



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

C07C 271/22 (2006.01)

C07D 307/80 (2006.01)

A61K 31/325 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 7/04 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2002127781/04, 08.03.2001

(24) Дата начала действия патента: 08.03.2001

(30) Приоритет: 16.03.2000 (пп.2, 4-18, 20-22,
24) US 60/190,129
10.11.2000 (пп.3, 19, 23,
25) US 60/247,129

(43) Дата публикации заявки: 20.03.2004

(45) Опубликовано: 20.01.2006 Бюл. № 02

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: SU 1595338 A3, 23.09.1990.
WO 9734865 A, 25.09.1997.
EP 0902018 A, 17.03.1999.
HONG et al., "Synthesis and N- and C-
terminal Extension of Peptidil alpha, alpha-
difluoroalkyl ketones" TETRAHEDRON LETTERS,
vol. 33, no.6, 1992, pages 741-744.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 16.10.2002

(86) Заявка РСТ:
EP 01/02597 (08.03.2001)

(87) Публикация РСТ:
WO 01/68591 (20.09.2001)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

КОРНОЙЕР Ричард Лео (US),
КЕЙТЦ Пол Франсис (US),
ЛАУРИ Ли Эдуин (US),
МЮЛЬДОРФ Александер Виктор (US),
О`ЯН Каунд (US),
ЯСУДА Деннис Митсугу (US)

(73) Патентообладатель(ли):

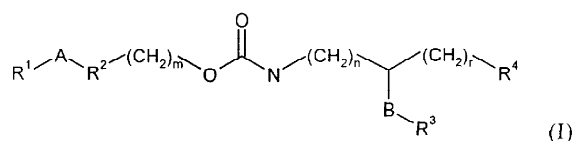
Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ IP

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), которые особенно полезны в качестве антагонистов простагландина IP (I₂ или PGI₂).

Предложено соединение формулы (I)



где R¹, R² и R³ каждый независимо означает в каждом случае арил или гетероарил, R⁴ означает -COOH или тетразолил, A, B, m, p, q, n и l являются такими, как определено в описании изобретения, или отдельные изомеры, рацемические или нерацемические смеси изомеров или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

Изобретение далее относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, к способу их получения и к их использованию в качестве терапевтических

средств.

Достигнутый технический результат заключается в создании фармацевтической композиции, обладающей свойствами антагонистов IP₁, где антагонисты данных рецепторов могут предотвращать состояния, связанные с

чрезмерным кровотечением, как, например, но не ограничивая этим, гемофилия и кровоизлияние, могут облегчать гипотензию, связанную с септическим шоком, и могут уменьшать образование отеков, 2 н. и 26 з.п. ф-лы, 7 табл.

RU 2 2 6 8 2 5 8 C 2

RU 2 2 6 8 2 5 8 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07C 271/22 (2006.01)

C07D 307/80 (2006.01)

A61K 31/325 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 7/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2002127781/04, 08.03.2001

(24) Effective date for property rights: 08.03.2001

(30) Priority: 16.03.2000 (cl.2, 4-18, 20-22,
24) US 60/190,129
10.11.2000 (cl.3, 19, 23,
25) US 60/247,129

(43) Application published: 20.03.2004

(45) Date of publication: 20.01.2006 Bull. 02

(85) Commencement of national phase: 16.10.2002

(86) PCT application:
EP 01/02597 (08.03.2001)

(87) PCT publication:
WO 01/68591 (20.09.2001)

Mail address:
101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10,
kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov.
I.A.Veselitskoj, reg. № 11

(72) Inventor(s):

KORNOJER Richard Leo (US),
KEJTTS Pol Fransis (US),
LAURI Li Ehduin (US),
MJUL'DORF Aleksander Viktor (US),
O`JaN Kaund (US),
JaSUDA Dennis Mitsugu (US)

(73) Proprietor(s):

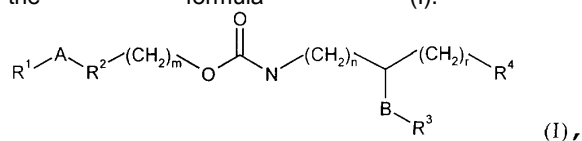
F.KhOFFMANN-LJa ROSh AG (CH)

(54) DERIVATIVES OF CARBOXYLIC ACIDS AS ANTAGONISTS OF IP

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to compound of
the formula (I):



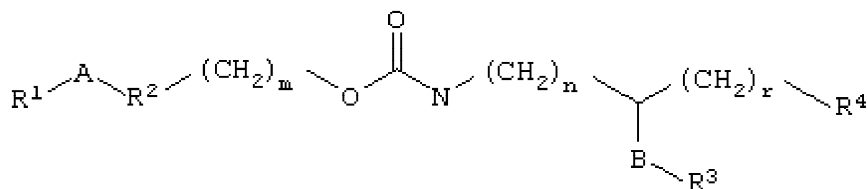
that are useful as antagonists of prostaglandin IP (I₂ or PGI₂). Invention proposes compound of the formula (I) wherein each R¹, R² and R³ means independently in each case aryl or heteroaryl; R⁴ means -COOH or tetrazolyl; A, B, m, p, q, n and r are determined in the invention description. Also, invention relates to separated isomers, racemic or nonracemic mixtures of

isomers and to their pharmaceutically acceptable salts or solvates also. Also, invention relates to pharmaceutical compositions comprising indicated compounds, to a method for their preparing and using as therapeutic agents. Invention provides the development of pharmaceutical composition possessing property of antagonists of IP wherein antagonists of these receptors can prevent states associated with excessive bleeding, for example, (but not only) hemophilia and hemorrhage and relieve septic shock-associated hypotension and diminish formation of edemas.

EFFECT: valuable medicinal properties of compounds.

28 cl, 15 sch, 29 ex

Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы



I

где R^1 , R^2 и R^3 независимо друг от друга в каждом случае означают незамещенный арил или незамещенный гетероарил, или арил или гетероарил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, галогена, галоидалкила, трифторметила, гидроксила, гидроксиалкила, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -алкоксигруппы, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкоксикарбонила, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилендиоксигруппы, образующей кольцо с 2 соседними атомами углерода арильного кольца, циангруппы, нитрогруппы, аминогруппы, моно- или ди $[(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил]аминогруппы, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкиламинокарбонила, ариламинокарбонила, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилкарбониламиногруппы, арилкарбониламиногруппы, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилсульфониламиногруппы, арилсульфониламиногруппы, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилтиогруппы, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилсульфонила, арилсульфонила, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкиламиносульфонила или ариламиносульфонила;

R^4 означает $-\text{COOH}$ или тетразолил;

A означает независимо в каждом случае простую связь, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{S}(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{NR}'(\text{CH}_2)_p-$, $-(\text{CH}_2)_p\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_p-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{HC}=\text{CH}-$ или $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

R' означает водород или $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил;

B означает независимо в каждом случае $-(\text{CH}_2)_q-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{NH}-$;

m, p и q означают независимо в каждом случае 1, 2 или 3;

n и r означают независимо в каждом случае 0, 1, 2 или 3,

или к отдельному изомеру, рацемической или нерацемической смеси изомеров или к его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, с условием, что исключается 3-бензилокси-2-(бифенил-4-илметоксикарбониламино)пропионовая кислота.

Неожиданно было обнаружено, что соединения формулы I особенно полезны в качестве антагонистов простагландина IP (I_2 или PGI_2). Простагландины или простаноиды (PGs) являются группой биологически активных соединений, производных фосфолипидов мембран, образованных из содержащих 20 атомов углерода незаменимых жирных кислот, содержащих три, четыре или пять двойных связей и цикlopentanовое кольцо. Они представлены несколькими основными классами, обозначенными буквами D, E, F, G, H или I, и они различаются замещениями у цикlopentanового кольца. Основные классы далее подразделяются с помощью нижних индексов 1, 2 или 3, которые отражают их жирнокислотные предшественники. Так, PGI_2 имеет структуру из двух колец и нижний индекс 2 указывает, что он имеет отношение к арахидоновой кислоте.

PGI_2 (также известный как простациклин) действует на тромбоциты и кровеносные сосуды с целью ингибирования агрегации и расширения кровеносных сосудов, и его считают важным для сосудистого гомеостаза. Предполагается, что PGI_2 может способствовать противотромбогенным свойствам интактной стенки сосуда. Также считается, что PGI_2 является физиологическим модулятором сосудистого тонуса, который функционирует с целью противодействия воздействиям сосудосуживающих факторов. Важность этих воздействий на сосуды подчеркивается участием PGI_2 в гипотензии, связанной с септическим шоком. Хотя простагландины не обнаруживают прямого воздействия на проницаемость сосудов, PGI_2 заметно повышает образование отеков и инфильтрацию лейкоцитов путем стимулирования кровотока в районе воспаления. Таким образом, антагонисты рецепторов IP могут предотвращать состояния, связанные с чрезмерным кровотечением, как, например, но не ограничивая этим, гемофилия и

кровоизлияние, могут облегчать гипотензию, связанную с септическим шоком, и могут уменьшать образование отеков.

Некоторые *in vivo* исследования анальгезии у грызунов предполагают, что PGI_2 играет основную роль в индуцировании гипералгезии. Также *in vitro* исследования предоставляют 5 существенное доказательство для предположения, что " PGI_2 -предпочитающие" (IP) рецепторы действуют как важные модуляторы функции сенсорных нейронов (K. Bleu и др., Trends in Pharmacological Sciences 1998, 19 (4), 141-147). Поскольку рецепторы IP в сенсорных нейронах вовлечены в активацию как аденилциклазы, так и фосфолипазы C, и, следовательно, цАМФ-зависимой протеинкиназы и протеинкиназы C, эти рецепторы могут 10 оказывать сильные воздействия на активность ионных каналов и, таким образом, на высвобождение нейромедиатора. Доказательство известной роли рецепторов IP при боли в результате воспаления получено в недавних исследованиях с трансгенными мышами с недостатком рецептора IP (T. Murata и др., Nature 1997, 388, 678-682).

В дополнение к тому, что они являются медиаторами гипералгезии, известно, что 15 простагландины генерируются локально в мочевом пузыре в ответ на физиологические раздражители, как, например, растягивание гладкой мышцы, эвакуирующей при сокращении содержимое полового органа, повреждения слизистой оболочки мочевого пузыря и нервное раздражение (K. Anderson, Pharmacological Reviews 1993, 45 (3), 253-308). PGI_2 является основным простагландином, высвобождаемым из мочевого пузыря 20 человека. Имеются некоторые предположения, что простагландины могут являться связующим звеном между растягиванием мышцы, эвакуирующей при сокращении содержимое пузыря, вызванным наполнением пузыря, и активированием афферентных C-волокон при растяжении мочевого пузыря. Было высказано предположение, что простагландины могут быть вовлечены в патофизиологию нарушений мочевого пузыря. 25 Поэтому ожидают, что антагонисты рецепторов простагландина IP полезны при лечении таких состояний.

Также предполагают, что антагонисты рецепторов IP найдут применение при аллергиях дыхательных путей, когда имеет место продуцирование PGI_2 в ответ на аллерген, или при таких заболеваниях дыхательных путей, как, например, астма.

30 Дополнительная информация, относящаяся к простагландинам и их рецепторам, описывается в Goodman & Gillman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics, девятое издание, McGraw-Hill, Нью-Йорк, 1996, глава 26, стр. 601-616.

Таким образом, желательными являются антагонисты, которые могут селективно лечить вышеупомянутые болезненные состояния путем воздействия на рецептор IP.

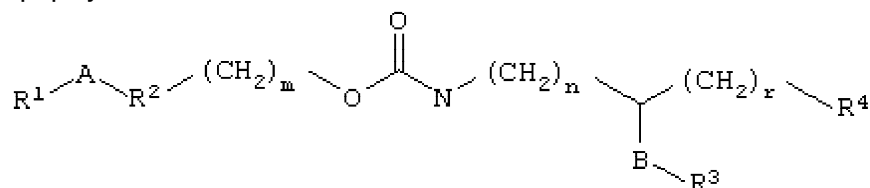
35 В следующей патентной литературе представлены примеры соединений, относящихся к соединениям общей формулы I. Патент US №5250517, переданный F. Hoffmann-La Roche AG, относится к определенным производным амидов N-гидроксиалкиламинокислот в качестве ингибиторов ренина для лечения артериальной гипертензии. Патенты US 40 №№5610176 и 5981755, переданные фирме Warner-Lambert, относятся к определенным производным индола, пригодным в качестве антагонистов рецептора тахикина. Некоторые производные 2-(арилфенил)аминоимидазолина описываются в качестве антагонистов IP в опубликованной заявке на европейский патент EP 902018, переданной F. Hoffmann-La Roche AG. Опубликованная (PCT) международная заявка на патент WO 97/19911, переданная фирме Thomae, относится к некоторым аминокислотным 45 производным в качестве антагонистов нейропептида Y. Заявки на патенты Японии JP 06184086 и JP 06072985 раскрывают некоторые производные тетразолилбифенилметилмочевины в качестве антагонистов ангиотензина II. Заявка на патент Германии DE 1934783, переданная Farbenfabrik Bayer AG, и заявка на патент Франции FR 1554051, переданная Ciba Ltd, касаются применения производных 50 бифенилизопропоксикарбонила в качестве защищающих аминогруппу реагентов в синтезе пептидов.

Роль рецепторов простаноидов IP при вызванной воспалением боли описывается Bleu и др. в Trends in Pharmacological Sciences 1998, 19 (4), 141-147. Данные Smith и др. в

British Journal of Pharmacology 1998, 124 (3), 513-523, относятся к характеристике вызванных простагоидными рецепторами ответных реакций в сенсорных нейронах крыс. Измененное ощущение боли и воспалительная ответная реакция у мышей с отсутствующими простаглицлиновыми рецепторами описывается Murata и др. в Nature 1997, 388 (6643), 678-682. Фармакология гладких мышц низших мочевых путей и относящихся к половому члену кавернозных тканей рассматривается Anderson и др. в Pharmacological Reviews 1993, 45. (3), 253-308. Данные Coleman и др., Pharmacological Review 1994, 46 (2), 205-229, относятся к свойствам, распределению и строению рецепторов простагоидов и их подтипов.

Все процитированные здесь, как выше, так и ниже, публикации, патенты и заявки на патенты полностью включены, таким образом, в виде ссылок.

Объектами настоящего изобретения являются соединения, охватываемые общей формулой



I

где R^1 , R^2 и R^3 независимо друг от друга в каждом случае означают незамещенный арил или незамещенный гетероарил, или арил или гетероарил, замещенные одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, галогена, галоидалкила, трифторметила, гидроксика, гидроксикалкила, (низш.)алкоксигруппы, (низш.)алкоксикарбонила, (низш.)алкилендиоксигруппы, образующей кольцо с 2 соседними атомами углерода арильного кольца, циангруппы, нитрогруппы, аминогруппы, моно- или ди[(низш.)алкил]аминогруппы, (низш.)алкиламинокарбонила, ариламинокарбонила, (низш.)алкилкарбониламиногруппы, арилкарбониламиногруппы, (низш.)алкилсульфониламиногруппы, арилсульфониламиногруппы, (низш.)алкилтиогруппы, (низш.)алкилсульфонила, арилсульфонила, (низш.)алкиламиносульфонила или ариламиносульфонила;

R^4 означает -COOH или тетразолил;

A означает независимо в каждом случае простую связь, $-O(CH_2)_p-$, $-S(CH_2)_p-$, $-NR'(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_pO-$, $-O(CH_2)_pO-$, $-(CH_2)_pO(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nCO(CH_2)_n-$, $-CONH-$, $-(CH_2)_p-$, $-HC=CH-$ или $-C\equiv C-$;

R' означает водород или низший алкил;

B означает независимо в каждом случае $-(CH_2)_q-$, $-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2$ или $-CH_2NH-$;

m, p и q означают независимо в каждом случае 1, 2 или 3;

n и r означают независимо в каждом случае 0, 1, 2 или 3;

или отдельные изомеры, рацемические или нерацемические смеси изомеров, или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты, с условием, что исключается N-(п-фенилбензилоксикарбонил)-O-бензил-D-серин.

Предпочтительны соединения формулы I, где R означает -COOH.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения R^4 означает -COOH, R^1 и R^2 означают незамещенный или замещенный арил; более предпочтительно R^4 означает -COOH, R^1 означает незамещенный фенил или фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, галогена, гидроксика, алкоксигруппы или циангруппы, и R^2 означает незамещенный фенилен или фенилен, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, галогена, гидроксика, алкоксигруппы или циангруппы, и еще более

предпочтительно R^4 означает $-\text{COOH}$, R^1 означает незамещенный фенил или фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, галогена, гидроксила, алкоксигруппы или циангруппы, и R^2 означает незамещенный фенилен или фенилен, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, галогена, гидроксила, алкокси- или циангруппы, и А означает простую связь или $-(\text{CH}_2)_p-$.

Далее следуют примеры таких соединений:

2-(бифенил-4-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота;

2-(бифенил-4-илметоксикарбониламино)-3-(3-индолил)пропионовая кислота или

3-(3-бензолсульфониламинофенил)-2-(бифенил-4-илметоксикарбониламино)пропионовая кислота.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения R^4 означает $-\text{COOH}$, R^1 означает незамещенный или фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, галогена, гидроксила, алкокси- или циангруппы, и R^2 означает незамещенный фенилен или фенилен, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, галогена, гидроксила, алкокси- или циангруппы, R^3 означает незамещенный фенил или фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из низшего алкила, галогена, гидроксила, алкокси- или циангруппы, А означает простую связь, m означает 1, n и g означают 0 и В означает $-\text{CH}_2-$.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления изобретения R^4 означает $-\text{COOH}$, R^1 означает незамещенный фенил или фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, галогена, гидроксила, алкокси- или циангруппы, и R^2 означает незамещенный фенилен или фенилен, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, галогена, гидроксила, алкокси- или циангруппы, и А означает $-(\text{CH}_2)_p\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-$ или $-(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_p-$; в более предпочтительном варианте осуществления изобретения R^4 означает $-\text{COOH}$, R^1 и R^3 означают незамещенный фенил или фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, галогена, гидроксила, алкоксигруппы, арилсульфониламиногруппы или циангруппы, и R^2 означает незамещенный фенилен или фенилен, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, галогена, гидроксила, алкокси- или циангруппы, А означает $-(\text{CH}_2)_p\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-$ или $-(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_p-$, m означает 1, n и g означают 0 и В означает $-\text{CH}_2-$.

Далее следуют примеры таких соединений:

(R)-2-(4-феноксиметилбензилоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота;

(R)-2-(4-фенетилоксибензилоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота;

2-[4-(2-фторфеноксиметил)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота;

2-(3-фтор-4-феноксиметилбензилоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота;

2-[4-(3-фторфеноксиметил)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота;

3-(3-бензолсульфониламинофенил)-2-(4-феноксиметилбензилоксикарбониламино)пропионовая кислота или

2-(4-бензилоксибензилкарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения R^4 является $-\text{COOH}$, R^1 означает незамещенный или замещенный гетероарил и R^2 означает незамещенный или замещенный арил; более предпочтительно R^4 означает $-\text{COOH}$, R^1 означает незамещенный или замещенный гетероарил и R^2 означает незамещенный фенилен или фенилен, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из низшего алкила, галогена, гидроксила, алкокси- или циангруппы, и еще более предпочтительно R^4 означает $-\text{COOH}$, R^1 означает незамещенный или замещенный

гетероарил, R^2 означает незамещенный фенилен или фенилен, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из низшего алкила, галогена, гидроксила, алкокси- или циангруппы, и А означает простую связь или $-(CH_2)_p-$. Примером такого соединения является (R)-2-(4-индол-1-илметилбензилоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения R^4 означает $-COOH$, R^1 означает незамещенный или замещенный гетероарил, R^2 означает незамещенный фенилен или фенилен, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из низшего алкила, галогена, гидроксила, алкокси- или циангруппы, и А означает $-(CH_2)_pO-$ или $-O(CH_2)_p-$; более предпочтительно R^4 означает $-COOH$, R^1 означает незамещенный или замещенный индолил, R^2 означает незамещенный фенилен или фенилен, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из низшего алкила, галогена, гидроксила, алкокси- или циангруппы, и А означает $-(CH_2)_pO-$, $-O(CH_2)_p-$, m означает 1, n и g означают 0 и В означает $-CH_2-$.

Далее приведены примеры таких соединений:

2-[4-(1H-индол-4-илоксиметил)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота;
2-[4-(1H-индол-4-илметокси)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота;
2-[4-(1H-индол-5-илметокси)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения R^4 является $-COOH$, R^1 и R^2 означают незамещенный или замещенный гетероарил; более предпочтительно R^4 означает $-COOH$, R^1 означает незамещенный или замещенный гетероарил и R^2 означает независимо в каждом случае индолил, индазолил, бензоксазолил, бензофуранил, бензотиофенил, бензимидазолил, изохинолинил или хинолинил, все являются незамещенными или замещенными; даже более предпочтительно R^4 означает $-COOH$, R^1 означает незамещенный или замещенный гетероарил, R^2 означает независимо в каждом случае индолил, индазолил, бензоксазолил, бензофуранил, бензотиофенил, бензимидазолил, изохинолинил или хинолинил, все незамещенные или замещенные, и А означает простую связь.

Далее приведены примеры таких соединений:

(R)-2-(5-тиофен-3-илбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота;

(R)-2-[5-(1H-индол-4-ил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота;

(R)-3-(4-фторфенил)-2-(5-пиридин-3-илбензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовая кислота;

(R)-2-[5-(1H-индол-5-ил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота или

(R)-2-[2-(1H-индол-4-ил)бензоксазол-5-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения R^4 является $-COOH$, R^2 означает независимо в каждом случае индолил, индазолил, бензоксазолил, бензофуранил, бензотиофенил, бензимидазолил, изохинолинил или хинолинил, все незамещенные или замещенные, и А означает $-(CH_2)_pO-$ или $-O(CH_2)_p-$.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения R^4 является $-COOH$, R^1 означает незамещенный или замещенный арил и R^2 означает незамещенный или замещенный гетероарил; более предпочтительно R^4 означает $-COOH$, R^1 означает незамещенный фенил или фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из низшего алкила, галогена, гидроксила, алкоксигруппы, (низш.)алкилендиоксигруппы, образующей кольцо с 2 соседними углеродными атомами арильного кольца, арилсульфониламино- или циангруппы, и R^2 означает независимо в каждом случае индолил, индазолил, бензоксазолил, бензофуранил, бензотиофенил,

бензимидазолил, изохинолинил или хинолинил, все незамещенные или замещенные; более предпочтительно R⁴ означает -COOH, R¹ означает незамещенный фенил или фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из низшего алкила, галогена, гидроксила, алкоксигруппы, (низш.)алкилендиоксигруппы, образующей кольцо с 2 соседними углеродными атомами арильного кольца, арилсульфониламино- или

5 циангруппы, и R² означает независимо в каждом случае индолил, индазолил, бензоксазолил, бензофуранил, бензотиофенил, бензимидазолил, изохинолинил или хинолинил, все незамещенные или замещенные, и А означает простую связь или -(CH₂)_p.

