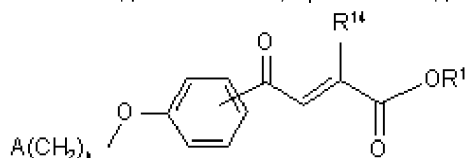
циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів циклу, де один або два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або

5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули III вуглецевим атомом циклу;



де

R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 до 7 атомів вуглецю;



де

n - 1 або 2;

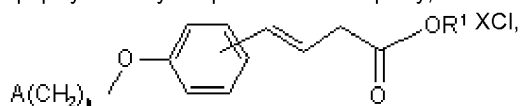
R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 7 атомів вуглецю;

R¹⁴ - гідроксигрупа або водень; та

A - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або

циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або

5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули V' вуглецевим атомом циклу;



де

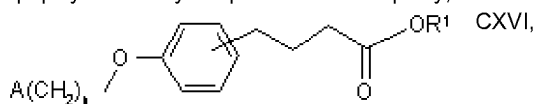
n - 1 або 2;

R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю; та

A - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або

циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або

5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули XCI вуглецевим атомом циклу;



де

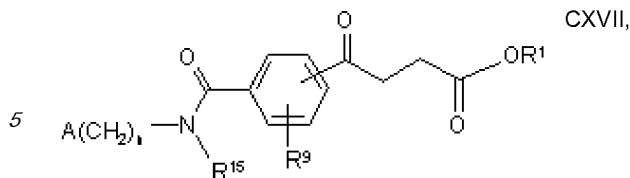
n - 1 або 2;

R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю; та

A - феніл, заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або

циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або

5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули CXVI вуглецевим атомом циклу;



де

n - 0, 1 або 2;

10 R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю;

R¹⁵ - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю;

R⁹ - водень, галоїд, гідроксигрупа або алкоксигрупа, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю;

15 A - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або

циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або

20 5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули CXVII вуглецевим атомом циклу;

або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки.

97. Застосування за п. 96, причому згаданий агент вибраний з групи, до якої входять:

25 4-(4-(2-фторбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

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

3-[(4-(2-фторбензилокси)феніл)метилтіо]пропіонова кислота;

4-(4-(3-фторбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

4-(4-(4-фторбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

30 4-(4-((2-піридиніл)метокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

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

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

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

4-(4-(2-(2-фторфеніл)етокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

етил-4-(4-(2-фторбензилокси)феніл)-4-оксобутират;

35 4-(4-(2-метилбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

4-[4-(2-(N-(2-фторбензил)-N-метиламіно)етокси)феніл]-4-оксомасляна кислота;

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

етил-4-(3-(2-фторбензилокси)феніл)-4-оксобутират;

етил-4-(4-(2-метилбензилокси)феніл)-4-оксобутират;

40 етил-4-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксобутират;

4-(4-(2-(2-тієніл)етокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

4-(2,6-дифторфеніл)-4-оксомасляна кислота;

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

4-(4-(2,5-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

45 4-(4-(2,4-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

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

4-(4-((циклопропіл)-метокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

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

3-[(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)метилтіо]пропіонова кислота;

50 4-(2-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

етил-4-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)метил-3-оксобутират;

3-(2-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-2-оксоетил)тіо(1H-1,2,4)триазол;

5[(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)метил]-1H-тетразол;

(2RS)-2-(N-Вос)-3-[2-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-2-оксоетил]тіопропіонова кислота;

55 етил-2-гідроксі-4-оксо-4-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)бут-2-еноат;

(2RS)-2-(N-ацетил)-4-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

4-(3-((циклопропіл)метокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

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

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

60 етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутират;

4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти натрієва сіль;

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

4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти калієва сіль;

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

65 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксо-2,2-диметилмасляна кислота;

4-(3-(4-трифторметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

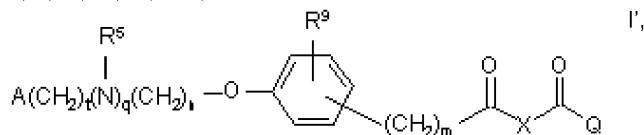
- 4-(3-((циклобутил)метокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)масляна кислота;
 4-[[4-(2,6-диметилбензилокси)-3-метокси]феніл]-4-оксомасляна кислота;
 4-{3-[[4-(2,6-диметилбензилокси)-3-метокси]феніл]-4-оксомасляна кислота;
 4-{3-[[4-(2,6-диметилбензилокси)-3-метокси]феніл]-4-оксомасляна кислота;
 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутанкарбогідроксамова кислота;
 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксобутирамід;
 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксо-2-бутенова кислота та

- 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-3-бутенова кислота.
 98. Застосування за п. 97, причому згаданий агент являє собою 4-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.
 99. Застосування за п. 97, причому згаданий агент являє собою 4-(3-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.
 100. Застосування за п. 97, причому згаданий агент являє собою 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляну кислоту.