Далее приведены примеры таких соединений:

- 10 (S)-2-фенил-2-(5-фенил-1H-индол-2-илметоксикарбониламино)пропионовая кислота;
 (R)-3-фенил-2-(5-фенилбензоксазол-2-илметоксикарбониламино)пропионовая кислота;
 (R)-3-фенил-2-(2-фенилбензоксазол-5-илметоксикарбониламино)пропионовая кислота;
 (R)-3-фенил-2-(5-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовая кислота;
- 15 (R)-2-[2-(4-фторфенил)бензоксазол-5-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота;
 (R)-2-[2-(3-цианфенил)бензоксазол-5-илметоксикарбониламино]-3-(4-фторфенил)пропионовая кислота;
 (R)-3-фенил-2-(2-фенилхинолин-6-илметоксикарбониламино)пропионовая кислота или
- 20 (R)-2-[2-(3,5-дифторфенил)бензоксазол-5-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения R⁴ является -COOH, R¹ означает незамещенный фенил или фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из низшего алкила, галогена, гидроксила, алкоксигруппы, (низш.)алкилендиоксигруппы, образующей кольцо с 2 соседними углеродными атомами

25 арильного кольца, арилсульфониламино- или циангруппы, R² означает незамещенный или замещенный бензофуранил и А означает простую связь или -(CH₂)_p.

Далее приведены примеры таких соединений:

- 30 (R)-2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота;
 (R)-2-(2-фенилбензофуран-5-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота;
 (R)-2-(5-фенилбензофуран-3-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота;
 (R)-2-[5-(4-фторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота;
- 35 3-(3-бензолсульфониламинофенил)-2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовая кислота;
 (R)-2-[5-(4-хлорфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота;
 (R)-2-[5-(3-фторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота;
- 40 (R)-2-[5-(4-метоксифенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота;
 (R)-3-(4-фторфенил)-2-[5-(4-фторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]пропионовая кислота;
- 45 (R)-3-(4-фторфенил)-2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовая кислота;
 (R)-2-[5-(4-метилфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота;
 (R)-2-(2-бензилбензофуран-5-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота;
- 50 (R)-2-(5-бензо[1,3]диоксол-5-илбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота;
 (R)-2-[5-(3-цианфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота;
 (R)-2-[5-(3-цианфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-(4-

фторфенил)пропионовая кислота;

(R)-2-[5-(3,5-дифторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота;

(R)-2-[5-(2-фторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая

5 кислота;

(R)-2-[5-(2,3-дифторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота;

(R)-3-(4-фторфенил)-2-[5-(2-фторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]пропионовая кислота;

10 (R)-2-[5-(2-хлорфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-(4-фторфенил)пропионовая кислота;

(R)-2-(5-бензо[1,3]диоксол-5-илбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-(4-фторфенил)пропионовая кислота;

(R)-3-(4-хлорфенил)-2-[5-(4-фторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]

15 пропионовая кислота;

(R)-2-(5-бензо[1,3]диоксол-4-илбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота;

(R)-3-(4-бромфенил)-2-[5-(4-фторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]пропионовая кислота;

20 (R)-3-(4-хлорфенил)-2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовая кислота;

(R)-3-(3-фторфенил)-2-[5-(4-фторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]пропионовая кислота;

(R)-3-(3-фторфенил)-2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовая

25 кислота;

(R)-2-[5-(2,5-дифторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота;

(R)-2-[5-(3,4-дифторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота;

30 (R)-2-[5-(2,5-дифторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-(4-фторфенил)пропионовая кислота;

(R)-2-[5-(3,4-дифторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-(4-фторфенил)пропионовая кислота;

(R)-2-[5-(3,5-дифторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-(4-фторфенил)пропионовая кислота;

35 фторфенил)пропионовая кислота;

2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-пиридин-4-илпропионовая кислота или

2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-пиридин-3-илпропионовая кислота.

40 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения R⁴ является -COOH, R¹ и R³ означают незамещенный фенил или фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из низшего алкила, галогена, гидроксила, алкоксигруппы, (низш.)алкилендиоксигруппы, образующей кольцо с 2 соседними углеродными атомами арильного кольца, арилсульфониламино- или циангруппы, R² означает незамещенный или

45 замещенный бензофуранил, А означает простую связь или -(CH₂)_p-, m означает 1, n и r означают 0 и В означает -CH₂-.

Еще в одном предпочтительном варианте осуществления

изобретения R⁴ означает -COOH, R¹ означает незамещенный фенил или фенил,

50 замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из низшего алкила, галогена, гидроксила, алкоксигруппы, (низш.)алкилендиоксигруппы, образующей кольцо с 2 соседними углеродными атомами арильного кольца, арилсульфониламино- или

циангруппы, R² означает незамещенный или замещенный бензоксазол и А означает

простую связь или -(CH₂)_p-; более предпочтительно R⁴ означает -COOH, R¹ и R³ означают

незамещенный фенил или фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из низшего алкила, галогена, гидроксила, алкоксигруппы, (низш.)алкилендиоксигруппы, образующей кольцо с 2 соседними углеродными атомами арильного кольца, арилсульфониламино- или циангруппы, R^2 означает незамещенный или замещенный бензоксазолил, А означает простую связь, m означает 1, n и r означают 0 и В означает $-CH_2-$.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения R^4 является $-COOH$, R^1 означает незамещенный фенил или фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из низшего алкила, галогена, гидроксила, алкоксигруппы, (низш.)алкилендиоксигруппы, образующей кольцо с 2 соседними углеродными атомами арильного кольца, арилсульфониламино- или циангруппы, R^2 означает независимо в каждом случае индолил, индазолил, бензоксазолил, бензофуранил, бензотиофенил, бензимидазолил, изохинолинил или хинолинил, все незамещенные или замещенные, и А означает $-(CH_2)_pO-$ или $-O(CH_2)_p-$.

Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, подходящим для введения субъекту, включающим в качестве ингредиента терапевтически эффективное количество, как минимум, одного соединения формулы I или отдельных изомеров, рацемических или нерацемических смесей изомеров, или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов, в смеси с, как минимум, одним фармацевтически приемлемым носителем; более предпочтительно, когда, как минимум, одно соединение годится для введения субъекту в болезненном состоянии, которое облегчается при лечении модулятором рецептора IP, и даже более предпочтительно, когда, как минимум, одно соединение пригодно для введения субъекту в болезненном состоянии, которое облегчается при лечении антагонистом рецептора IP.

Дополнительный аспект изобретения относится к применению терапевтически эффективного количества, как минимум, одного соединения общей формулы I или отдельных изомеров, рацемических или нерацемических смесей изомеров, или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов для лечения или предупреждения болезненного состояния.

Изобретение далее относится к применению терапевтически эффективного количества, как минимум, одного соединения общей формулы I или отдельных изомеров, рацемических или нерацемических смесей изомеров, или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов для приготовления лекарственных препаратов для лечения или предупреждения болезненного состояния, которое облегчается при лечении антагонистом рецептора IP.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения такое болезненное состояние связано с мочевыми путями, с респираторными состояниями, с образованием отеков или с гипотензивными сосудистыми заболеваниями, которые могут быть облегчены при лечении антагонистами рецептора IP.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения болезненное состояние связано с нижними мочевыми путями; более предпочтительно болезненное состояние включает расстройства функций мочевого пузыря, связанные с синдромом инфравезикальной обструкции и состояниями недержания мочи, как, например, синдром инфравезикальной обструкции, недержание мочи, уменьшение емкости мочевого пузыря, частота мочеиспускания, позывы на мочеиспускание и недержание, недержание мочи при напряжении, повышенная реактивность мочевого пузыря, доброкачественная гипертрофия предстательной железы (ВРН), простатит, гиперрефлексия мышцы, осуществляющей при сокращении опорожнение мочевого пузыря, частота мочеиспускания, ночная полиурия, крайняя необходимость мочеиспускания, гиперфункция мочевого пузыря, чрезмерная чувствительность почечных лоханок, уретрит, болевой синдром почечных лоханок, простатодиния, цистит или повышенная чувствительность мочевого пузыря неясного происхождения.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения болезненным состоянием является боль, более предпочтительно болезненное состояние включает

воспалительную боль, боль, связанную с заболеваниями нервной системы, боль при раке, острую боль, хроническую боль, боль в результате хирургического вмешательства, зубную боль, предменструальную боль, висцеральную боль, боль от ожогов, мигрень или "гистаминовые" головные боли, невралгии, посттравматические повреждения, боль, связанную с нарушениями работы кишечника, как, например, синдром раздраженной толстой кишки, гипералгезию или комбинированные региональные синдромы.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения болезненное состояние означает воспаление; более предпочтительно болезненное состояние включает воспаление в результате бактериальной, грибковой или вирусной инфекции, ревматоидный артрит, остеоартрит, хирургическое вмешательство, инфекцию мочевого пузыря или воспаление мочевого пузыря неясного происхождения, связанную с почечной лоханкой сверхчувствительность, уретрит, простатит, простатодинию или конъюнктивиты.

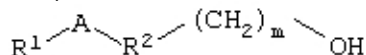
В другом варианте осуществления изобретения болезненное состояние включает состояния дыхательных путей в результате аллергии или астмы.

В другом варианте осуществления изобретения болезненное состояние включает образование отеков.

В еще одном варианте осуществления изобретения болезненное состояние включает состояния, связанные с гипотензивными сосудистыми заболеваниями, предпочтительно болезненное состояние включает ослабление гипотензии, обусловленной септическим шоком.

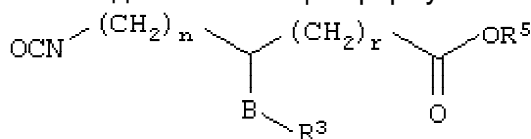
Другой аспект изобретения относится к способу получения соединений общей формулы I или отдельных изомеров, рацемических или нерацемических смесей изомеров, или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов, который включает

а) взаимодействие соединения общей формулы



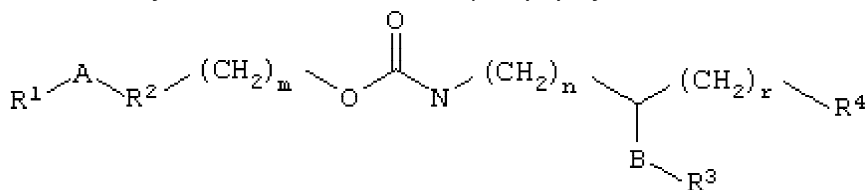
II

с соединением общей формулы



III

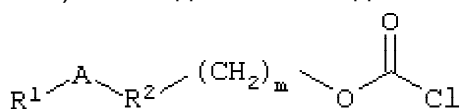
для получения соединения общей формулы



I

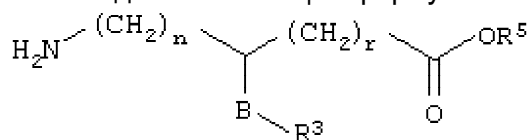
где R^5 означает (C₁-C₄)алкил и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, B, m, n и r являются такими, как здесь определено, или

б) взаимодействие соединения общей формулы



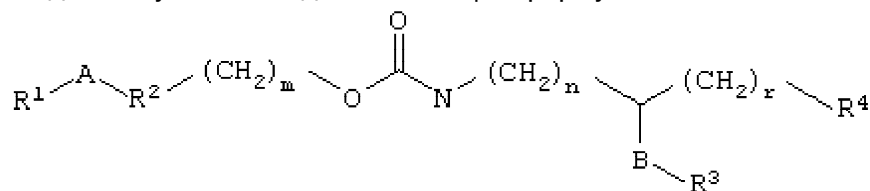
IV

с соединением общей формулы



V

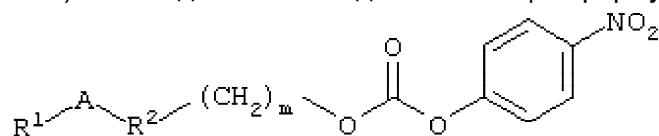
для получения соединения общей формулы



I

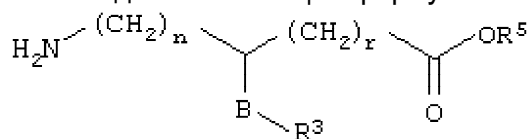
где R^5 означает $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил и $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{A}, \text{B}, m, n$ и r являются такими, как здесь определено, или

в) взаимодействие соединения общей формулы



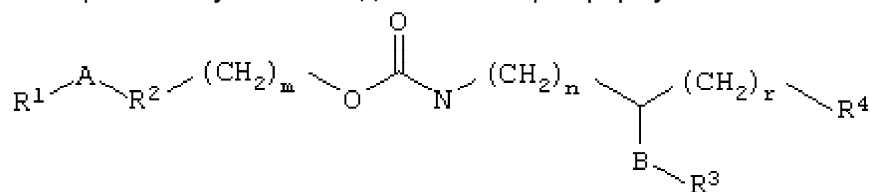
VI

с соединением общей формулы



V

с целью получения соединения общей формулы



I

где R^5 означает $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил и $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{A}, \text{B}, m, n$ и r являются такими, как здесь определено.

Если не указывается иначе, следующие термины, используемые в описании изобретения и формуле изобретения, имеют приведенные далее определения. Следует отметить, что в описании изобретения и в пунктах формулы изобретения упоминание о чем-то общем или конкретном в единственном числе подразумевает, соответственно, относящиеся ко многим позициям положения, если в контексте четко не указывается иначе.

"Алкил" означает одновалентный насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, состоящий исключительно из атомов углерода и водорода, содержащий от одного до двенадцати включительно атомов углерода, если не указано иначе. Примеры алкильных радикалов включают, но не ограничиваются ими, метил, этил,

пропил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, н-гексил, октил, додецил и им подобные.

"Низший алкил" означает одновалентный насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, состоящий исключительно из атомов углерода и водорода, содержащий от одного до шести включительно атомов углерода, если не указано иначе. Примеры низших алкильных радикалов включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, втор-бутил, трет-бутил, н-бутил, н-пентил, н-гексил и им подобные.

"Алкилен" означает двухвалентный ненасыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, состоящий исключительно из атомов углерода и водорода, содержащий от одного до шести включительно атомов углерода, если не указано иначе. Примеры алкиленовых радикалов включают, но не ограничиваются этим, метилен, этилен, пропилен, 2-метилпропилен, бутилен, 2-этилбутилен и им подобные.

"Алкокси" означает радикал $-O-R$, где R означает низший алкильный радикал, как здесь определено. Примеры алкоксильных радикалов включают, но не ограничиваются этим, метокси, этокси, изопропокси и им подобные.

"Алкоксикарбонил" означает радикал $R-O-C(O)-$, где R означает низший алкильный радикал, как здесь определено. Примеры алкоксикарбонильных радикалов включают, но не ограничиваются этим, метоксикарбонил, этоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил и им подобные.

"Арил" означает одновалентный или двухвалентный ароматический углеводородный радикал, состоящий из одного отдельного кольца или одного или нескольких конденсированных колец, в которых, как минимум, одно кольцо имеет ароматическую природу, которое может быть необязательно замещено одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными независимо из низшего алкила, галогена, галоидалкила, трифторметила, гидроксила, гидроксиалкила, (низш.)алкоксигруппы, (низш.)алкоксикарбонила, циан-, нитро-, amino-, моно- или ди [(низш.)алкил]аминогруппы, (низш.)алкиламинокарбонила, ариламинокарбонила, (низш.)алкилкарбониламиногруппы, арилкарбониламиногруппы, (низш.)алкилсульфониламиногруппы, арилсульфониламиногруппы, (низш.)алкилтиогруппы, (низш.)алкилсульфонила, арилсульфонила, (низш.)алкиламиносульфонила и/или ариламиносульфонила, если не указано иначе. Альтернативно два соседних атома арильного кольца могут быть замещены алкилендиоксигруппой, подобной метилендиоксигруппе или этилендиоксигруппе. Примеры одновалентных арильных радикалов включают, но не ограничиваются этим, фенил, нафтил, бифенил, 1,3-бензодиоксилил, 3-бензолсульфониламинофенил, 1-фенилметаноиламинофенил, ацетиламинофенил, 3-нитрофенил, трет-бутилфенил, инданил, 4-фторфенил, антрахинолил и им подобные. Примеры двухвалентных арильных радикалов включают, но не ограничиваются этим, фенилен, нафтилен и им подобные.

"Гетероарил" означает одновалентный или двухвалентный ароматический карбоциклический радикал, имеющий одно или несколько колец с включенными в кольцо одним, двумя или тремя гетероатомами (выбранными из азота, кислорода или серы), который необязательно может быть замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из предпочтительно одного или двух заместителей, выбранных независимо из низшего алкила, галогена, галоидалкила, трифторметила, гидроксила, гидроксиалкила, (низш.)алкоксигруппы, (низш.)алкоксикарбонила, циан-, нитро-, amino-, моно- или ди [(низш.)алкил]аминогруппы, (низш.)алкиламинокарбонила, ариламинокарбонила, (низш.)алкилкарбониламиногруппы, арилкарбониламиногруппы, (низш.)алкилсульфониламиногруппы, арилсульфониламиногруппы, (низш.)алкилтиогруппы, (низш.)алкилсульфонила, арилсульфонила, (низш.)алкиламиносульфонила или ариламиносульфонила, если не указано иначе. Примеры гетероарильных радикалов включают, но не ограничиваются этим, имидазолил, оксазолил, тиазолил, пиразинил, пиридазинил, тиофенил, фуранил, пиримидинил, пиридинил, хинолин-2,6-диил, хинолинил,

изохинолинил, 1,3-бензодиоксол, бензофуранил, бензофуран-2,5-диил, бензофуран-3,5-диил, 2,3-дигидробензофуран-2,5-диил, бензотиофен-2,5-диил, бензотиопиранил, бензимидазол-2,5-диил, бензоксазол-2,5-диил, бензотиазол, бензопиранил, индазол, индол-5-ил, индол-4-ил, индол-1-ил, индол-2,5-диил, N-алкилиндол, изоиндол, нафтиридинил, а также их двухвалентные радикалы и им подобные остатки.

"Галоген" означает радикал фтор, бром, хлор и/или иод.

"Аминогруппа" означает радикал $-NR'R''$, где R' и R'' означают водород или низший алкильный радикал, как здесь определено. Примеры содержащих амин остатков включают, но не ограничиваются $-NH_2$, метиламиногруппой, диэтиламиногруппой и им подобными.

"(Низш.)алкилсульфонил" означает $-SO_2R$, где R означает радикал в виде низшего алкила, как здесь определено. Примеры алкилсульфонильных радикалов включают, но не ограничиваются ими, метилсульфонил, этилсульфонил и им подобные.

"Арилсульфонил" означает радикал $-SO_2R$, где R означает арильный радикал, как здесь определено. Примеры арилсульфонильных радикалов включают, но не ограничиваются этим, фенилсульфонил, нафтилсульфонил и им подобные.

"(Низш.)алкиламиносульфонил" означает радикал $-SO_2NHR$, где R означает радикал в виде низшего алкила, как определено здесь. Примеры алкиламиносульфонильных радикалов включают, но не ограничиваются ими, метиламиносульфонил, этиламиносульфонил и им подобные.

"Ариламиносульфонил" означает радикал $-SO_2NHR$, где R означает арильный радикал, как здесь указано. Примеры ариламиносульфонильных радикалов включают, но не ограничиваются ими, фениламиносульфонил, нафтиламиносульфонил и им подобные.

"(Низш.)алкилсульфониламиногруппа" означает радикал $-NHSO_2R$, где R означает низший алкильный радикал, как определено выше. Примеры остатков

алкилсульфониламинов включают, но не ограничиваются ими, метилсульфониламиногруппу, пропилсульфониламиногруппу и им подобные.

"Арилсульфониламиногруппа" означает радикал $-NHSO_2R$, где R означает арильный радикал, как определено здесь. Примеры арилсульфониламиногрупп включают, но не ограничиваются ими, фенилсульфониламиногруппу, нафтилсульфониламиногруппу и им подобные.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что описываемое далее явление или обстоятельство может как происходить, так и не происходить и что описание включает случаи, когда явление или обстоятельство имеет место, и случаи, когда не имеет места. Например, "необязательная связь" означает, что связь может быть или не быть и что описание включает простую, двойную или тройную связь.

"Уходящая группа" означает группу со значением, условно связанным с ней в синтетической органической химии, то есть атом или группу, замещаемую в условиях алкилирования. Примеры уходящих групп включают, но не лимитируются ими, галоген, алкан- или ариленсульфонилоксигруппу, как, например, метансульфонилоксигруппа, этансульфонилоксигруппа, тиометил, бензолсульфонилоксигруппа, тозилсоксигруппа и тиенилоксигруппа, дигалофосфиноилоксигруппа, необязательно замещенная бензилоксигруппа, изопропилоксигруппа, ацилоксигруппа и им подобные.

"Защитная группа" или "защищающая группа" означает группу, которая селективно блокирует один реакционноспособный участок в полифункциональном соединении таким образом, что химическая реакция может быть проведена селективно по другому незащищенному реакционноспособному участку в том случае, когда это обычно требуется в синтетической химии. Некоторые способы по настоящему изобретению нуждаются в применении защитных групп для блокирования реакционноспособных атомов кислорода, присутствующих в реагентах. Подходящие защитные группы для спиртовых или фенольных гидроксильных групп, которые могут быть удалены последовательно и селективно, включают группы в виде ацетатов, галоидалкилкарбонатов, простых бензиловых эфиров, простых алкилсилиловых эфиров, простых гетероциклических эфиров и простых метиловых или алкиловых эфиров и им подобные. Защитные или блокирующие группы для

карбоксильных групп подобны таковым, описанным для гидроксильных групп, предпочтительно сложные трет-бутиловые, бензиловые или метиловые эфиры.

"Инертный органический растворитель" или "инертный растворитель" означает растворитель, инертный в условиях реакции, описанной в связи с этим, включая, например, бензол, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, хлороформ, хлористый метилен или дихлорметан, дихлорэтан, простой диэтиловый эфир, этилацетат, ацетон, метилэтилкетон, метанол, этанол, пропанол, изопропанол, трет-бутанол, диоксан, пиридин и им подобные растворители. Если не указано иначе, используемые в реакциях растворители по настоящему изобретению являются инертными растворителями.

"Изомерия" предусматривает соединения, имеющие одинаковые молекулярные формулы, но отличающиеся природой или последовательностью связывания их атомов или расположением их атомов в пространстве. Изомеры, отличающиеся расположением их атомов в пространстве, называются "стереоизомерами". Стереои́зомеры, не являющиеся зеркальными изображениями друг друга, называются "диастереоизомерами" и стереоизомеры, которые являются несверхналоженными зеркальными изображениями, называются "энантиомерами" или иногда оптическими изомерами. Атом углерода, связанный с четырьмя неодинаковыми заместителями, называется "хиральным центром".

"Хиральный изомер" означает соединение с одним хиральным центром. Оно имеет две энантиомерные формы противоположной хиральности и может существовать либо в виде отдельного энантиомера, либо в виде смеси энантиомеров. Смесь, содержащая равные количества отдельных энантиомерных форм противоположной хиральности, называется "рацемической смесью". Соединение, обладающее более чем одним хиральным центром, имеет 2^{n-1} энантиомерные пары, где n означает число хиральных центров. Соединения, имеющие более чем один хиральный центр, могут существовать или в виде отдельного диастереомера, или в виде смеси диастереомеров, называемой "диастереомерной смесью". Когда присутствует один хиральный центр, стереоизомер может характеризоваться абсолютной конфигурацией (R или S) этого хирального центра. Абсолютная конфигурация относится к расположению в пространстве заместителей, связанных с хиральным центром. Рассматриваемые заместители, соединенные с хиральным центром, классифицируются в соответствии с "Правилom последовательности", Cahn, Ingold и Prelog (Cahn и др., Angew.Chem. Inter. Edit. 1966, 5., 385; список опечаток 511; Cahn и др., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn и Ingold, J. Chem.Soc. (Лондон) 1951, 612; Cahn и др., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J.Chem. Educ. 1964, 41, 116).

"Геометрические изомеры" означает диастереомеры, которые обязаны своим существованием затрудненному вращению вокруг двойных связей. Такие конфигурации различаются в своих названиях префиксами цис и транс, или Z и E, которые указывают, что группы находятся по одну сторону или по разные стороны от двойной связи в молекуле согласно правилам Cahn-Ingold-Prelog.

"Атропные изомеры" означают изомеры, обязанные своим существованием ограниченному вращению, вызванному препятствием вращению групп больших размеров вокруг центральной связи.

"В основном чистое" означает, что присутствует, как минимум, около 90 мол.%, более предпочтительно, как минимум, около 95 мол.% и наиболее предпочтительно, как минимум, около 98 мол.% желаемого энантиомера или стереоизомера по сравнению с другими возможными конфигурациями.

"Фармацевтически приемлемый" означает, что то, что полезно для получения фармацевтической композиции, обычно является безопасным, нетоксичным и не является нежелательным ни биологически, ни по другим признакам и включает то, что приемлемо для ветеринарии, а также для фармацевтического использования человеком.

"Фармацевтически приемлемые соли" соединения означают соли, которые являются фармацевтически приемлемыми, как здесь определено, и которые обладают желаемой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают кислотно-

аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами, как, например, соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и им подобные, или соли, образованные с органическими кислотами, как, например, уксусная кислота, бензолсульфокислота, бензойная кислота, (4-
 5 гидроксibenzoил)бензойная кислота, камфарсульфокислота, п-хлорбензолсульфокислота, коричная кислота, лимонная кислота, циклопентанпропионовая кислота, этансульфокислота, 1,2-этандисульфокислота, фумаровая кислота, глюкогоптоновая кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гликолевая кислота, капроновая кислота, энантовая кислота, гидроксинафтойная кислота, 2-гидроксиэтансульфокислота,
 10 молочная кислота, лаурилсерная кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфокислота, 4-метилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, 4,4'-метиленбис(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), муконовая кислота, 2-нафталинсульфокислота, щавелевая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, пропионовая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота,
 15 стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, трет-бутилуксусная кислота, п-толуолсульфокислота, триметилуксусная кислота и им подобные соединения, или соли, образованные таким образом, что кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо замещается ионом металла, например ионом щелочного металла, щелочноземельного металла или ионом алюминия, либо образует координационную связь
 20 с органическим или неорганическим основанием. Приемлемые органические основания включают диэтаноламин, дициклогексиламин, этаноламин, N-метилглюкамин, триэтаноламин, трометамин, трет-бутиламин и им подобные соединения. Приемлемые неорганические основания включают гидроокись алюминия, гидроокись кальция, гидроокись калия, карбонат натрия и гидроокись натрия.

25 Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями являются соли, образованные из натрия, калия, лития, трет-бутиламина или дициклогексиламин.

Следует учесть, что все ссылки на фармацевтически приемлемые соли включают формы с присоединенным растворителем (сольваты) или кристаллические формы (полиморфные модификации), как здесь определено, той же кислотно-аддитивной соли.

30 "Кристаллические формы" (или полиморфные модификации) означают кристаллические структуры, в которых соединение может кристаллизоваться с образованием различных кристаллических упаковок, все из которых имеют одинаковый элементный состав.

Различные кристаллические модификации обычно характеризуются различающимися картинками дифракции рентгеновских лучей, инфракрасными спектрами, точками
 35 плавления, твердостью, огранкой кристаллов, оптическими и электрическими свойствами, устойчивостью и растворимостью. Растворитель при перекристаллизации, скорость кристаллизации, температура хранения и другие факторы могут вызвать преобладание одной кристаллической модификации.

"Сольваты" означают формы с присоединенными растворителями, которые содержат
 40 или стехиометрические, или нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения имеют тенденцию в кристаллическом твердом состоянии захватывать молекулы растворителя в строго определенном молярном отношении, образуя, таким образом, сольват. Если растворителем является вода, образующийся сольват является гидратом, когда растворитель спирт, образованный сольват является алкоголятом.

45 Гидраты образуются при соединении одной или нескольких молекул воды с одним из веществ, в котором вода сохраняет свое молекулярное состояние как H₂O, такая комбинация способна образовывать один гидрат или более.

"Пролекарство" означает фармакологически неактивную форму соединения, которое должно быть метаболизировано in vivo, например, с помощью биологических жидкостей
 50 или ферментов, субъектом после введения в фармакологически активную форму соединения для достижения желаемого фармакологического эффекта. Пролекарство может быть метаболизировано до всасывания, во время всасывания, после всасывания или в определенном месте. Хотя метаболизм многих соединений осуществляется

первоначально в печени, почти все другие ткани и органы, особенно легкое, способны осуществлять варьирующиеся степени метаболизма. Пролекарственные формы соединений могут быть использованы, например, для улучшения биодоступности, улучшения переносимости субъектом, например, путем изменения или уменьшения неприятных характеристик, как, например, горький вкус или желудочно-кишечная раздражимость, для изменения растворимости, например, в случае внутривенного применения, для обеспечения продолжительного или поддерживаемого высвобождения или подачи, для обеспечения легкого приготовления лекарственного средства или обеспечения доставки соединения к определенному участку. Ссылка на соединение включает пролекарственные формы соединения.

"Субъект" означает млекопитающих и немлекопитающих. Под млекопитающим подразумевается любой член класса млекопитающих, включая, но не ограничивая ими, людей, нечеловеческих приматов, как, например, шимпанзе и другие виды обезьян и мартышек; сельскохозяйственных животных, как, например, крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы и свиньи; домашних животных, например, кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, например, крыс, мышей и морских свинок, и им подобных. Примеры немлекопитающих включают, но не ограничиваются ими, птиц и им подобных. Термин "субъект" не означает определенный возраст или пол.

"Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое, будучи введенным субъекту для лечения болезненного состояния, является достаточным для достижения эффекта при лечении данного болезненного состояния. "Терапевтически эффективное количество" меняется в зависимости от соединения и подвергающегося лечению болезненного состояния, от серьезности подвергающегося лечению заболевания, от возраста и относительного состояния здоровья субъекта, от способа и формы введения, от оценки лечащего или ветеринарного практикующего врача и от других факторов. Используемое здесь понятие "фармакологический эффект" охватывает эффекты, наблюдаемые у субъекта, которые достигают предполагаемой цели лечения.

Фармакологический эффект означает, что подвергшиеся лечению симптомы у больного предупреждены, облегчены или уменьшены.

"Болезненное состояние" означает любое заболевание, состояние, симптом или признак.

"Лечение" или "терапия" болезненного состояния включает:

(1) предупреждение болезненного состояния, то есть достижение того, чтобы не развивались клинические симптомы заболевания у субъекта, который может быть подвержен воздействию каких-либо факторов или предрасположен к болезненному состоянию, но еще не испытывал такое состояние или у него не проявились симптомы болезненного состояния;

(2) подавление болезненного состояния, то есть прекращение развития болезненного состояния или его клинических симптомов, или

(3) облегчение болезненного состояния, то есть вызов временной или постоянной регрессии болезненного состояния или его клинических симптомов.

"Модулятор" означает молекулу, как, например, соединение, которое взаимодействует с объектом. Взаимодействия включают, но не ограничиваются ими, агонист, антагонист и им подобные, как здесь указано.

"Антагонист" означает молекулу, например соединение, лекарство, ингибитор фермента или гормон, который уменьшает или предупреждает действие другой молекулы или участка рецептора.

"Травма" означает любую рану или повреждение. Травма может вызвать, например, острую и/или хроническую боль, боль в результате воспаления и боль, относящуюся к нервным заболеваниям.

"Боль" означает более или менее локализованное ощущение дискомфорта, дистресса или боли, возникающих в результате раздражения определенных нервных окончаний. Существует много видов боли, включая, но не ограничивая этим, стреляющие боли,

фантомные боли, дергающие боли, острую боль, боль в результате воспаления, связанную с нервными заболеваниями боль, комплексную региональную боль, невралгию, невропатию и им подобные (Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 28^{ое} издание, изд. W.B. Saunders Company, Филадельфия, Пенсильвания). Целью лечения боли является уменьшение

5 степени тяжести боли, ощущаемой подвергающимся лечению субъектом.

"Боль, связанная с нервными заболеваниями," означает боль в результате функциональных расстройств и/или патологических изменений, а также невоспалительных изменений периферической нервной системы. Примеры связанной с нервными

10 заболеваний боли включают, но не ограничиваются ими, термическую или механическую гипералгезию, термическую или механическую аллодинию, боль у больных диабетом, боль от ущемления и им подобные.

"Гипералгезия" означает боль в результате чрезмерной чувствительности.

"Аллодиния" означает боль, возникающую в результате воздействия невреждающих раздражителей на кожу. Примеры аллодинии включают, но не ограничиваются этим,

15 холодovou аллодинию, осозательную аллодинию и им подобные.

"Синдромы комплексной региональной боли" означают боль, которая включает, но не ограничивается этим, рефлекторную симпатическую дистрофию, каузалгию, симпатически поддерживаемую боль и им подобные.

"Каузалгия" означает жгучую боль, часто сопровождаемую трофическими изменениями

20 кожи, в результате повреждения периферического нерва.

"Восприятие боли" означает ощущение боли. "Ноцицептор" означает структуру, которая является промежуточным звеном восприятия боли. Восприятие боли может быть результатом воздействия физического раздражителя, как, например, механического, электрического, термического или химического раздражителя. Большинство ноцицепторов

25 находится либо в коже, либо в стенках внутренних органов.

"Аналгезия" означает ослабление боли без потери сознания. "Аналгезирующее средство" означает средство или лекарство, полезное для ослабления боли, но без

потери сознания.

"Нарушения мочевых путей" или "уропатия", используемые как взаимозаменяемые синонимы с "симптомами мочевых путей", означают патологические изменения мочевых путей. Примеры нарушений мочевых путей включают, но не ограничиваются ими, синдром инфравезикальной обструкции, недержание мочи, сниженную емкость мочевого пузыря, частоту мочеиспускания, побуждение недержания, вызванное стрессом недержание, повышенную реактивность мочевого пузыря, доброкачественную гипертрофию

35 предстательной железы (ВРН), простатит, гиперрефлексию мышцы, осуществляющей при сокращении опорожнение мочевого пузыря, частоту мочеиспускания, ночную полиурию, крайнюю необходимость мочеиспускания, гиперфункцию мочевого пузыря, повышенную тазовую чувствительность, уретрит, тазовый болевой синдром, простатодию, цистит и повышенную чувствительность мочевого пузыря неясного происхождения, и им подобные

40 заболевания.

"Гиперфункция мочевого пузыря" или "повышенная активность мышцы, осуществляющей при сокращении опорожнение мочевого пузыря," включает, но не ограничивается этим, симптоматически проявляемые изменения в виде неотложности мочеиспускания, частоты мочеиспускания, сниженной емкости мочевого пузыря, случаев

45 недержания и им подобных, изменения, проявляемые при функционировании мочевых путей, в виде изменений емкости мочевого пузыря, порога мочеиспускания, нестабильных сокращения мочевого пузыря, мышечной спастичности сфинктера и им подобных, и симптомы, обычно проявляющиеся в гиперрефлексии мышцы, осуществляющей при сокращении опорожнение мочевого пузыря (нейрогенный мочевой пузырь), в таких

50 состояниях, как затруднение вытекания, недостаточность истечения, повышенная тазовая чувствительность, или в состояниях неясного происхождения, как, например, подвижность мышцы, осуществляющей при сокращении опорожнение мочевого пузыря, и им подобных.

"Затруднение вытекания" включает, но не ограничивается этим, доброкачественную

гипертрофию предстательной железы (ВРН), уретральный стеноз, опухоли и им подобные заболевания. Это обычно симптоматически проявляется в виде препятствия прохождению (низкие скорости истечения, трудность стимулирования мочеиспускания и им подобные явления) и в виде болезненной чувствительности (безотлагательность мочеиспускания, надлобковая боль и тому подобное).

"Недостаточность истечения" включает, но не ограничивается этим, уретральную гиперподвижность, врожденную сфинктерную недостаточность или смешанное недержание. Это обычно симптоматически проявляется в виде вызванного стрессом недержания.

"Повышенная тазовая чувствительность" включает, но не ограничивается этим, тазовую боль, интерстициальный (клеточный) цистит, простадитию, простатит, вульвадинию, уретрит, боль в яичке и тому подобное. Это симптоматически проявляется в виде боли, воспаления или чувства дискомфорта в области таза и обычно включает симптомы гиперфункционального мочевого пузыря.

В заявке всюду применяются следующие сокращения, имеющие следующие значения:

AcOH	уксусная кислота
AIBN	азодиизобутиронитрил (АИБН)
Alk	алкил
9-BBN	9-борабицикло[3.3.1]нонан (9-ББН)
DMAP	4-диметиламинопиридин (ДМАП)
DMF	N,N-диметилформамид (ДМФА)
DMSO	диметилсульфоксид (ДМСО)
EtOAc	этилацетат
Hal	галогид
MeOH	метанол
NBS	N-бромсукцинимид
TBS	трет-бутилдиметилсилил
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран (ТГФ)

Обычно номенклатура, применяемая в данной заявке, основывается на AUTONOM™ v.4.0, компьютеризированной системе Института Бейльштейна для генерации систематической номенклатуры по ИЮПАК.

Например, соединение формулы I, где R¹, R² и R³ означают фенил, R⁴ является -COOH, А означает -OCH₂-, В означает -CH₂-, m и n означают 1 и r означает 0, называется 2-(4-феноксиметилбензилоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены способами, изображенными на приведенных в качестве иллюстрации схемах реакций синтеза, представленных и описанных ниже.

Исходные материалы и реагенты, используемые для получения этих соединений, обычно либо доступны от коммерческих поставщиков, как, например, фирма Aldrich Chemical Co., либо их синтезируют, следуя методикам, приведенным в ссылках, как, например, в Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; изд. Wiley & Sons: Нью-Йорк, 1991, тома 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, изд. Elsevier Science, 1989, тома 1-5 и Дополнения; Organic Reactions, изд. Wiley & Sons: Нью-Йорк, 1991, тома 1-40. Следующие схемы реакций синтеза просто иллюстрируют некоторые способы, с помощью которых могут быть синтезированы соединения по настоящему изобретению и могут быть осуществлены различные модификации этих схем реакций синтеза, что ясно специалисту в области, относящейся к раскрытию, содержащемуся в настоящей заявке.

Исходные материалы и промежуточные продукты в схемах реакций синтеза могут быть выделены и очищены, если желательно, с использованием общепринятых методик, включая, но не ограничивая этим, фильтрацию, перегонку, кристаллизацию, хроматографию и им подобные методики. Такие вещества могут быть охарактеризованы при использовании обычных средств, включая физические константы и спектральные данные.

Если не указано иначе, описанные здесь реакции предпочтительно протекают при атмосферном давлении в диапазоне температур примерно от -78°C до примерно 150°C , более предпочтительно примерно от 0°C до примерно 125°C .

Обычно соединения формулы I могут быть получены с помощью способов, описанных в следующих схемах реакций.

Схема 1

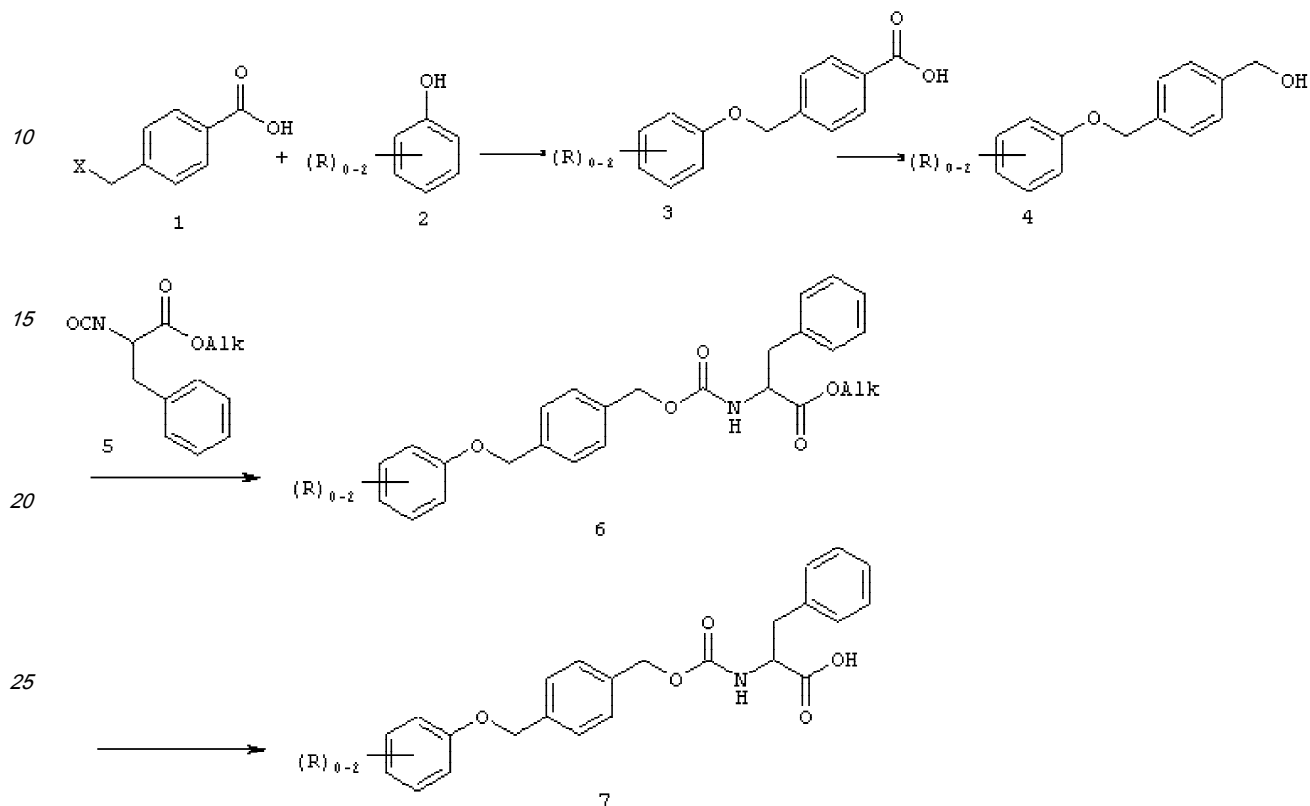


Схема 2

Схема 2 описывает способ получения соединения формулы I, где А является $-(\text{CH}_2)_p\text{O}-$, m означает 1, n и r означают 0, В означает $-\text{CH}_2-$, R^1 , R^2 и R^3 означают арил, предпочтительно фенил или фенилен, соответственно, Alk означает алкил и R означает заместитель в виде арильного кольца, как определено ранее.

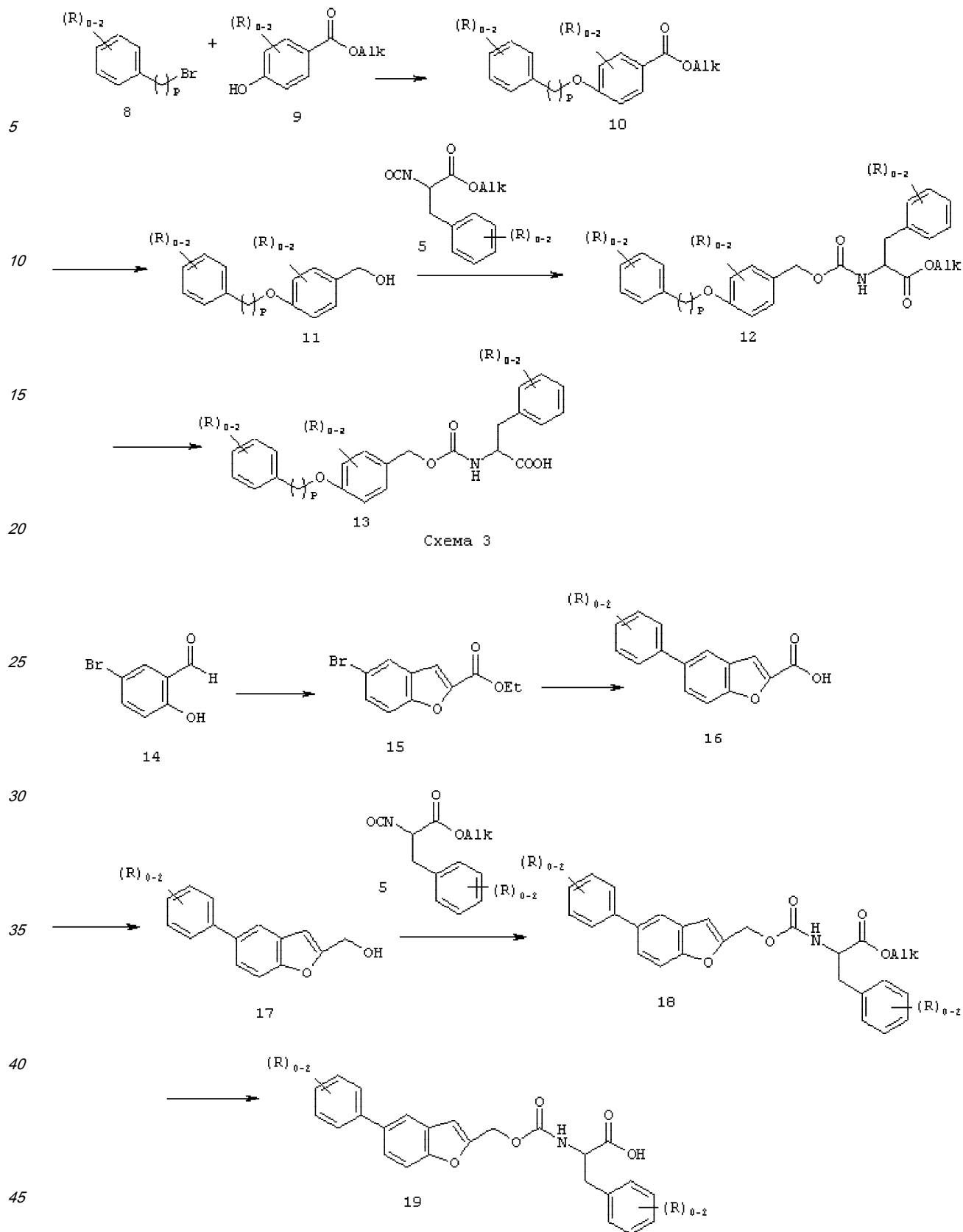


Схема 3 описывает способ получения соединения формулы I, где A означает простую
связь, m означает 1, n и r означают 0, B означает -CH₂-, R¹ и R³ означают арил,
предпочтительно фенил, R² означает гетероарил, Alk означает алкил и R означает
заместитель в виде арильного кольца, как определено ранее.