101. Застосування за будь-яким із пп. 96-100, причому згаданий лікарський засіб вводять до складу лікарської форми для перорального введення.

102. Застосування за будь-яким із пп. 96-101 у комбінації з терапевтичним агентом, вибраним з групи, до якої входять: метформін; глібурид; ГЛЮКОВАНС (GLUCOVANCE) (комбінована композиція, що містить метформін та глібурид); аторвастатин; ловастатин; правастатин; симвастатин; клофібрат; гемфіброзил; розиглітазон; піоглітазон; акарбоз та репаглінід.

103. Спосіб лікування пацієнта-свавця зі станом, вибраним із групи, до якої входять синдром інсулінорезистентності, діабет, гіперліпідемія, жирова інфільтрація печінки, кахексія, ожиріння, атеросклероз та артеріосклероз, який включає введення в організм згаданого пацієнта такої кількості біологічно активного агента, що є ефективною для лікування згаданого стану, причому біологічно активним агентом є сполука формул I', II, III, IV, V', XCI, CXVI або CXVII:



де

n - 1 або 2;

q - 0 або 1;

t - 0 або 1;

R⁵ - алкіл, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю;

R⁹ - водень, галоїд або алкоксигрупа, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю;

m - 1, і тоді

A - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи, та

X - -CH₂-, Q - -OR¹ та R¹ - етил; або

m - 0 або 1, і тоді

A - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи, та

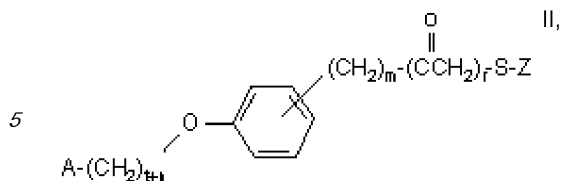
X - -CH₂CR¹²R¹³- або -CH₂CH(NHAc)-, де кожен із R¹² та R¹³ незалежно від іншого є воднем або метилом, Q - OR¹ та R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 7 атомів вуглецю; або X - -CH₂CH₂- та Q - NR¹⁰R¹¹, де один з R¹⁰ та R¹¹ є воднем, алкілом, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або гідроксигрупою, а другий є воднем або алкілом, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю; або

m - 0 або 1, і тоді

A - циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом, або

5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули I' вуглецевим атомом циклу, та

X - -CH₂-, Q - -OR¹ та R¹ - етил; або X - -CH₂CR¹²R¹³- або -CH₂CH(NHAc)-, де кожен із R¹² та R¹³ незалежно від іншого є воднем або метилом, Q - OR¹ та R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 7 атомів вуглецю; або X - -CH₂CH₂- та Q - NR¹⁰R¹¹, де один з R¹⁰ та R¹¹ є воднем, алкілом, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або гідроксигрупою, а другий є воднем або алкілом, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю;



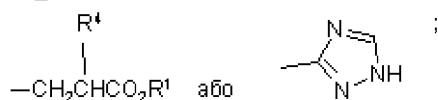
де
 n - 1 або 2;
 10 t - 0 або 1;
 m - 0 та r - 1 або m - 1 та r - 0;

A - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або

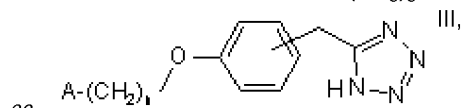
15 циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або

5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули II вуглецевим атомом циклу;

20 Z -



25 R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 до 7 атомів вуглецю;
 R⁴ - водень; -NHCOOC(CH₃)₃; -NHCH₃ або -NHCH₂CH₃;

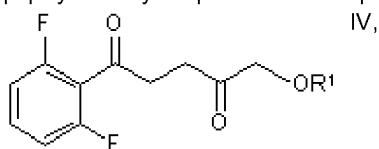


де
 n - 1 або 2;