Альтернативно соединение 17 может быть синтезировано, как показано на следующей
схеме 3а:

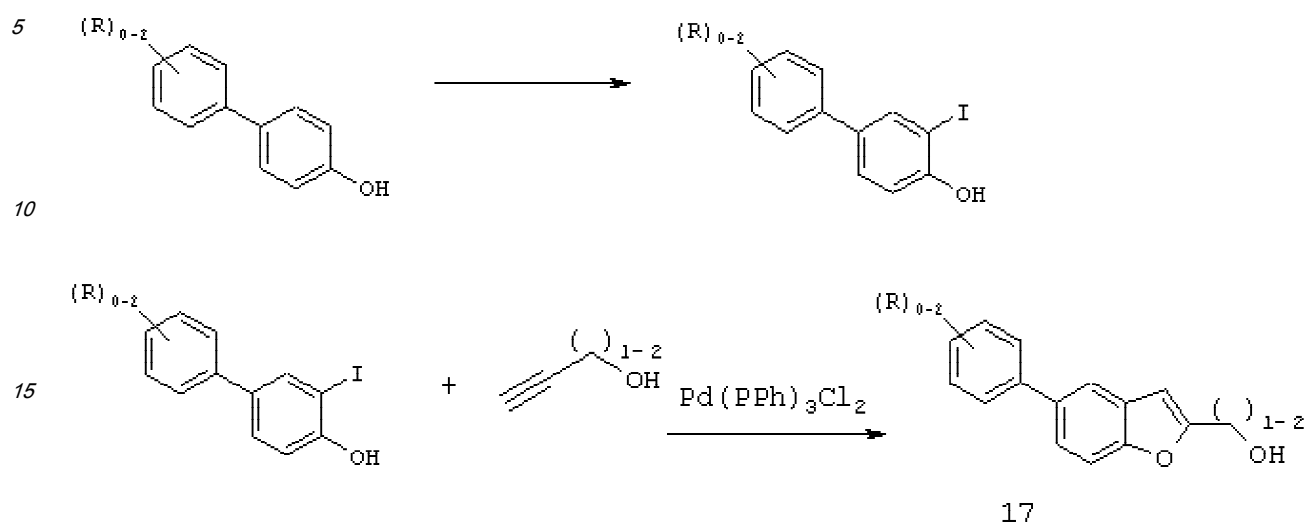
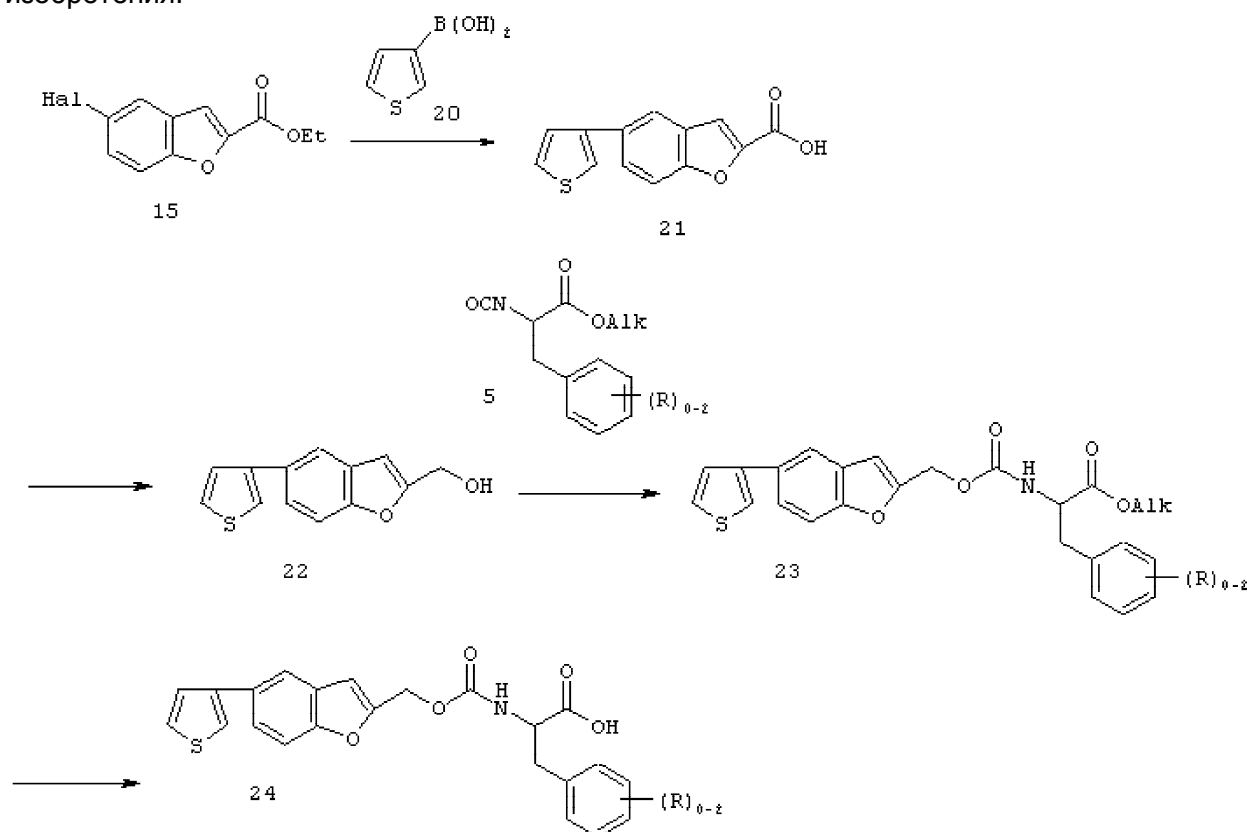


Схема 4

Схема 4 описывает способ получения соединения формулы I, где А означает простую связь, m означает 1, n и r означают 0, В означает $-\text{CH}_2-$, R^1 и R^2 означают гетероарил, R^2 означает арил, предпочтительно фенил, Alk означает алкил и R означает заместитель в виде арильного кольца, как определено в кратком изложении сущности изобретения.



Обычно, как указано в реакционных схемах 1, 2, 3 и 4, спирты формул 4, 11, 17 и 22 могут быть подвергнуты реакции с алкиловым эфиром 2-изоцианат-3-фенилпропионовой кислоты 5 (полученным согласно способу, описанному Nowick и др., J. Org. Chem. 1996, 61, 3929) в присутствии основания, например триэтиламина или 4-диметиламинопиридина (ДМАП), с образованием сложных эфиров формул 6, 12, 18 и 23, которые могут быть

гидролизуются гидроокисью щелочного металла, например натрия, лития или калия, в растворе низшего алканол для получения кислот формул 7, 13, 19 и 24, соответственно.

Соединения формул 4 и 11 на схемах 1 и 2 могут быть получены путем алкилирования фенолов формул 2 и 9 с помощью галоидалкилбензойной кислоты, предпочтительно хлоралкилбензойной кислоты или бромалкилбензойной кислоты, в присутствии избыточного количества подходящего основания, например, гидроокиси калия, карбоната калия, карбоната натрия, предпочтительно гидроокиси калия, в подходящем растворителе, предпочтительно в диметилсульфоксиде (ДМСО), и дальнейшего восстановления с помощью, например, алюмогидрида лития или боргидрида, в подходящем инертном растворителе в виде простого эфира, как, например, тетрагидрофуран (ТГФ), диэтиловый эфир или диметоксиэтан.

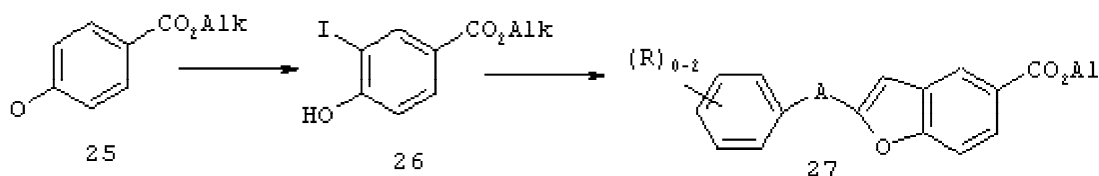
Соединения формул 17 и 22 на схемах 3 и 4 могут быть получены из эфира галоидбензофуранкарбоновой кислоты, предпочтительно из эфира бромбензофуранкарбоновой кислоты 15 при реакции с фенилборной кислотой и тиюфенборной кислотой, соответственно, в присутствии катализатора, предпочтительно тетракис(трифенилфосфин)палладия, и основания, например карбоната натрия или карбоната калия, и последующего восстановления кислот с помощью, например, алюмогидрида лития или боргидрида в подходящем растворителе, например в ТГФ, диэтиловом эфире или 1,2-диметоксиэтано. Галоидарилы, соединенные с борными кислотами, описаны в химической литературе, например в *Synth. Commun.*, 1981, 11, 513, и *Chem.Rev.*, 1995, 95, 257.

Альтернативно соединение 17 может быть получено из определенного 4-бифенола после его иодирования в 3-иодзамещенное производное по методике, описанной в *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 5287, и последующей конденсации с терминальным ацетиленом ацетиленового спирта, как, например, проп-2-ин-1-ол или бут-3-ин-1-ол, в присутствии хлорида бис(трифенилфосфин)палладия (II), иодида меди и основания, например тетраметилгуанидина, в подходящем растворителе, как, например, ДМФА, следуя методике, описанной в *Tetrahedron Letters*, 1997, 31, 2311.

Примеры получения соединений из схем 1, 2, 3 и 4 приведены в примерах 1, 2, 3 и 4, соответственно. Альтернативное получение соединения 17 может быть найдено в примере 3.

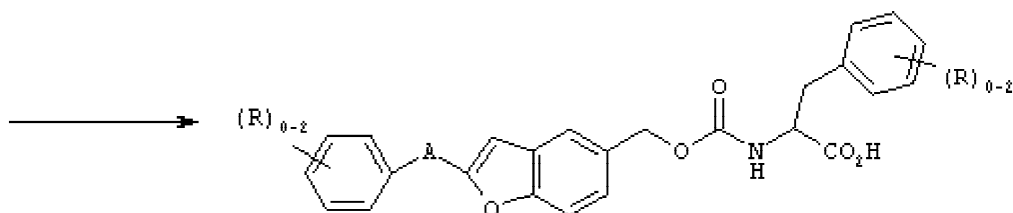
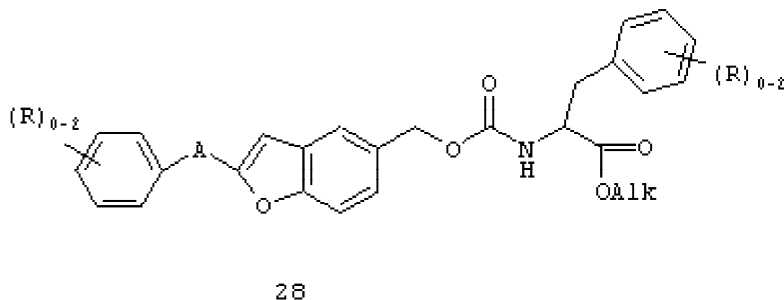
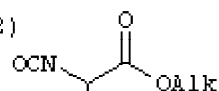
Схема 5

Схема 5 представляет способ получения соединения формулы I, где А означает простую связь или $-(CH_2)_p-$, m означает 1, n и r означают 0, В означает $-CH_2-$, R^1 и R^3 означают арил, предпочтительно фенил, R^2 означает гетероарил, например бензофуранил, Alk означает алкил и R означает заместитель в виде арильного кольца, как определено ранее.



1) Восстановление

2)

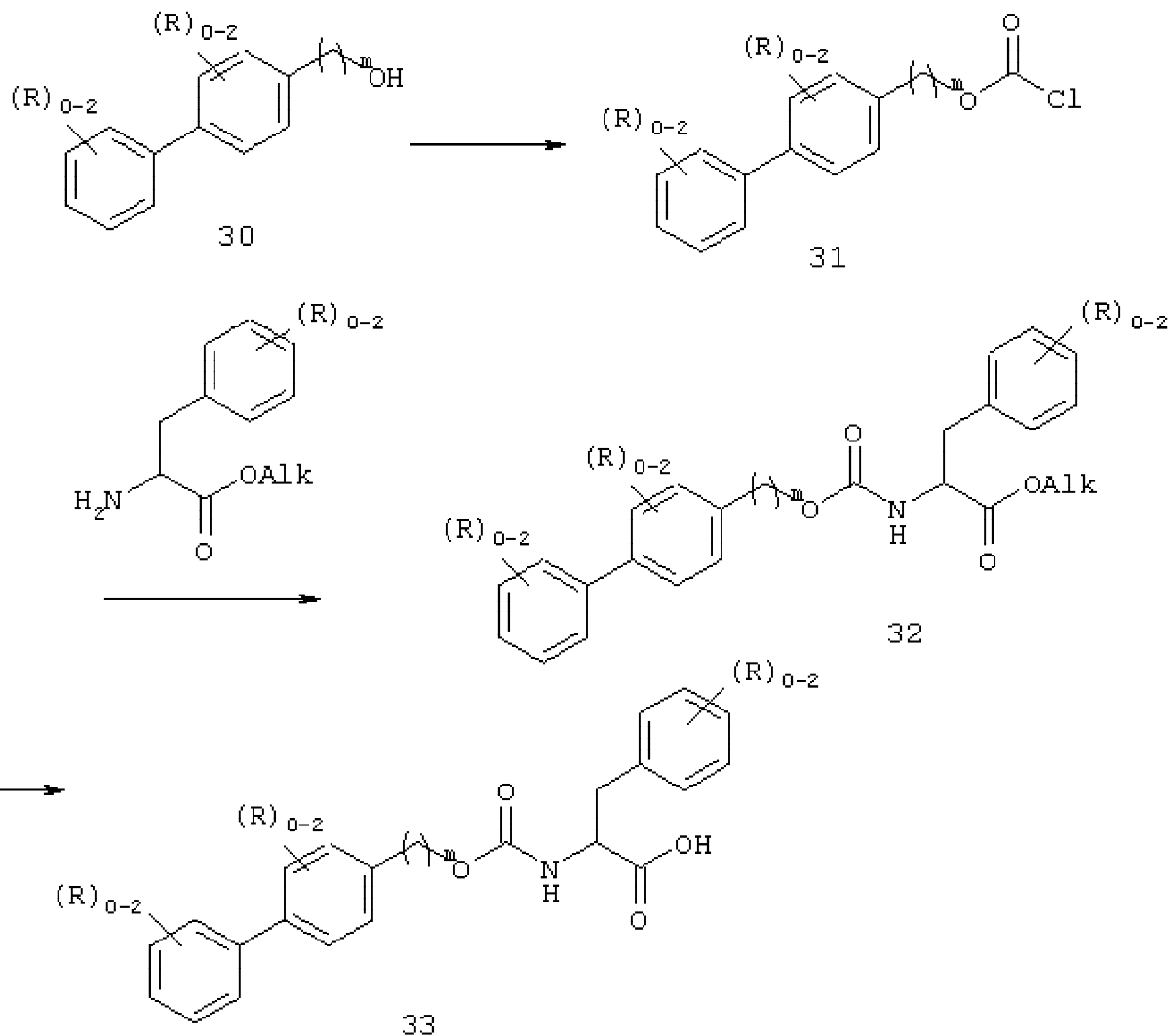


Обычно, как представлено в реакционной схеме 5, алкиловый эфир 3-йод-4-гидроксibenзойной кислоты формулы 26 может быть получен согласно методике, описанной C.W. Holzapfel и др. в Tetrahedron 1995, 51, 8555. Сложный эфир формулы 27 может быть получен согласно методике D. Francelli и др., Tetrahedron Letters, 1997, 38, 237, путем конденсации эфира йодгидроксibenзойной кислоты формулы 26 с фенилацетиленом или фенилалкилацетиленом в присутствии хлористого бис(трифенилфосфин)палладия (II) в подходящем растворителе. Производное пропионовой кислоты формулы 29 может быть получено при восстановлении сложного метилового эфира формулы 27 алюмогидридом лития или боргидридом с последующим ацилированием алкиловым эфиром 2-изоцианат-3-фенилпропионовой кислоты 5 и гидролизом согласно методикам из вышеупомянутых схем.

Примеры полученных соединений по схеме 5 приведены в примере 5.

Схема 6

Схема 6 описывает способ получения соединения формулы I, где А означает простую связь, m означает число от 1 до 3, n и r означают 0, В означает -CH₂-, R¹, R² и R³ означают арил, предпочтительно фенил, Alk означает алкил и R означает заместитель в виде арильного кольца, как определено ранее.

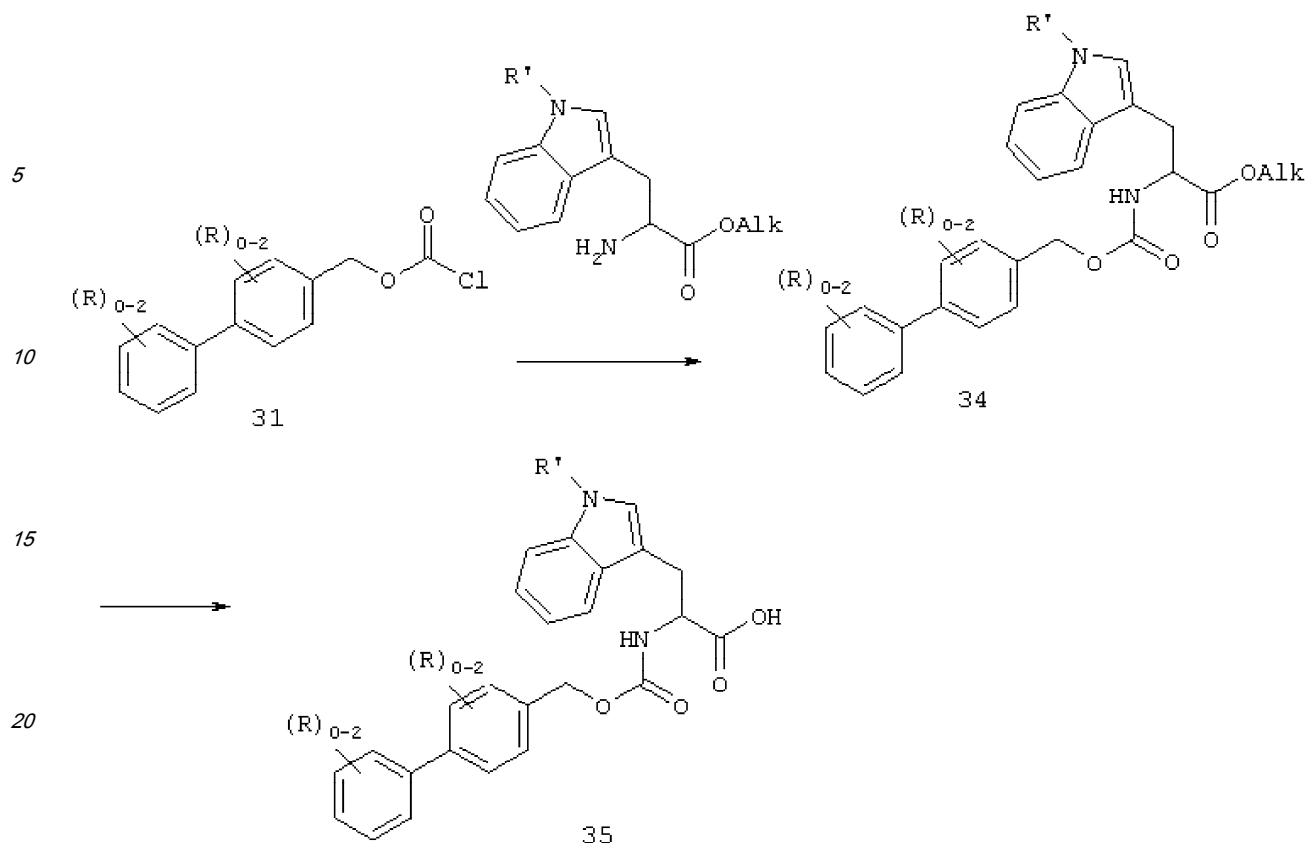


Обычно, как представлено в реакционной схеме 6, бифенил-4-метилхлорформиат формулы 31, может быть получен, если бифенилметанол 30 обрабатывают фосгеном в инертном хлорированном растворителе, как, например, хлороформ или хлористый метилен. Ацилирование хлорформиата может быть осуществлено с помощью сложного эфира фенилаланина в присутствии основания, как, например, бикарбонат натрия или калия, в подходящем растворителе, например в хлористом метиле, и последующий гидролиз приводит к кислоте формулы 33. Гидролиз может быть осуществлен в соответствии с вышеупомянутыми методиками.

Примеры полученных соединений по схеме 6 даны в примере 6.

Схема 7

Схема 7 описывает способ получения соединения формулы I, где A означает простую связь, m означает 1, n и r означают 0, B означает $-CH_2-$, R^1 и R^2 означают арил, R' означает водород или алкил, R^3 означает гетероарил, Alk означает алкил и R означает заместитель в виде арильного кольца, как определено ранее.



Обычно реакция по схеме 7 осуществляются по тем же методикам, что и по схеме 6, но ацилирование проводят, заменяя гидрохлорид сложного эфира фенилаланина гидрохлоридом сложного эфира необязательно замещенного триптофана, в подходящем растворителе, например в хлористом метиле.

Примеры полученных соединений по схеме 7 приведены в примере 6.