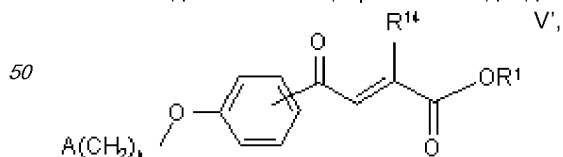
35 A - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або

циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів циклу, де один або два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або

40 5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули III вуглецевим атомом циклу;



де
 R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 до 7 атомів вуглецю;



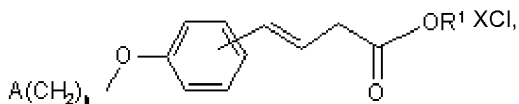
де
 n - 1 або 2;

55 R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 7 атомів вуглецю;
 R¹⁴ - гідроксигрупа або водень; та

A - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або

60 циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або

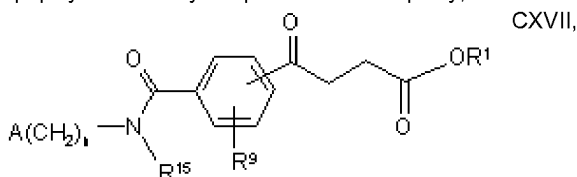
65 5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули V' вуглецевим атомом циклу;



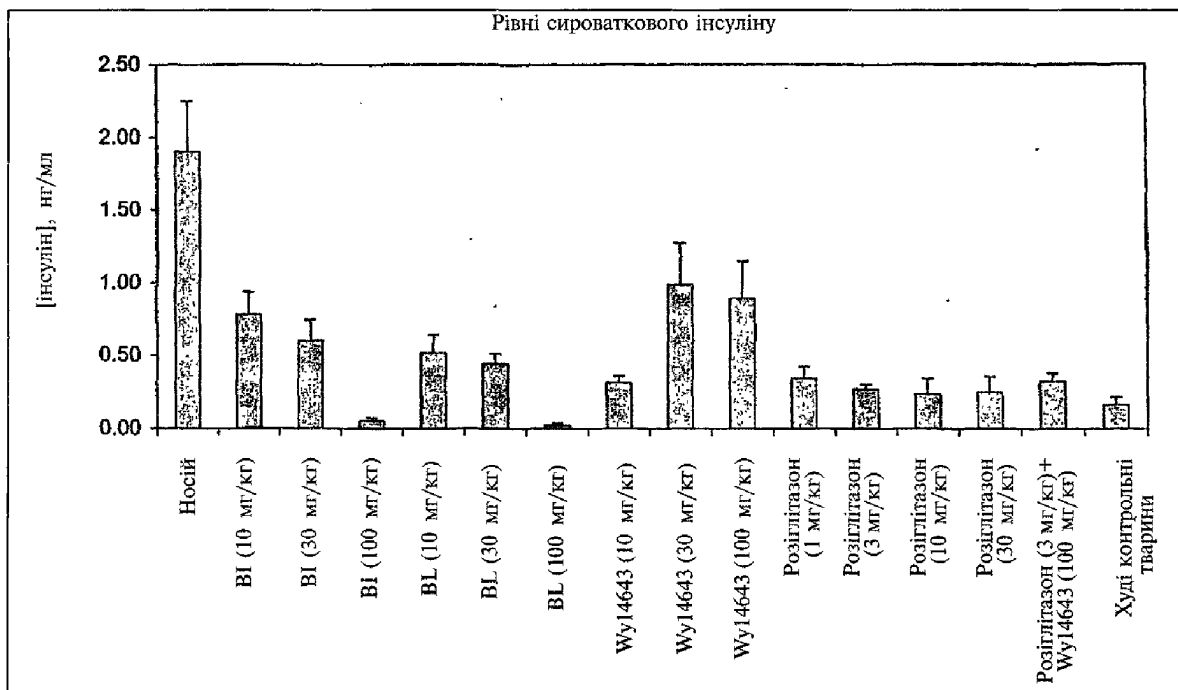
- 5 де
 n - 1 або 2;
 R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю; та
 A - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або
 10 циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або
 5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули XCI вуглецевим атомом циклу;