Схема 8

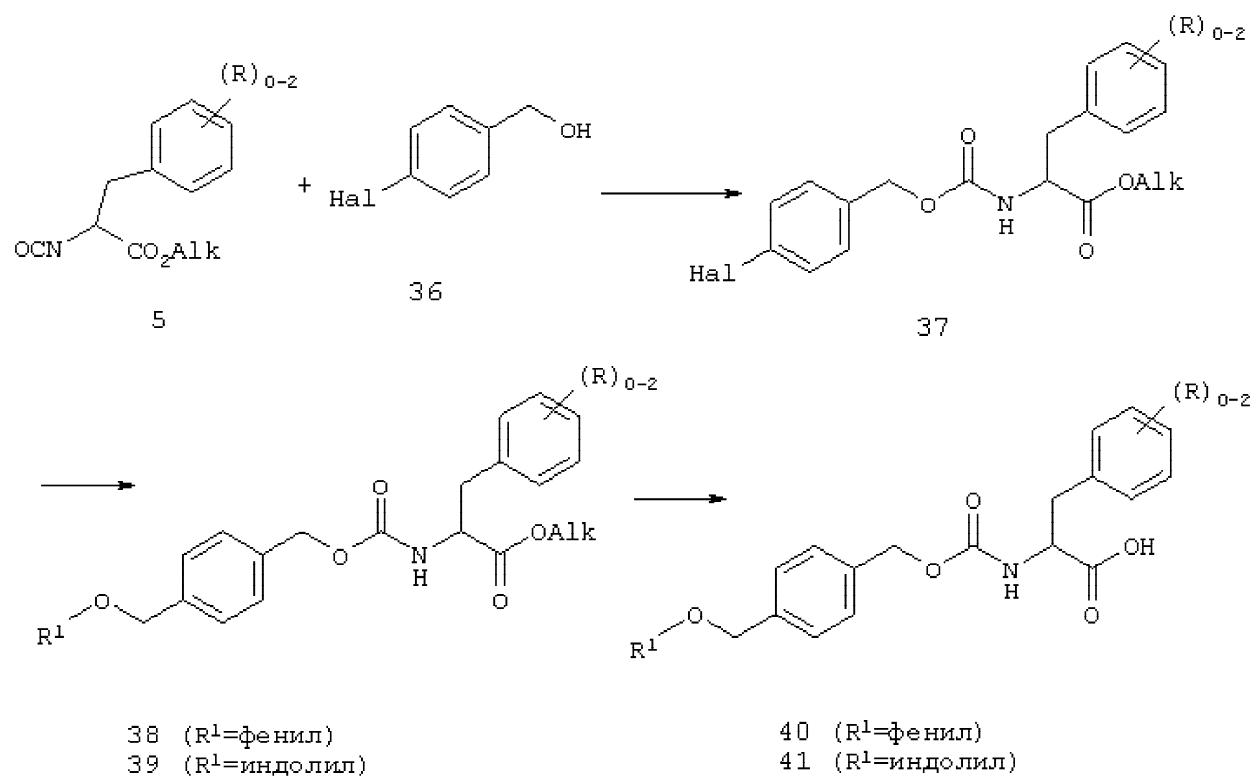


Схема 8 представляет альтернативный способ получения соединения формулы I, где A

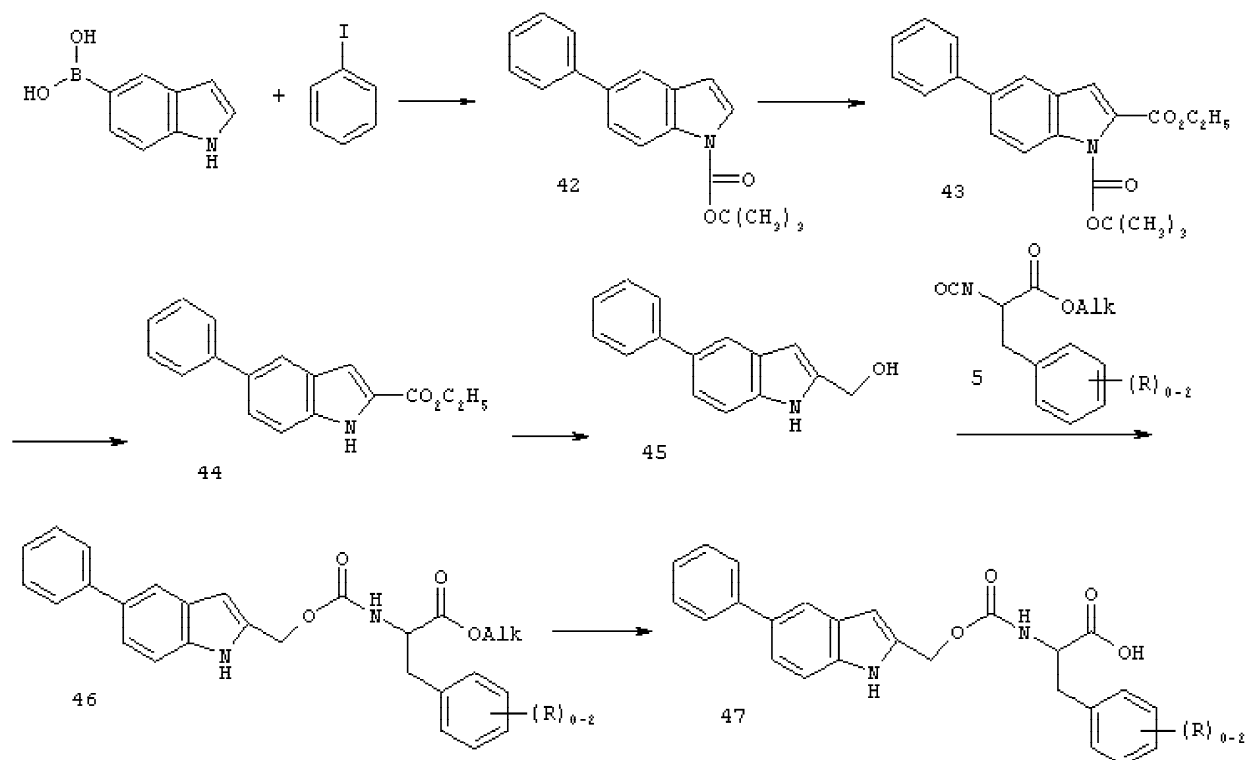
означает $-O(CH_2)_m-$, m означает 1, n и g означают 0, B означает $-CH_2-$, R^1 означает арил или гетероарил, R^2 и R^3 означают фенил, Alk означает алкил и R означает заместитель в виде арильного кольца, как определено ранее.

Обычно, как указывается на схеме 8, сложный метиловый эфир формулы 37 может быть получен при реакции хлорметилбензинового спирта формулы 36 с изоцианатом формулы 5, следуя методике из предыдущих схем. Сложные эфиры формулы 38 (R^1 =фенил) и 39 (R^1 =индолил) могут быть получены путем алкилирования p -фторфенолом или индололом, соответственно, в присутствии основания, например карбоната натрия, калия или цезия, предпочтительно карбоната цезия, в подходящем растворителе, как, например, ДМСО или хлористый метилен. Гидролиз, следующий за предыдущими процедурами, может быть осуществлен для получения соответствующих кислот формулы 40 (R^1 =фенил) и 41 (R^1 =индолил).

Примеры полученных соединений по схеме 8 приведены в примере 7.

Схема 9

Схема 9 описывает способ получения соединения формулы I, где A означает простую связь, m означает 1, n и g означают 0, B означает $-CH_2-$, R^1 и R^3 означают арил, предпочтительно фенил, R^2 означает гетероарил, как, например, индолил, Alk означает алкил и R означает заместитель в виде арильного кольца, как определено ранее.



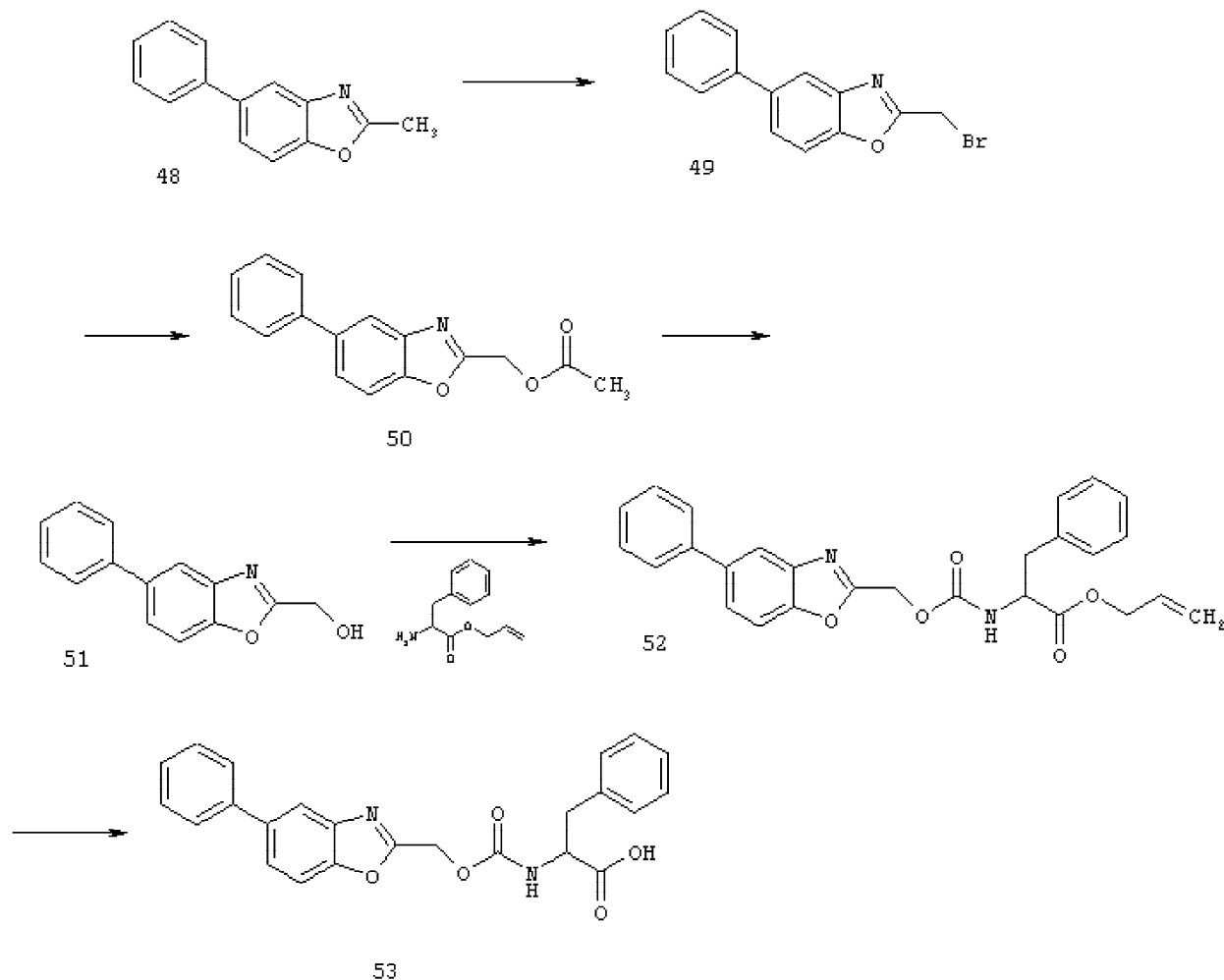
Обычно, как представлено на схеме 9, 5-фенил-1H-индол **42** может быть получен при применении методики, описанной Y. Yang и др., *Heterocycles*, 1992, 34. 1169, из индолборной кислоты в присутствии катализатора, как, например, тетраakis(трифенилфосфин)палладий, и основания, например карбоната натрия или калия, в подходящем растворителе, как, например, диоксан. Сложный эфир фенилиндолкарбоновой кислоты **44** может быть получен после защиты аминогруппы подходящей защитной группой, как здесь описано, предпочтительно трет-бутоксикарбонил, при депротонировании с помощью сильного основания, как, например, трет-бутиллитий, карбоксилировании и удалении находящейся при атоме азота защитной группы. Удаление находящейся при атоме азота защитной группы может быть проведено с помощью описанных здесь способов. Подробное описание методик, применяемых к защитным группам и для их удаления, может быть найдено в T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, изд. Wiley and Sons, Нью-Йорк, 1991. Например, способ

снятия защиты, когда защитная группа является N-трет-бутоксикарбонилем, может быть осуществлен с трифторуксусной кислотой или соляной кислотой в подходящем растворителе или в смеси подходящих инертных органических растворителей. 2-(5-Фенилиндол-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота 47 может быть
 5 получена после восстановления, ацилирования и гидролиза соединения формулы 44, следуя методикам из предшествующих схем.

Примеры полученных соединений по схеме 9 приведены в примере 8.

Схема 10

На схеме 10 представлен способ получения соединения формулы I, где А означает простую связь, m означает 1, n и r означают 0, В означает $-\text{CH}_2-$, R^1 и R^3 означают арил, предпочтительно фенил, и R^2 означает гетероарил, как, например, бензоксазол-2-ил, как определено ранее.



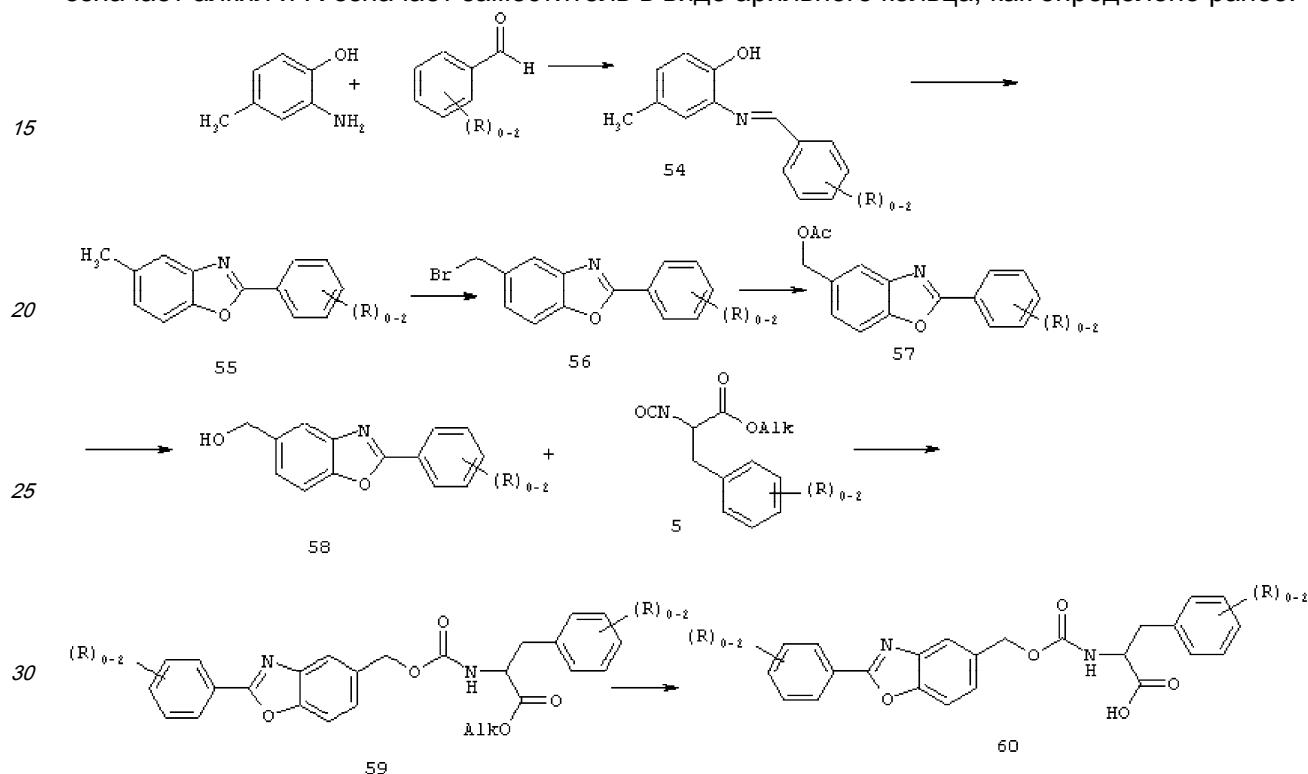
Обычно, как представлено на схеме 10, 2-метил-5-фенилбензоксазол 48 может претерпевать бромирование по радикальному механизму в присутствии, например, азодиизобутиронитрила (АИБН) или перекиси бензоила, предпочтительно АИБН, и N-бромсукцинимид в подходящем растворителе, как, например, четыреххлористый углерод, с образованием соответствующего бромметильного производного формулы 49. Замена брома на $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ может быть проведена с применением ацетата, как, например, ацетат цезия, в инертном растворителе, как, например, диметилформамид. Удаления ацетильной группы в соединении формулы 50 может быть осуществлено с помощью основания, как, например, карбонат натрия или калия, предпочтительно карбонат калия, в подходящем
 45 растворителе, например метаноле, в результате получают спирт формулы 51. Сложный аллиловый эфир формулы 52 может быть получен при реакции с карбонилдиимидазолом в подходящем растворителе, как, например, хлористый метилен, и дальнейшем прибавлении соли аллилового эфира фенилаланина с п-толуолсульфокислотой (полученной согласно

методике Waldman и Kunz, Liebigs Ann. Chem., 1983, 1712) в присутствии основания, например триэтиламина, в подходящем растворителе, как, например, хлористый метилен. Кислота формулы 53 может быть получена путем снятия защиты в этаноле в присутствии подходящего катализатора, как, например, хлорид трис(трифенилфосфин)родия примерно при 80°C.

Примеры полученных соединений по схеме 10 приведены в примере 9.

Схема 11

На схеме 11 представлен способ получения соединения формулы I, где А означает простую связь, m означает 1, n и r означают 0, В означает -CH₂-, R¹ и R³ означают арил, предпочтительно фенил, R² означает гетероарил, как, например, бензоксазол-5-ил, Alk означает алкил и R означает заместитель в виде арильного кольца, как определено ранее.

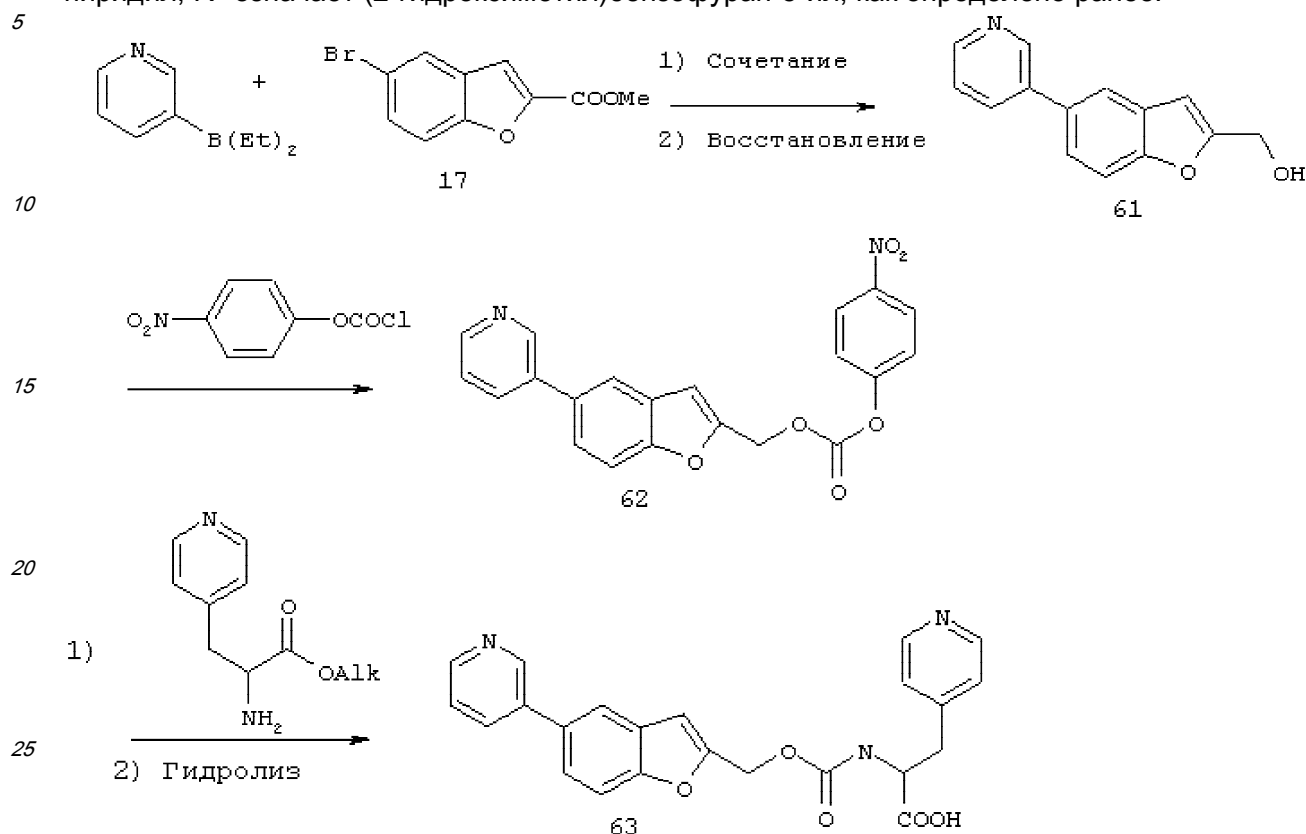


Обычно, как представлено на схеме 11, 2-бензилиденамино-4-метилфенол 54. может быть получен при использовании методики, описанной A.W. Baker в J.Am. Chem. Soc., 1959, 81, 1524, из 2-амино-п-крезола и бензальдегида в подходящем растворителе, как, например, метанол. 5-Метил-2-фенилбензоксазол 55 может быть получен при применении методики, описанной R. Varma и др., J. Heterocyclic Chem., 1998, 35, 1539, путем циклизации 2-бензилиденамино-4-метилфенола 54 с дигидратом ацетата марганца (III) в подходящем инертном растворителе, как, например, бензол или толуол, предпочтительно толуол. Бромирование метильной группы по радикальному механизму может быть проведено с помощью описанных в схеме 10 способов в присутствии азодиизобутиронитрила (АИБН) или перекиси бензоила, предпочтительно АИБН, и N-бромсукцинимид в подходящем растворителе, как, например, четыреххлористый углерод, получают 5-бромметил-2-фенилбензоксазол 56. Замещение бромпроизводного формулы 56 может быть проведено с помощью ацетата, как, например, ацетат калия или цезия, предпочтительно ацетат цезия, в инертном растворителе, как, например, диметилформамид, последующий гидролиз приводит к спирту формулы 58. Ацилирование спирта общей формулы 58 с помощью алкилового эфира 2-изоцианат-3-фенилпропионовой кислоты 5, сопровождаемое гидролизом согласно методикам в ранее упомянутых схемах, может привести к (R)-2-(2-фенилбензоксазол-5-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоте 60.

Примеры полученных соединений по схеме 11 даны в примере 10.

Схема 12

На схеме 12 представлен способ получения соединения формулы I, где А означает простую связь, m означает 1, n и r означают 0, В означает -CH₂-, R¹ и R³ означают пиридил, R² означает (2-гидроксиметил)бензофуран-5-ил, как определено ранее.

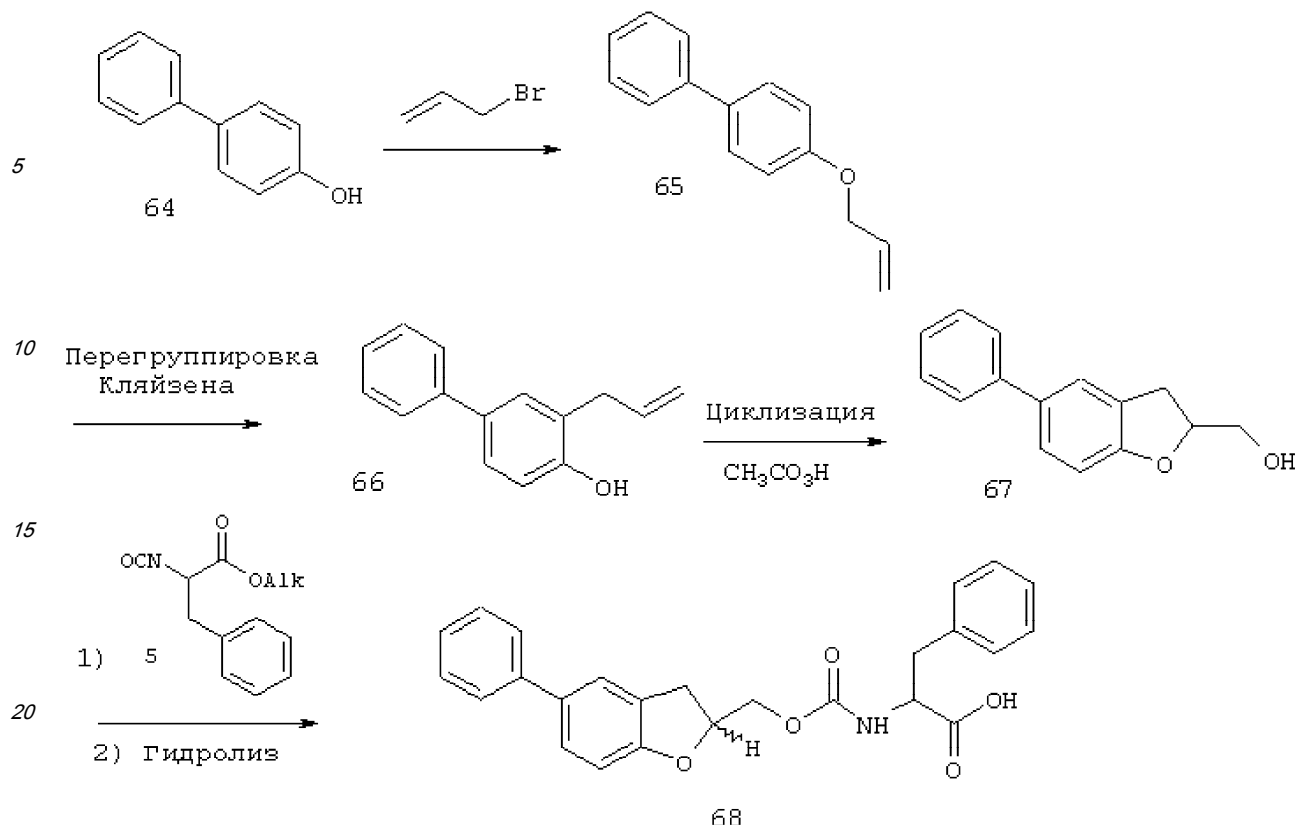


Обычно, как представлено на схеме 12, (5-пиридин-3-илбензофуран-2-ил)метанол 61 может быть получен при применении методики из схемы 3 к соединению 17, но при замене фенилборной кислоты диэтил-3-пиридилбораном. Ацилирование с помощью 4-нитрофенилхлорформиата в галогенированном растворителе, как, например, дихлорметан, может привести к 5-пиридин-3-илбензофуран-2-илметил-п-нитрофенилкарбонату 62, который при обработке с помощью метилового эфира 2-амино-3-пиридин-4-илпропионовой кислоты (способ синтеза описывается в химической литературе, например, в J. Org. Chem., 1958, 23, 575) и 4-диметиламинопиридина (ДМАП) в подходящем инертном растворителе, как, например, ДМФА, и последующем гидролизе может образовывать 3-пиридин-4-ил-2-(5-пиридин-3-илбензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовую кислоту 63.

Примеры полученных соединений по схеме 12 приведены в примере 11.

Схема 13

На схеме 13 представлен способ получения соединения формулы I, где А означает простую связь, m означает 1, n и r означают 0, В означает -CH₂-, R¹ и R³ означают арил, предпочтительно фенил, Alk означает алкил и R² означает 2,3-дигидробензофуранол-5-ил, как определено ранее.

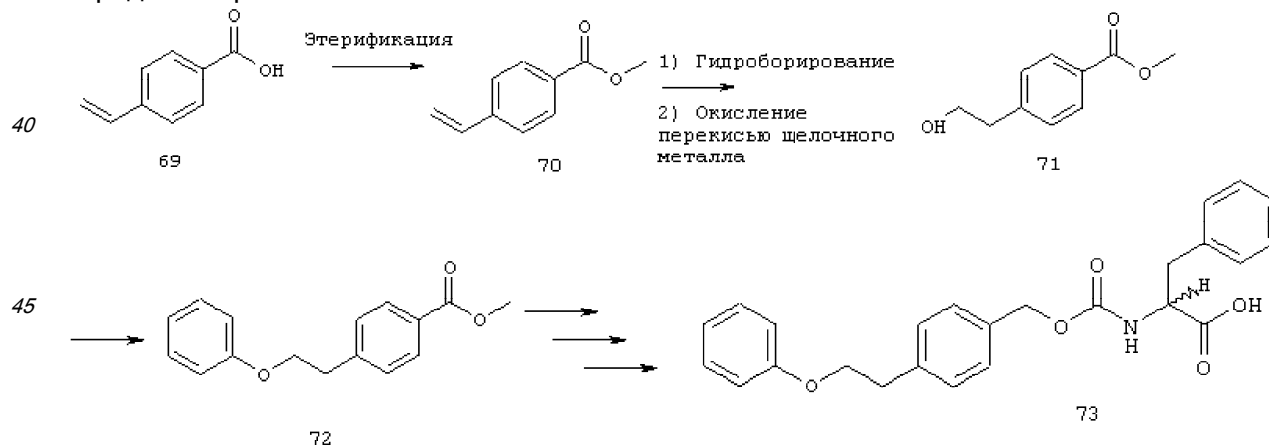


Обычно, как представлено на схеме 13, бромистый аллил может реагировать с 4-фенилфенолом 64 с образованием простого аллилового эфира 65, который в основных условиях может подвергаться перегруппировке Клайзена для получения аллилового спирта 66. Обработка надуксусной кислотой может способствовать циклизации в 2,3-дигидробензофуран-2-иловый спирт 67. По методике схем 1-5 обработка с помощью алкилового эфира 2-изоцианат-3-фенилпропионовой кислоты 5 и гидролиз могут привести к кислоте формуле 68.

Примеры полученных соединений по схеме 13 приведены в примере 12.

Схема 14

На схеме 14 представлен способ получения соединения формулы I, где A означает $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, m означает 1, n и r означают 0, B означает $-\text{CH}_2-$, R^1 , R^2 и R^3 означают арил, предпочтительно фенил или фенилен, соответственно, и Alk означает алкил, как определено ранее.

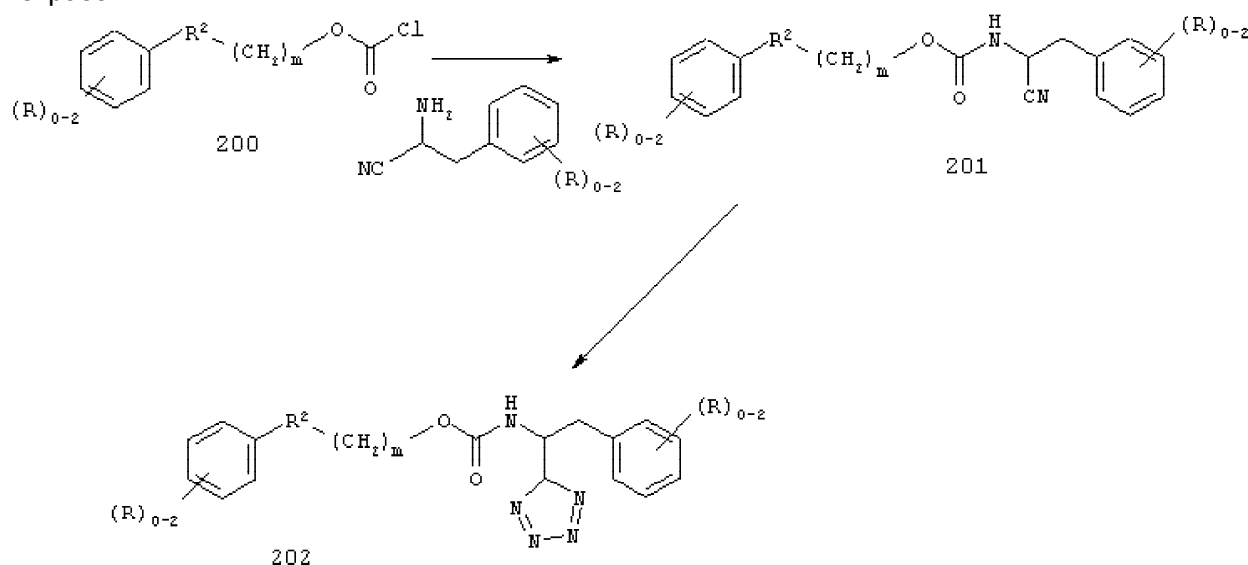


Обычно, как представлено на схеме 14, 4-винилбензойная кислота 69 может быть проэтерифицирована, используя методику из Liebigs Ann. Chem., 1988, 559-563, в метаноле с помощью тионилхлорида. Винилбензоат 70 может быть подвергнут гидроборированию с помощью 9-борабицикло[3.3.1]нонана (9-ББН) или BH_3 ,

предпочтительно 9-ББН, с последующим окислением перекисью щелочного металла в инертном растворителе, предпочтительно в тетрагидрофуране, для получения спирта формулы 71. Превращение в простой фениловый эфир 72 может быть осуществлено при прибавлении фенола в присутствии диэтилазодикарбоксилата и трифенилфосфина в инертном растворителе, как, например, тетрагидрофуран, следуя методике, описанной в Synthesis, 1981, 1, или в J.Chem. Soc. Perkin Trans. 1981, 1, 2328. Восстановление бензоата формулы 72, конденсация с изоцианатом формулы 5 и гидролиз, как и в предыдущих схемах, могут привести к соединению формулы 73.

Схема 15

На схеме 15 представлен способ получения соединения формулы I, где А означает простую связь, m означает 1, 2 или 3, n и r означают 0, В означает $-\text{CH}_2-$, R^1 , R^3 означают арил, предпочтительно фенил, R^2 означает арил или гетероарил, как определено ранее, R означает заместитель в виде арильного кольца, как определено ранее, и R^4 означает тетразолил.



Хлорформиат общей формулы 200 может быть обработан 2-амино-3-фенилпропионитрилом (К. Moli и др., Tet. Letters, 1984, 25, 4583) в подходящем растворителе, как, например, ТГФ, и в присутствии основания, как, например, триэтиламин, для получения соединения общей формулы 201, которое затем может быть превращено в производное тетразолила 202, следуя методике O.W. Wottersdorf, J. Med. Chem., 1984, 27, 840, с помощью азиды натрия в присутствии хлористого аммония в растворителе, как, например, ДМФА.

Антагонисты рецептора IP_1 , как, например, описанные в настоящем изобретении, преимущественно обладают противовоспалительными и/или анальгезирующими свойствами *in vivo*. Соответственно, соединения формулы I, описанные в данном изобретении, полезны в качестве противовоспалительных и/или анальгезирующих средств для млекопитающих, особенно для людей. Они находят применение при болевых состояниях в результате широкого разнообразия причин, включая, но не ограничивая этим, боли от воспаления, боль от хирургического вмешательства, боль во внутренних органах, зубную боль, предменструальную боль, боль, связанную с центральной нервной системой, боль от ожогов, мигрень или "гистаминовые" головные боли, боль при повреждении нерва, неврите, невралгии, отравлении, ишемическом поражении, интерстициальном цистите, боль при раке, боль, вызванную вирусной, паразитарной или бактериальной инфекцией, посттравматическими повреждениями (включая переломы и повреждения в результате занятий спортом), и боль, связанную с функциональными расстройствами кишечника, как, например, синдром раздраженной толстой кишки.

Соединения по настоящему изобретению также находят применение при воспалительных состояниях в результате разнообразных причин, включая, но не

ограничивая этим, бактериальные, грибковые и вирусные инфекции, ревматоидный артрит, остеоартрит, оперативное вмешательство, инфекцию мочевого пузыря или воспаление мочевого пузыря неясного происхождения, злоупотребление чем-то, пожилой возраст или недостаточность питания, простатит и конъюнктивит.

5 Соединения по настоящему изобретению также находят применение при нарушениях мочевого пузыря, связанных с синдромом инфравезикальной обструкции и состояниями недержания мочи, как, например, синдромом инфравезикальной обструкции, недержание мочи, сниженная емкость мочевого пузыря, частота мочеиспускания, побуждение недержания, вызванное стрессом недержание, повышенная реактивность мочевого пузыря, доброкачественная гипертрофия предстательной железы (BPH), простатит, гиперрефлексия мышцы, осуществляющей при сокращении опорожнение мочевого пузыря, частота мочеиспускания, ночная полиурия, крайняя необходимость мочеиспускания, гиперфункция мочевого пузыря, повышенная тазовая чувствительность, уретрит, тазовый болевой синдром, простатодиния, цистит и повышенная чувствительность мочевого пузыря неясного происхождения.

15 Соединения по настоящему изобретению также находят применение при лечении гипотензивных сосудистых заболеваний, как, например, гипотензия, связанная с септическим шоком.

Кроме того, соединения по данному изобретению также находят применение при 20 лечении респираторных заболеваний, как, например, аллергии и астма.

Эти и другие терапевтические применения описаны, например, в Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, девятое издание, McGraw-Hill, Нью-Йорк, 1996, глава 26:601-616, и Coleman R.A., Pharmacological Reviews, 1994, 46, 205-229.

Сродство к связыванию этих соединений с предполагаемой мишенью измеряли с 25 помощью анализа связывания с рецептором IP человеческих тромбоцитов *in vitro*, как более подробно описано в примере 23.

Предпочтительные соединения имеют по данному анализу pK_i в интервале от 6,0 до 8,7.

В следующей таблице приведены примеры данных связывания рецептора IP 30 человеческих тромбоцитов *in vitro* для некоторых конкретных соединений по данному изобретению.

Соединение	Сродство к рецептору IP человеческих тромбоцитов (pK_i)
7	7,78
24	7,46
33	7,23
41	8,7
53	7,9
73	6,6
75	7,5
85	7,45
91	7,4
113	6,72
116	7,9
137	7,4
144	6,47
150	6,07
156	8,1

Противовоспалительную/аналгезирующую активность соединений по изобретению определяли в исследованиях *in vivo*, как, например, анализ после введения каррагинана в лапу крысы, анализ крыс, подвергшихся воздействию полного адъюванта Фрейнда, тест на индуцированное карбапростациклином сведение мышц судорогой, что более подробно 50 описано в примерах 24, 25 и 29, соответственно. Подавление сокращений мочевого пузыря по данному изобретению может быть исследовано в анализах *in vivo*, как, например, подавление сокращений мочевого пузыря, вызванных изоволюметрическим растяжением мочевого пузыря у крыс, и подавление индуцированных объемом сокращений у крыс, как

более подробно описано в примерах 26 и 27, соответственно. Активность при подавлении септического шока может быть определена с помощью испытаний *in vivo*, как, например, анализ обращения вызванной эндотоксином гипотензии крыс, что более подробно описано в примере 28.

- 5 Настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие, как минимум, одно соединение по настоящему изобретению или отдельный изомер, рацемическую или нерцемическую смесь изомеров, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вместе с, как минимум, одним фармацевтически приемлемым носителем и необязательно с другими терапевтическими и/или
- 10 профилактическими ингредиентами.

- Обычно соединения по данному изобретению вводят в терапевтически эффективном количестве с помощью любого из принятых способов введения средств, которые служат таким же целям. Подходящие диапазоны доз обычно составляют от 1 до 500 мг ежедневно, предпочтительно от 1 до 100 мг в день и наиболее предпочтительно от 1 до 30 мг в
- 15 день, в зависимости от многочисленных факторов, как, например, серьезность заболевания, которое должно подвергнуться лечению, возраст и относительное состояние здоровья пациента, активность применяемого соединения, способ и форма введения, показание, в связи с которым назначается введение, и предпочтения и опыт участвующего в этом практикующего врача. Обычный специалист в области лечения таких заболеваний
- 20 будет в состоянии без излишнего экспериментирования, и полагаясь на собственные знания и раскрытие данной заявки, установить терапевтически эффективное количество соединений по настоящему изобретению для рассматриваемого заболевания. Обычно соединения по настоящему изобретению вводят в виде фармацевтических готовых форм, включая таковые, подходящие для перорального введения (включая щечное и
- 25 подъязычное), для введения через прямую кишку, для назального введения, для местного применения, для введения через легкие, для вагинального введения или парентерального (включая внутримышечное, внутриартериальное, внутриболоочечное, подкожное и внутривенное) введения, или в форме, подходящей для введения путем ингаляции или инсуффляции. Предпочтительным способом введения является обычно пероральный,
- 30 использующий подходящий ежедневный дозовый режим, который может быть установлен в соответствии со степенью поражения болезнью.

- Соединение или соединения по настоящему изобретению вместе с одним или несколькими адъювантами, носителями или растворителями могут находиться в форме фармацевтических композиций и в виде стандартных доз. Фармацевтические композиции и
- 35 формы в виде стандартных доз могут состоять из обычных ингредиентов в принятых пропорциях с или без дополнительных активных соединений или элементов, и формы в виде стандартных доз могут содержать любое подходящее эффективное количество активного ингредиента, соизмеримое с предполагаемой величиной ежедневной дозы, которую следует применить. Фармацевтические композиции могут использоваться в виде
- 40 твердых веществ, как, например, таблетки, или наполненных капсул, полутвердых веществ, порошков, готовых лекарственных форм с поддерживаемым высвобождением, или в виде жидкостей, как, например, растворы, суспензии, эмульсии, эликсиры или наполненные капсулы для перорального применения; в виде суппозитория для ректального или вагинального применения или в виде стерильных инъекционных растворов
- 45 для парентерального применения. Готовые формы, содержащие около одного (1) миллиграмма активного ингредиента или, в общем, примерно от 0,01 до примерно ста (100) миллиграммов в таблетке, являются, соответственно, подходящими примерами форм со стандартными дозами.

- Соединения по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде большого
- 50 разнообразия форм с дозированным количеством лекарства для перорального применения. Фармацевтические композиции и формы с дозированным количеством лекарства могут включать соединение или соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли в качестве активного компонента. Фармацевтически

приемлемые носители могут быть либо твердыми, либо жидкими. Препараты в виде твердой формы включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, крахмальные облатки, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять одно или несколько веществ, которые могут также действовать как разбавители, ароматизаторы, 5 солибулизаторы, смазывающие вещества, суспендирующие средства, связывающие вещества, консервирующие средства, средства для размельчения таблеток или способствующее заключению в оболочку вещество. В порошках носитель обычно является тонкоизмельченным твердым веществом, которое представляет смесь с тонкоизмельченным активным компонентом. В таблетках активный компонент обычно 10 смешан с носителем, имеющим необходимую связывающую способность, в подходящих пропорциях и спрессован в желаемую форму и размер. Порошки и таблетки предпочтительно содержат примерно от одного (1) до семидесяти (70) процентов активного соединения. Подходящие носители включают, но не ограничиваются этим, карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, 15 желатину, трагант, метилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, низкоплавкий воск, масло какао и им подобные соединения. Подразумевается, что термин "препарат" включает композицию из активного компонента с инкапсулирующим веществом в качестве носителя, обеспечивающим образование капсулы, в которой активный компонент, с носителями или без них, окружается носителем, который с ним ассоциирован. Также включаются 20 крахмальные облатки и таблетки в виде лепешек. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, крахмальные облатки и лепешки могут считаться твердыми формами, подходящими для перорального введения.

Другие формы, пригодные для перорального введения, охватывают препараты в жидкой форме, включая эмульсии, сиропы, эликсиры, водные растворы, водные суспензии или 25 препараты в твердой форме, которые предназначены для превращения незадолго до применения в препараты в жидкой форме. Эмульсии могут быть приготовлены в растворах, например в водных растворах пропиленгликоля, или могут содержать эмульгирующие средства, как, например, лецитин, моноолеат ангидросорбита или акация. Водные растворы могут быть получены при растворении активного компонента в воде и 30 прибавлении подходящих красителей, вкусовых добавок, стабилизаторов и загустителей. Водные суспензии могут быть приготовлены путем диспергирования тонкоизмельченного активного компонента в воде с вязким веществом, как, например, природные или синтетические смолы, полимеры, метилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, и другими хорошо известными суспендирующими средствами. Препараты в жидкой форме 35 включают растворы, суспензии и эмульсии и могут содержать в дополнение к активному компоненту красители, придающие аромат вещества, стабилизаторы, буферы, искусственные и природные подсластители, диспергирующие средства, загустители, солибулизующие средства и им подобные.

Из соединений по данному изобретению могут быть получены готовые лекарственные 40 формы для парентерального введения (например, путем инъекций, например болюсная инъекция или непрерывное вливание) или они могут быть представлены в виде стандартной дозы в ампулах, в предварительно заполненных шприцах, в емкостях для вливания малого объема или в упаковках лекарственных средств для многократного приема с добавленным консервантом. Композиции могут быть представлены в таких 45 формах, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных растворителях, например растворы в водном полиэтиленгликоле. Примеры масляных или неводных носителей, разбавителей, растворителей или наполнителей включают пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла (например, оливковое масло) и инъекируемые органические эфиры (например, этилолеат) и могут содержать средства для приготовления 50 лекарственных форм, как, например, консервирующие, смачивающие, эмульгирующие или суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Альтернативно, активный ингредиент может быть в порошкообразной форме, полученной при выделении в асептических условиях стерильного твердого вещества или при лиофилизации из раствора,

для приготовления перед использованием состава с подходящим наполнителем, например со стерильной апиrogenной водой.

Из соединений по настоящему изобретению могут быть получены готовые формы для местного нанесения на эпидермис в виде мазей, кремов или лосьонов, или в виде трансдермального пластыря. Мази и кремы могут, например, быть приготовлены на водной или масляной основе с добавлением подходящих загустителей и/или гелеобразующих средств. Лосьоны могут быть приготовлены на водной или масляной основе и обычно также содержат одно или несколько эмульгирующих средств, стабилизирующих средств, диспергирующих средств, загустителей или красителей. Готовые формы, подходящие для местного применения во рту, включают лепешки, содержащие активные вещества с основной придающего запах и вкус вещества, обычно сахарозы и акации или траганта; пастилки, содержащие активный ингредиент на инертной основе, как, например, желатина и глицерин или сахароза и акация, и жидкости для полоскания рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

Из соединений по настоящему изобретению могут быть приготовлены лекарственные формы для введения в виде суппозитория. Низкоплавкий воск, как, например, смесь глицеридов жирных кислот или масла какао, сначала плавят и активный компонент диспергируют до гомогенного состояния, например, при перемешивании. Расплавленную гомогенную смесь затем выливают в пресс-формы подходящего размера, дают охладиться и затвердеть.

Из соединений по настоящему изобретению могут быть приготовлены лекарственные формы для вагинального применения. Это pessaries, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или аэрозоли, содержащие в дополнение к активному ингредиенту такие носители, которые, как известно, являются подходящими для этого.

Из соединений по настоящему изобретению могут быть приготовлены лекарственные формы для введения в нос. Растворы или суспензии вводятся непосредственно в полость носа общепринятыми способами, например с помощью капельницы, пипетки или распылителя. Готовые формы могут быть предусмотрены в виде формы, содержащей одну дозу, или в виде формы из нескольких доз. В последнем случае при использовании капельницы или пипетки обеспечение соответствующей дозой может быть достигнуто путем введения пациенту подходящего, заранее установленного объема раствора или суспензии. В случае распылителя это может быть осуществлено, например, с помощью дозирующего, измельчающего и распыляющего насоса.