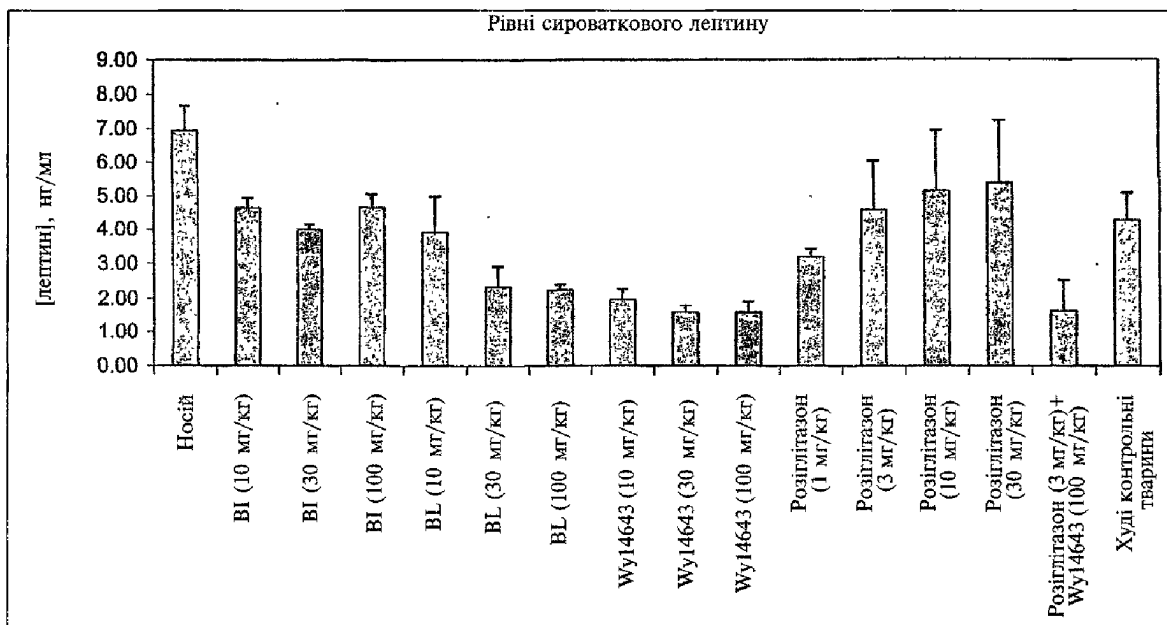
- 20 де
 n - 1 або 2;
 R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю; та
 A - феніл, заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або
 25 циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або
 5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули CXVI вуглецевим атомом циклу;



- 35 де
 n - 0, 1 або 2;
 40 R¹ - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю;
 R¹⁵ - водень або алкіл, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю;
 R⁹ - водень, галоїд, гідроксигрупа або алкоксигрупа, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю;
 A - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яка складається з галоїду, алкільної групи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметилу, алкоксигрупи, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупи; або
 45 циклоалкіл, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів у циклі, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного заміщені метилом або етилом; або
 5-членний чи 6-членний гетероароматичний цикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S та O, і згаданий гетероароматичний цикл є ковалентно зв'язаним із рештою згаданої сполуки формули CXVII вуглецевим атомом циклу;
 50 або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки.
 104. Спосіб за п. 103, який відрізняється тим, що згаданий агент вводять перорально.
 105. Спосіб за п. 103, який відрізняється тим, що згаданим пацієнтом є людина.
 106. Спосіб за п. 105, який відрізняється тим, що згаданий агент вводять у кількості від 1 мг до 400 мг на
 55 добу.
 107. Спосіб за п. 103, який відрізняється тим, що згаданим станом є синдром інсулінорезистентності або діабет типу II.
 108. Спосіб за п. 103, який відрізняється тим, що згаданим станом є діабет типу I.
 109. Спосіб за п. 103 для зменшення інтенсивності проявлення або ймовірності розвитку симптому діабету,
 60 вибраного з групи, до якої входять атеросклероз, ожиріння, гіпертензія, гіперліпідемія, жирова інфільтрація печінки, нефропатія, невропатія, ретинопатія, викривання ніг виразками та катаракти, пов'язані з діабетом.
 110. Фармацевтична композиція для застосування при лікуванні стану, вибраного з групи, що включає синдром інсулінорезистентності, діабет, гіперліпідемію, жирову інфільтрацію печінки, кахексію, ожиріння, атеросклероз, артеріосклероз, придатна до перорального введення, яка містить від 1 мг до 400 мг агента за п.
 65 96.



ФІГ. 1



ФІГ. 2

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2008, N 10, 26.05.2008. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.