Из соединений по настоящему изобретению могут быть приготовлены лекарственные формы для аэрозольного введения, в частности, в дыхательные пути, включая внутриносовое введение. Соединения обычно представлены в виде частиц малого размера, например порядка пяти (5) микрон или меньше. Такой размер частиц может быть получен с помощью известных в данной области способов, например путем измельчения до частиц микронных размеров. Активный ингредиент предоставляется в герметизированной упаковке с подходящим газом-вытеснителем, как, например, соединение углерода с хлором и фтором, например дихлордифторметан, трихлорфторметан или дихлортетрафторэтан, или двуокись углерода, или другой подходящий газ. Аэрозоль может обычно также содержать поверхностно-активное вещество, как, например, лецитин. Доза лекарства может регулироваться с помощью дозирующего клапана. Альтернативно активные ингредиенты могут предоставляться в виде сухого порошка, например порошкообразной смеси соединения в подходящей порошковой основе, как, например, лактоза, крахмал, производные крахмала, как, например, гидроксипропилметилцеллюлоза и поливинилпирролидин (ПВП). Порошкообразный носитель образует гель в носовой полости. Порошкообразная композиция может быть представлена в виде стандартной дозы, например, в капсулах или гильзах из, например, желатины, или в блистерных упаковках, из которых порошок может быть введен с помощью ингалятора.

Из соединений по настоящему изобретению могут быть приготовлены лекарственные

формы в приспособлениях для чрескожной или подкожной доставки лекарств. Эти системы доставки имеют преимущество, когда необходимо поддерживаемое высвобождение соединения и когда является решающим, насколько большой поддается режиму лечения. Соединения в системах доставки через кожу часто связаны с кожно-адгезивным твердым носителем. Представляющее интерес соединение может также быть объединено с усилителем проникновения, например азоном (1-додецилазациклопептан-2-оном). Системы доставки с поддерживаемым высвобождением вставляются подкожно в подкожный слой с помощью оперативного вмешательства или путем инъекции. Подкожные имплантаты инкапсулируют соединение в липидорастворимую мембрану, например, силиконовый каучук, или в биорасщепляемый полимер, например, полиактовая кислота.

Фармацевтические препараты предпочтительно находятся в формах из стандартных доз. В такой форме препарат делится на стандартные дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента. Форма со стандартной дозой может представлять препарат в упаковке, упаковке, содержащей дискретные количества препарата, как, например, упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Также форма со стандартной дозой может представлять капсулу, таблетку или крахмальную облатку, или лепешку как таковые или в упакованной форме может быть соответствующее число любой из этих форм.

Другие подходящие фармацевтические носители и их композиции описаны в Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, изд. E.W. Martin, Mack Publishing Company, 19-е издание, Истон, Пенсильвания. Представленные фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению, описываются в примерах 8-15.

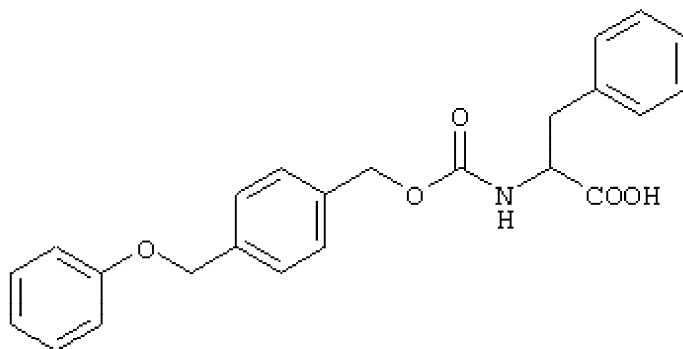
ПРИМЕРЫ

Следующие препараты и примеры приведены с целью облегчения специалистам в данной области более ясного понимания и использования на практике настоящего изобретения. Эти примеры не должны рассматриваться ограничивающими в рамках изобретения, а только иллюстрирующими и дающими соответствующие представления.

Были предприняты попытки обеспечить точность в отношении использованных цифр (например, количества, температуры и т.д.), но следует, конечно, допустить некоторые экспериментальные ошибки и отклонения также вследствие различий, таких, как, например, в калибровке, округлении цифр и в им подобных.

Пример 1

(R)-2-(4-Феноксиметилбензилоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота 7.



В соответствии с общей схемой 1 следующий пример представляет получение соединения формулы I, где каждый из R^1 , R^2 и R^3 означает фенил, А означает $-OCH_2-$, В означает $-CH_2-$, m означает 1 и n и r означают 0.

Стадия 1

4-Феноксиметилбензойная кислота 3.

Фенол 2 (4,706 г, 50,0 ммоль) и КОН (6,172 г, 110 ммоль) смешивали в диметилсульфоксиде (ДМСО) (250 мл). Прибавляли 4-хлорметилбензойную кислоту 1, (8,530 г, 50,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь затем выливали в воду и подкисляли концентрированной соляной кислотой. Раствор затем экстрагировали и концентрировали до получения твердого остатка. Твердый остаток

растворяли в водном растворе бикарбоната натрия, затем промывали этилацетатом. Водную смесь затем подкисляли разбавленной соляной кислотой, при этом образовывался осадок, который отфильтровывали и сушили, получали около 3,7 г 4-феноксиметилбензойной кислоты 3.

5 Стадия 2

4-Феноксиметилфенилметанол 4.

4-Феноксиметилбензойную кислоту 3 (3,424 г, 15,0 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (ТГФ) (50 мл) и охлаждали до 0°C. Прибавляли по каплям при 0°C раствор бороводорода в ТГФ (33 мл, 33,0 ммоль). Раствору затем давали нагреться до
10 комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию затем останавливали, прибавляя к реакционной смеси воду, прибавляли водную гидроокись натрия и перемешивали 30 мин. Раствор затем подкисляли разбавленной соляной кислотой и экстрагировали. Экстракты сушили, концентрировали и очищали с помощью хроматографии, получали около 2,9 г кристаллического 4-феноксиметилфенилметанола 4.

15 Стадия 3

Метилловый эфир (R)-2-(4-феноксиметилбензилоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты 6.

Хлоргидрат метилового эфира (R)-фенилаланина (6,5 г, 30 ммоль) растворяли в хлористом метиле и охлаждали до 0°C. Прибавляли фосген (2M раствор в толуоле, 21,0
20 мл, 42,0 ммоль), а затем пиридин (9,0 мл, 111 ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали 3 часа. Смесь затем выливали в разбавленную соляную кислоту. Разделяли слои. Органические экстракты промывали, сушили и концентрировали, получали примерно 5,8 г метилового эфира (R)-2-изоцианат-3-фенилпропионовой кислоты 5 в виде прозрачного масла. Смешивали 4-
25 феноксиметилфенилметанол 4 (0,857 г, 4,0 ммоль), метилловый эфир (R)-2-изоцианат-3-фенилпропионовой кислоты 5 (1,026 г, 5,0 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (ДМАП) (10 мг), нагревали до плавления и перемешивали 20 мин. После охлаждения остаток очищали при хроматографии, получали около 1,6 г метилового эфира (R)-2-(4-феноксиметилбензилоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты 6.

30 Стадия 4

(R)-2-(4-Феноксиметилбензилоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота 7.

Метилловый эфир (R)-2-(4-феноксиметилбензилоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты 6 (1,605 г, 3,83 ммоль) растворяли в метаноле (40 мл) при
35 комнатной температуре. Затем прибавляли раствор гидроокиси лития (177 мг, 4,21 ммоль) в 15 мл воды и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли водой (50 мл). Метанол затем удаляли в вакууме. Водный остаток подкисляли 4,5 н. соляной кислотой, выпадал осадок, который отфильтровывали и сушили. Перекристаллизация приводила примерно к 1,2 г (R)-2-(4-феноксиметилбензилоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты 7, $t_{пл}$ 115,9-116,7°C.

40 Подобным образом замена фенола 2 на стадии 1 соответствующими замещенными фенолами приводила к следующим соединениям:

2-[4-(2-метоксифеноксиметил)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота, 74, $t_{пл}$ 92,6-93,5°C;

45 2-[4-(2-фторфеноксиметил)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота, 75, $t_{пл}$ 114,0-117,0°C;

2-[4-(3-фторфеноксиметил)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота, 76, $t_{пл}$ 107,9-110,0°C;

50 (R)-2-[4-(3-метансульфониламинофеноксиметил)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота, 77, $t_{пл}$ 161,9-164,9°C;

(R)-2-[4-(3-бензолсульфониламинофеноксиметил)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота, 78, $t_{пл}$ 96,6-98,6°C;

(R)-2-[4-(3-ацетиламинофеноксиметил)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота, 79, $t_{пл}$ 190,3-193,5°C;

(R)-2-[4-(3-нитрофеноксиметил)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота, 80, $t_{пл}$ 160,8-161,7°C, и

(R)-3-фенил-2-(4-{3-[(1-фенилметаноил)амино]феноксиметил}бензилоксикарбониламино)пропионовая кислота, 81, $t_{пл}$ 161,9-163,7°C.

5 Подобным образом, замена фенола 2 на стадии 1 тиофенолом приводила к 3-фенил-2-(4-фенилсульфанилметилбензилоксикарбониламино)пропионовой кислоте, 82а, $t_{пл}$ 113,3-114,1°C.

Так же, заменяя 4-хлорметилбензойную кислоту 1 на стадии 1 на 3-фтор-4-бромметилбензойную кислоту (полученную из 3-фтор-4-метилбензойной кислоты при
10 бромировании с помощью АИБН и N-бромсукцинимид в четыреххлористом углероде, как описано в методике в J.Med.Chem., 1992, 35, 877-885), получали 2-(3-фтор-4-феноксиметилбензилоксикарбониламино)-3-фенилпропионовую кислоту, 82b, $t_{пл}$ 104,2-104,7°C.

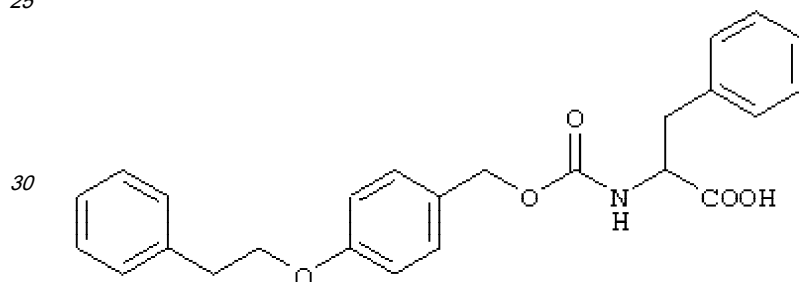
15 Подобным образом при замене метилового эфира (R)-2-изоцианат-3-фенилпропионовой кислоты 5 на стадии 3 соответствующими изоцианатными производными пропионовой кислоты могут быть получены следующие соединения:

из метилового эфира (R)-2-изоцианат-3-(3-бензолсульфониламинофенил)пропионовой кислоты получали 3-(3-бензолсульфониламинофенил)-2-(4-

20 феноксиметилбензилоксикарбониламино)пропионовую кислоту, 83, $t_{пл}$ 129,7-130,3°C, и из метилового эфира (R)-2-изоцианат-3-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пропионовой кислоты получали (R)-3-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-2-(4-феноксиметилбензилоксикарбониламино)пропионовую кислоту, 170, $t_{пл}$ 79,9-82,6°C.

Пример 2

25 (R)-2-(4-Фенетилоксибензилоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота 13.



35 В соответствии с общей схемой 2 далее приведено получение соединения формулы I, где каждый из R^1 , R^2 и R^3 означает фенил, А означает $-(CH_2)_2O-$, В означает $-CH_2-$, m означает 1 и n и g означают 0.

Стадия 1

Метилловый эфир 4-фенетилоксибензойной кислоты 10.

Прибавляли гидрид натрия (60%) (4,400 г, 120,0 ммоль) к свежеперегнанному ТГФ, охлажденному до 0°C, а затем прибавляли метилловый эфир 4-гидроксибензойной кислоты
40 9 (15,215 г, 100,0 ммоль). После прекращения выделения водорода прибавляли диметилформамид (ДМФА) (20 мл), при этом мутный раствор становился прозрачным. Затем прибавляли бромистый этоксифенил 8 (16,39 мл, 120,0 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 24 часов. После охлаждения смесь выливали в воду и
45 экстрагировали. Органические экстракты объединяли, промывали, сушили и упаривали. Остаток очищали путем хроматографии, получали около 7,6 г метилового эфира 4-фенетилоксибензойной кислоты 10.

Стадия 2

(4-Фенетилоксифенил)метанол 11.

50 Метилловый эфир 4-фенетилоксибензойной кислоты 10 (7,66 г, 29,89 ммоль) растворяли в диэтиловом эфире и охлаждали до 0°C. Медленно прибавляли алюмогидрид лития и оставляли перемешиваться при 0°C в течение 3 часов. Реакцию в смеси останавливали путем прибавления воды. После прибавления 3 н. гидроокиси натрия смесь оставляли

перемешиваться на 30 мин. Затем смесь подкисляли 4,5 н. соляной кислотой, экстрагировали, сушили и концентрировали в вакууме, получали примерно 6,7 г кристаллического (4-фенетилоксифенил)метанола 11.

Стадия 3

5 Метилловый эфир (R)-2-(4-фенетилоксибензилоксикарбониламино)-3-фенилпропионозой кислоты 12.

Смешивали (4-фенетилоксифенил)метанол 11 (1,141 г, 5,0 ммоль), метилловый эфир (R)-2-изоцианат-3-фенилпропионозой кислоты 5 (1,036 г, 5,0 ммоль) и ДМАП (10 мг), нагревали до расплавления и перемешивали 20 мин. После охлаждения остаток очищали с помощью хроматографии, получали примерно 2,1 г метилового эфира (R)-2-(4-фенетилоксибензилоксикарбониламино)-3-фенилпропионозой кислоты 12.

Стадия 4

(R)-2-(4-Фенетилоксибензилоксикарбониламино)-3-фенилпропионозой кислота 13.

Метилловый эфир (R)-2-(4-фенетилоксибензилоксикарбониламино)-3-фенилпропионозой кислоты 12 (2,106 г, 4,85 ммоль) растворяли в метаноле (75 мл) при комнатной температуре. Затем прибавляли раствор гидроокиси лития (244 мг, 5,83 ммоль) в 20 мл воды и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли водой (100 мл). Метанол затем удаляли в вакууме. Водный остаток промывали диэтиловым эфиром и подкисляли 4,5 н. соляной кислотой. Водную смесь затем экстрагировали дихлорметаном, сушили и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в горячем диэтиловом эфире. Прибавляли небольшой избыток трет-бутиламина. Смесь опять нагревали до кипения, оставляя затем стоять для образования кристаллов. После охлаждения кристаллы фильтровали и сушили, получали примерно 1,9 г соли (R)-2-(4-фенетилоксибензилоксикарбониламино)-3-фенилпропионозой кислоты 13 с трет-бутиламином, $t_{пл}$ 155,6-157,0°C.

25 Таким же образом, следуя стадиям 3 и 4 и заменяя (4-фенетилоксифенил)метанол 11 другим подходящим арилалкоксифенилметанолом, получали следующие соединения:

2-(4-бензилоксибензилкарбониламино)-3-фенилпропионозой кислоту, 84, $t_{пл}$ 118,3-119,9°C;

30 2-[4-(4-фторбензилокси)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионозой кислоту, 85, $t_{пл}$ 134,0-138,0°C;

2-(4-фенетилоксибензилоксикарбониламино)-3-фенилпропионозой кислоту, 86, $t_{пл}$ 96,9-97,4°C, и

(R)-3-фенил-2-[4-(3-фенилпропокси)бензилоксикарбониламино]пропионозой кислоту, 87, $t_{пл}$ 105,6-106,5°C.

35 Подобным образом замена этоксифенилбромида 8 на стадии 1 соответствующими бромидами приводила к следующим соединениям:

из 6-бромметил-1Н-индола получали 2-{2-гидрокси-2-[4-(1Н-индол-4-илметокси)фенил]этанойламино}-3-фенилпропионозой кислоту, 88, $t_{пл}$ 178-181°C;

40 из (2-бромэтокси)бензола получали (R)-2-[4-(2-феноксиэтокси)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионозой кислоту, 89, $t_{пл}$ 130,0-131,3°C.

Подобным же образом замена этоксифенилбромида 8 на стадии 1 бромистым бензилом и замена метилового эфира 4-гидроксibenзойной кислоты 9 на стадии 1 метиловым эфиром 4-гидроксиметилбензойной кислоты приводила к 2-(4-бензилоксиметилбензилоксикарбониламино)-3-фенилпропионозой кислоте, 90, $t_{пл}$ 78,3-79,9°C.

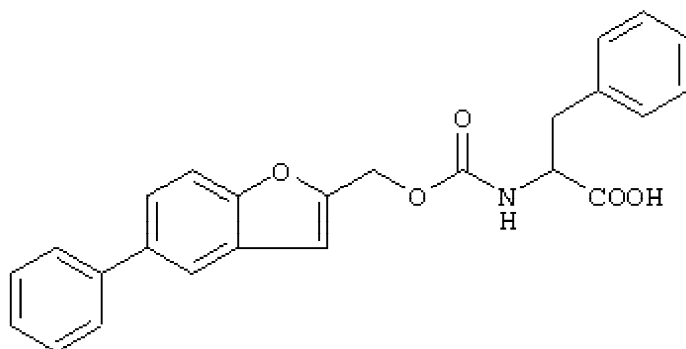
50 Так же, следуя стадиям 3 и 4 и заменяя 4-(фенетилоксифенил)метанол 11 на N-(4-гидроксиметилфенил)бензамид (полученный при прибавлении хлористого бензоила к 4-аминобензиловому спирту в пиридине и перемешивании 4 часа при комнатной температуре), получали 2-(4-бензоиламинобензилоксикарбониламино)-3-фенилпропионозой кислоту, 181, $t_{пл}$ 196,9-198,1°C.

Пример 3

(R)-2-(5-Фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота
19.

5

10



15

В соответствии с общей схемой 3 далее приведено получение соединения формулы I, где каждый из R¹ означает фенил, R² означает бензофуранил и R³ означает фенил, А означает простую связь, В означает -CH₂-, m означает 1 и n и g означают 0.

Стадия 1

Этиловый эфир 5-бромбензофуран-2-карбоновой кислоты 15.

20

Смесь 5-бромсалицилового альдегида 14 (10 г, 50 ммоль), диэтилового эфира броммалоновой кислоты (13,1 г, 55 ммоль), карбоната калия (6,9 г, 50 ммоль) и 2-бутанона (80 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме при 45°C и остаток подкисляли 1М соляной кислотой, экстрагировали, промывали, сушили и упаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии, получали примерно 3,6 г этилового эфира 5-бромбензофуран-2-карбоновой кислоты 15, t_{пл} 59-60°C.

25

Стадия 2

5-Фенилбензофуран-2-карбоновая кислота 16.

30

Смесь этилового эфира 5-бромбензофуран-2-карбоновой кислоты 15 (2,5 г, 9,3 ммоль), фенилборной кислоты (1,25 г, 10,2 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (118 мг), карбоната натрия (3,25 г, 30,6 ммоль) в воде (25 мл) и диоксане (25 мл) перемешивали в атмосфере аргона и нагревали при 100°C в течение 16 часов. Белую гетерогенную массу подкисляли 1М соляной кислотой, экстрагировали, промывали, сушили и выпаривали, получали примерно 2,2 г 5-фенилбензофуран-2-карбоновой кислоты 16, t_{пл} 218-220°C.

Стадия 3

35

2-Гидроксиметил-5-фенилбензофуран 17.

Раствор 5-фенилбензофуран-2-карбоновой кислоты 16 (2,1 г, 8,8 ммоль) в ТГФ (50 мл) охлаждали до 5°C в бане со льдом и порциями прибавляли алюмогидрид лития (0,67 г, 17,6 ммоль), перемешивали при комнатной температуре 1,5 часа. Избыток реагента разлагали при прибавлении 1М соляной кислоты и подкисленную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали, сушили и упаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии, получали примерно 1,22 г 2-гидроксиметил-5-фенилбензофурана 17, t_{пл} 134-135 С.

40

Стадия 4

45

Метилловый эфир (R)-2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты 18.

Смесь 2-гидроксиметил-5-фенилбензофурана 17 (1,20 г, 5,85 ммоль), метилового эфира (R)-2-изоцианат-3-фенилпропионовой кислоты 5 (1,2 г, 5,9 ммоль), триэтиламина (1,7 мл) и ТГФ (30 мл) нагревали при 50°C в атмосфере азота в течение 6 часов.

50

Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии, получали примерно 1,6 г метилового эфира (R)-2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты, 18, t_{пл} 85-86°C.

Стадия 5

(R)-2-(5-Фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота

19.

Раствор метилового эфира (R)-2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты 18 (1,39 г, 3,24 ммоль) в метаноле (30 мл) обрабатывали раствором моногидрата гидроокиси лития (149 мг, 3,56 ммоль) в воде (2 мл) и нагревали при 50°C в течение 3 ч. Затем охлаждали до комнатной температуры, подкисляли 1М соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, разделяли, промывали, сушили и упаривали. Остаток подвергали кристаллизации, получали примерно 1,13 г (R)-2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты, 19, $t_{пл}$ 154-156°C.

Таким же образом замена фенилборной кислоты на стадии 2 соответствующими замещенными фенилборными кислотами приводило к следующим соединениям:

(R)-2-[5-(4-фторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота, 91, $t_{пл}$ (с 0,5 H₂O) 129,5-131,5°C;

(R)-2-[5-(4-метоксифенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота, 92, $t_{пл}$ (с 1 H₂O) 132-156,1°C;

(R)-2-[5-(3-фторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота, 93, $t_{пл}$ (для 0,5 H₂O) 110,4-119°C;

(R)-2-[5-(4-хлорфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота, 94, $t_{пл}$ (с 0,2 H₂O) 129,5-144°C;

(R)-2-[5-(4-метилфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота, 95, $t_{пл}$ (с 0,2 H₂O) 151-154°C;

(R)-2-[5-(3-цианфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота, 96, $t_{пл}$ (для 0,2 H₂O) 64-68,5°C;

(R)-2-(5-бензо[1,3]диоксол-5-илбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота, 97, $t_{пл}$ (для 0,66 H₂O) 125-131°C;

(R)-2-[5-(2-фторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота, 98, $t_{пл}$ (для 0,5 H₂O) 97,1-100,8°C;

(R)-2-[5-(3,5-дифторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота, 99, $t_{пл}$ 163-167°C;

(R)-2-[5-(2,3-дифторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота, 100, $t_{пл}$ 159-160°C;

(R)-2-(5-бензо[1,3]диоксол-4-илбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота, 102, $t_{пл}$ 191-192°C;

(R)-2-[5-(2,5-дифторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота, 103, $t_{пл}$ 89,4-92,6°C, и

(R)-2-[5-(3,4-дифторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота, 104, $t_{пл}$ 98,9-101,7°C.

Подобным же образом замена метилового эфира (R)-2-изоцианат-3-фенилпропионовой кислоты 5 на стадии 4 соответствующими изоцианатными производными приводила к следующим соединениям:

(R)-3-(4-фторфенил)-2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовая кислота, 105, $t_{пл}$ (для 0,3 H₂O) 131,5-135°C;

(R)-3-(4-хлорфенил)-2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовая кислота, 106, $t_{пл}$ 151-157°C;

(R)-3-(4-бромфенил)-2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовая кислота, 107, $t_{пл}$ 136-140°C;

3-(3-бензолсульфониламинофенил)-2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовая кислота, 171, $t_{пл}$ 105-108°C;

(R)-3-(3-фторфенил)-2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовая кислота, 108, $t_{пл}$ 141,4-142,3°C, и

4-фенил-3-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)масляная кислота, 110, $t_{пл}$ 168,0-169,8°C. (Изоцианатное производное, применяемое в этом синтезе, может

быть получено из сложного аминоксифира, синтезированного согласно методике в J. Med. Chem. 1994, 37 (20), 3247, исходя из бензильного эфира 3-кето-4-фенилмасляной кислоты).

Подобным образом замена фенилборной кислоты на стадии 2 другими замещенными фенилборными кислотами и замена метилового эфира (R)-2-изоцианат-3-фенилпропионовой кислоты 5 на стадии 4 соответствующими изоцианатными производными приводила к следующим соединениям:

(R)-3-(4-фторфенил)-2-[5-(4-фторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]пропионовая кислота, 111, $t_{пл}$ (для 1 H₂O) 158-162°C;

(R)-2-[5-(3-цианфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-(4-фторфенил)пропионовая кислота, 112, $t_{пл}$ (для 0,2 H₂O) 84-87,5°C;

(S)-3-(4-фторфенил)-2-[5-(4-фторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]пропионовая кислота, 113, $t_{пл}$ 148,3-157,0°C;

(R)-3-(4-фторфенил)-2-[5-(2-фторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]пропионовая кислота, 114, $t_{пл}$ 105,2-110,2°C;

(R)-2-[5-(2-хлорфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-(4-фторфенил)пропионовая кислота, 115, $t_{пл}$ 86,7-100,1°C;

(R)-2-(5-бензо[1,3]диоксол-5-илбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-(4-фторфенил)пропионовая кислота, 116, $t_{пл}$ 132-134,5°C;

(R)-2-[5-(4-трет-бутилфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-(4-фторфенил)пропионовая кислота, 117, $t_{пл}$ 114,3-124,6°C;

(R)-3-(4-хлорфенил)-2-[5-(4-фторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]пропионовая кислота, 118, $t_{пл}$ 130-154,5°C;

(R)-3-(4-бромфенил)-2-[5-(4-фторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]пропионовая кислота, 119, $t_{пл}$ 150,6-160°C;

(R)-3-(3-фторфенил)-2-[5-(4-фторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]пропионовая кислота, 120, $t_{пл}$ 81,7-82,9°C;

(R)-2-[5-(2,5-дифторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-(4-фторфенил)пропионовая кислота, 121, $t_{пл}$ 98-101°C;

(R)-2-[5-(3,4-дифторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-(4-фторфенил)пропионовая кислота, 122, $t_{пл}$ 97-99,1°C;

2-[5-(3,5-дихлорфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-(4-фторфенил)пропионовая кислота, 177, $t_{пл}$ 101,1-103,2°C, и

(R)-2-[5-(3,5-дифторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-(4-фторфенил)пропионовая кислота, 123, $t_{пл}$ 174-175°C.

Подобным образом замена 2-гидроксиметил-5-фенилбензофурана 17 на стадии 4 соответствующими производными метанола приводила к следующим соединениям:

из [5-(4-метоксифенил)фуран-3-ил]метанола получали 2-[5-(4-метоксифенил)фуран-3-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовую

кислоту, 126, вычислено для C₂₂H₂₁NO₆: C 66,83; H 5,35; N 3,54; найдено: C 66,69; H 5,33; N 3,73;

из (5-п-толилфуран-3-ил)метанола получали 3-фенил-2-(5-п-толилфуран-3-илметоксикарбониламино)пропионовую кислоту, 127, $t_{пл}$ 67,7-68,2°C;

из 2-гидроксиэтил-5-фенилбензофурана (полученного, как описано ниже,) получали (S)-3-фенил-2-[2-(5-фенилбензофуран-2-ил)этоксикарбониламино]пропионовую кислоту, 128, $t_{пл}$ 170,9-171,9°C;

из 2-фенил-1Н-бензимидазол-5-илметанола (описанного в европейском патенте EP 260744) получали (R)-3-фенил-2-(2-фенил-1Н-бензимидазол-5-илметоксикарбониламино)пропионовую кислоту, 129, $t_{пл}$ 165-215°C;

из 1-метил-1Н-бензимидазол-5-илметанола (полученного путем восстановления соответствующей кислоты, как описано в патенте ФРГ 2641060) получали (R)-2-(1-метил-2-фенил-1Н-бензимидазол-5-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовую кислоту, 130, $t_{пл}$ 176-177°C;

из (2-фенилхинолин-7-ил)метанола (полученного из бромида, как описано в Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 1243, после превращения в ацетат с помощью ацетата цезия и последующего гидролиза с применением гидроокиси натрия) получали (R)-3-фенил-2-(2-фенилхинолин-6-илметоксикарбониламино)пропионовую кислоту, 131, $t_{пл}$ 190-191°C;

из (2-фенил-3H-индол-6-ил)метанола, полученного при восстановлении кислоты, как описано в Tetrahedron Letters, 1997, 38, 2707, получали (R)-3-фенил-2-(2-фенил-1H-индол-5-илметоксикарбониламино)пропионовую кислоту, 132, $t_{пл}$ 176-177°C;

из [4-((E)-стирил)фенил]метанола получали 3-фенил-2-[4-((E)-стирил)бензилоксикарбониламино]пропионовую кислоту, 133, $t_{пл}$ 165,0-168,5°C;

из 5-бензил-2-гидроксиметилбензофурана получали (R)-2-(5-бензилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовую кислоту, 134, $t_{пл}$ 159,4-160,1°C, и (R)-2-(5-бензилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-(4-фторфенил)пропионовую кислоту, 135, $t_{пл}$ 177,3-133,9°C;

из 3-гидроксиметил-6-фенилбензофурана (полученного, как описано ниже) получали 2-(5-фенилбензофуран-3-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовую кислоту, 172, $t_{пл}$ 177,6-178,6°C, и

из 5-бензоил-2-гидроксиметилбензофурана получали (R)-3-фенил-2-[5-(1-фенилметаноил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]пропионовую кислоту, 136, $t_{пл}$ 136,3-138,6°C.

Альтернативный синтез соединений формулы 17

Получение 2-гидроксиэтил-5-фенилбензофурана

Смесь 2,00 г (6,75 ммоль) 4-гидрокси-3-иодбифенила, 2,36 г (33,7 ммоль) 3-бутин-1-ола, 237 мг (0,34 ммоль) дихлорбис(трифенилфосфин)палладия (II) и 7,78 г (67,5 ммоль) тетраметилгуанидина в 40 мл ДМФА перемешивали в атмосфере азота при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Реакционную смесь упаривали в глубоком вакууме для удаления ДМФА. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента 4% этилацетат в гексане. Это приводило к 1,15 г 2-гидроксиэтил-5-фенилбензофурану.

Подобным образом 3-иод-4-гидроксидифенилметан, полученный из 4-бензилфенола в соответствии с методикой из J. Org. Chem. 1981, 46 (22), 4535, и пропаргиловый спирт образовывали 5-бензил-2-гидроксиметилбензофуран, и 4-гидрокси-3-иодбензофенон, полученный из 4-гидроксибензофенона согласно методике в J. Org. Chem. 1999, 64 (20), 7312, и пропаргиловый спирт образовывали 5-бензоил-2-гидроксиметилбензофуран.

Получение 3-гидроксиметил-6-фенилбензофурана

Раствор 3-фенилфенола (5,0 г, 29,4 ммоль), иодистого натрия (4,40 г, 29,4 ммоль) и гидроокиси натрия (1,17 г, 29,4 ммоль) в атмосфере азота охлаждали до 0-5°C. Прибавляли по каплям раствор гипохлорита натрия (42 г 5,25%-ного раствора, ~29,4 ммоль) в течение 1¼ часа. После прибавления смесь перемешивали на холоде в течение дополнительного часа. Реакцию останавливали при прибавлении 32 мл 10%-ного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, затем подкисляли 2 н. раствором соляной кислоты.

Отделившееся масло извлекали хлористым метиленом (~50 мл), промывали соляным раствором и сушили над сульфатом магния. Выпаривание растворителя приводило к 7,98 г неочищенного вещества, которое хроматографировали на силикагеле и вымывали хлористым метиленом: гексаном (1: 2). Это приводило к 1,91 г (22%) 3-гидрокси-4-иодбифенила в виде твердого вещества белого цвета.

Раствор 3-гидрокси-4-иодбифенила (1,91 г, 6,45 ммоль), 3-О-бис(трет-бутилдиметилсилил)пропинола (2,20 г, 7,75 ммоль), хлористого лития (273 мг, 6,45 ммоль), карбоната натрия (3,41 г, 32,25 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (73 мг, 0,32 ммоль) в 20 мл ДМФА подвергали вакуумированию и продували трижды аргоном, затем нагревали на масляной бане при 100°C в течение 5,5 часов.

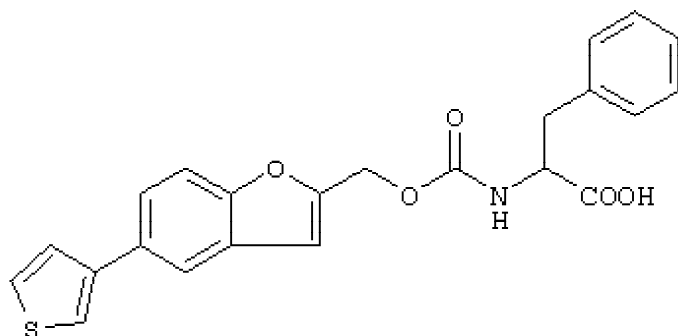
Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (50 мл) и гексаны (50 мл). Смесь фильтровали для удаления нерастворившихся веществ.

Гексановый слой отделяли, промывали соляным раствором и сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали и остаток хроматографировали на силикагеле, вымывали 10% хлористым метиленом в гексане. Это приводило к 1,39 г (47%) 2-трет-бутилдиметилсилил-3-(трет-бутилдиметилсилилоксиметил)-6-фенилбензофурану в виде масла желтого цвета.

Описанный выше бис-защищенный бензофуран (1,38 г, 3,0 ммоль), дигидрат фтористого калия (602 мг, 6,4 ммоль) и хлористый бензилтриметиламмоний (764 мг, 3,3 ммоль) смешивали в ацетонитриле (25 мл) и кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота 4 часа. Реакционную смесь упаривали, остаток хроматографировали на двуокиси кремния и вымывали этилацетатом:гексаном (1:2). Получали 402 мг (58%) 3-гидроксиметил-6-фенилбензофурана в виде твердого вещества белого цвета.

Пример 4

(R)-2-(5-Тиофен-3-илбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота 24.



В соответствии с общей схемой 4 далее описывается получение соединения формулы I, где каждый из R^1 означает тиофенил, R^2 означает бензофуранил и R^3 означает фенил, А означает простую связь, В означает $-CH_2-$, m означает 1 и n и g означают 0.

Стадия 1

5-Тиофен-3-илбензофуран-2-карбоновая кислота 21.

Смесь этилового эфира 5-бромбензофуран-2-карбоновой кислоты 15 (1,0 г, 3,9 ммоль), 3-тиофенборной кислоты (0,52 г, 4,1 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (47 мг), карбоната натрия (1,30 г, 12,3 ммоль) в воде (10 мл) и диоксане (10 мл) перемешивали в атмосфере аргона и нагревали при 100°C в течение 24 часов. Смесь охлаждали, подкисляли 1М соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, промывали водой, сушили и упаривали, получали примерно 0,88 г 5-тиофен-3-илбензофуран-2-карбоновой кислоты 21, $t_{пл}$ 215-220°C.

Стадия 2

2-Гидроксиметил-5-тиофен-3-илбензофуран 22.

Раствор 5-тиофен-3-илбензофуран-2-карбоновой кислоты 21 (0,84 г, 3,4 ммоль) в ТГФ (30 мл) охлаждали до 5°C, прибавляли порциями алюмогидрид лития (0,26 г, 6,9 ммоль). Раствор затем перемешивали при температуре окружающей среды 2 часа. После прибавления 1М соляной кислоты смесь экстрагировали, промывали, сушили, упаривали и остаток очищали с помощью хроматографии, получали примерно 0,368 г 2-гидроксиметил-5-тиофен-3-илбензофурана 22, $t_{пл}$ 122-124°C.

Стадия 3

Метилловый эфир (R)-2-(5-тиофен-3-илбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты 23.

Смесь 2-гидроксиметил-5-тиофен-3-илбензофурана 22 (0,31 г, 1,35 ммоль), метилового эфира (R)-2-изоцианат-3-фенилпропионовой кислоты 5 (0,33 г, 1,6 ммоль), триэтиламина (0,43 мл) и ТГФ (25 мл) нагревали при 50 С в атмосфере азота в течение 14 часов. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии, получали около 0,28 г метилового эфира (R)-2-(5-тиофен-3-ил-бензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты 23, $t_{пл}$ 105-106°C.

Стадия 4

(R)-2-(5-Тиофен-3-илбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота 24.

Раствор метилового эфира (R)-2-(5-тиофен-3-илбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты 23 (0,23 г, 0,54 ммоль) в метаноле (10 мл) обрабатывали раствором моногидрата гидроокиси лития (25 мг, 0,59 ммоль) в воде (1 мл) и нагревали при 50°C в течение 4 часов, охлаждали, подкисляли 1М соляной кислотой, упаривали, распределяли между этилацетатом и 1М соляной кислотой, разделяли, промывали, сушили и упаривали. Остаток подвергали кристаллизации, получали 0,15 г (R)-2-(5-тиофен-3-илбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты 24, $t_{пл}$ 169-170°C.

Подобным образом, заменяя тиофенборную кислоту на стадии 1 соответствующими гетероарилборными кислотами, получали следующие соединения:

из индол-4-борной кислоты получали (R)-2-[5-(1H-индол-4-ил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовую кислоту, 137, $t_{пл}$ (в виде соли с дициклогексиламином) 100-106°C;

из индол-5-борной кислоты получали (R)-2-[5-(1H-индол-5-ил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовую кислоту, 138, $t_{пл}$ 90-95°C;

из пиридин-4-борной кислоты получали 3-фенил-2-(5-пиридин-4-илбензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовую кислоту, 174, $t_{пл}$ 119-121°C;

из пиримидин-5-борной кислоты (приготовленной по методике из Chem. Scripta, 1986, 26, 305) получали 3-фенил-2-(5-пиримидин-5-илбензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовую кислоту, 175, $t_{пл}$ 192-192,5°C.

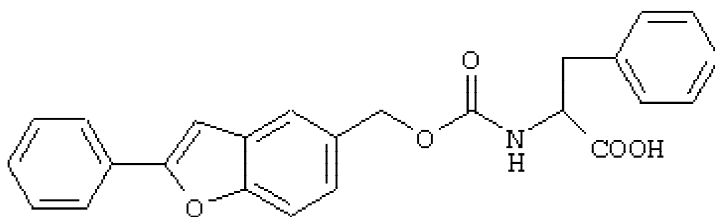
Подобным образом, заменяя тиофенборную кислоту на стадии 1 диэтил(3-пиридинил)бораном, получали следующие соединения:

(R)-3-фенил-2-(5-пиридин-3-илбензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовую кислоту, 124, $t_{пл}$ 143-145,7°C, и

(R)-3-(4-фторфенил)-2-(5-пиридин-3-илбензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовую кислоту, 125, $t_{пл}$ (0,6 H₂O) 176,9-178,4°C.

Пример 5

(R)-3-Фенил-2-(2-фенилбензофуран-5-илметоксикарбониламино)пропионовая кислота 29.



В соответствии с общей схемой 5 далее описывается получение соединения формулы I, где каждый из R¹ и R³ означает фенил, R² означает бензофуранил, А означает простую связь или -(CH₂)_p-, В означает -CH₂-, m означает 1 и n и r означают 0.

Стадия 1

Метилловый эфир 2-фенилбензофуран-5-карбоновой кислоты 27.

Смесь метилового эфира 3-иод-4-гидроксibenзойной кислоты 26 (1 г, 3,6 ммоль), фенилацетилена (2 мл, 18 ммоль), тетраметилгуанидина (4,5 мл, 36 ммоль), иодида меди(II) (34 мг, 1,8 ммоль), хлорида бис(трифенилфосфин)палладия (II) (130 мг, 1,8 ммоль) и ДМФА (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали, промывали и сушили. После выпаривания растворителя остаток очищали с помощью хроматографии, получали примерно 0,9 г метилового эфира 2-фенилбензофуран-5-карбоновой кислоты 27.

Стадия 2

Метилловый эфир (R)-3-фенил-2-(2-фенилбензофуран-5-

илметоксикарбониламино)пропионовой кислоты 28.

К раствору метилового эфира 2-фенилбензофуран-5-карбоновой кислоты 27 (0,7 г, 2,8 ммоль) в ТГФ (15 мл) прибавляли по каплям раствор алюмогидрида лития (1М в ТГФ) (3,6 мл, 3,6 ммоль) при 0°C. После прибавления реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали 2 часа. Смесь охлаждали до 0°C, разбавляли диэтиловым эфиром и прибавляли сульфат натрия в виде декагидрата. После фильтрации твердый осадок промывали диэтиловым эфиром и органический слой промывали и сушили. Выпаривание растворителя и очистка путем хроматографии приводили к (2-фенилбензофуран-5-ил)метанолу (0,55 г). Смесь (2-фенилбензофуран-5-ил)метанола (0,5 г, 2,23 ммоль), метилового эфира (R)-2-изоцианат-3-фенилпропионовой кислоты 5 (0,55 г, 2,68 ммоль), триэтиламина (0,74 мл, 5,35 ммоль) и ТГФ (15 мл) нагревали при 50°C в течение 6 часов. Прибавляли дополнительное количество метилового эфира (R)-2-изоцианат-3-фенилпропионовой кислоты 5 (0,15 г) и смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Растворитель выпаривали и остаток распределяли между этилацетатом и водой. После экстракции и выпаривания растворителя остаток очищали хроматографически и получали примерно 0,76 г метилового эфира (R)-3-фенил-2-(2-фенилбензофуран-5-илметоксикарбониламино)пропионовой кислоты 28.

Стадия 3

(R)-3-Фенил-2-(2-фенилбензофуран-5-илметоксикарбониламино)пропионовая кислота 29.

К раствору метилового эфира (R)-3-фенил-2-(2-фенилбензофуран-5-илметоксикарбониламино)пропионовой кислоты 28 (0,7 г, 1,63 ммоль) в ТГФ (15 мл) и метаноле (15 мл) прибавляли раствор гидроокиси лития (1 н.) в воде (2 мл, 2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 6 ч и затем оставляли при комнатной температуре на ночь. Растворитель выпаривали и прибавляли воду (20 мл). Смесь подкисляли 1 н. соляной кислотой и прибавляли этилацетат. Твердое вещество, полученное после осаждения и выпаривания растворителя, очищали путем перекристаллизации, получали около 0,35 г (R)-3-фенил-2-(2-фенилбензофуран-5-илметоксикарбониламино)пропионовой кислоты 29, $t_{пл}$ 172,8-173,5°C.

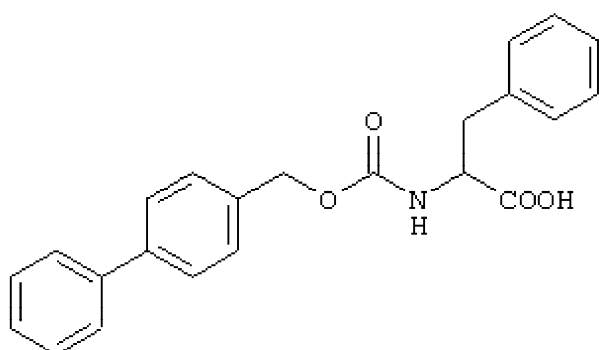
Подобным образом, заменяя фенилацетилен на стадии 1 на 3-фенил-1-пропин и следуя методикам стадий 1, 2 и 3, получали следующие соединения:

(R)-2-(2-бензилбензофуран-5-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовую кислоту, 139, $t_{пл}$ 108,8-110,5°C, и

(R)-3-(4-фторфенил)-2-[2-(4-фторфенил)бензофуран-5-илметоксикарбониламино]пропионовую кислоту, 140, $t_{пл}$ 201,0-204,0°C.

Пример 6

2-(Бифенил-4-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота 33.



В соответствии с общей схемой 6 далее описывается получение соединения формулы I, где каждый из R^1 , R^2 и R^3 означает фенил, А означает простую связь, В означает $-CH_2-$, m означает 1 и n и r означают 0.

Стадия 1

Бифенил-4-метилхлорформиат 31.

Бифенил-4-метанол 30 (1,82 г, 10 ммоль) растворяли в 25 мл хлористого метилена и прибавляли фосген (20% раствор в толуоле, 8 мл) при комнатной температуре. Раствор оставляли стоять при комнатной температуре в течение 96 ч, и летучие компоненты испарялись. Технический продукт очищали с помощью хроматографии, получали примерно 1,51 г бифенил-4-метилхлорформиата 31.

Стадия 2

Метиловый эфир 2-(бифенил-4-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты 32.

Гидрохлорид метилового эфира фенилаланина (880 мг, 4,2 ммоль) суспендировали в 20 мл хлористого метилена. Прибавляли раствор 2 г карбоната калия в 20 мл воды.

Прибавляли хлорформиат 31 (1,0 г, 4 ммоль) и двухфазную смесь перемешивали 30 минут при комнатной температуре. Смесь затем выливали в диэтиловый эфир и органический слой выпаривали и хроматографировали. Продукт перекристаллизовывали и получали примерно 1,3 г метилового эфира 2-(бифенил-4-илметоксикарбониламино)-3-

фенилпропионовой кислоты 32.

Стадия 3

2-(Бифенил-4-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота 33.

Сложный эфир 32 (1,30 г, 3,4 ммоль) растворяли в 25 мл метанола, затем обрабатывали 200 мг гидроокиси лития в 5 мл воды. После выдержки 30 минут при 50°C смесь выливали в избыток воды, подкисленной разбавленной соляной кислотой, и экстрагировали.

Перекристаллизация приводила примерно к 1,12 г 2-(бифенил-4-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты, 33, $t_{пл}$ 141,7-142,2°C.

Подобным образом при замене бифенил-4-метанола на стадии 1 соответствующими замещенными бифенил-4-спиртами и/или при замене гидрохлорида сложного эфира фенилаланина на стадии 2 гидрохлоридом сложного эфира замещенного фенилаланина могут быть получены следующие соединения:

3-(3-бензолсульфониламинофенил)-2-(бифенил-4-илметоксикарбониламино)пропионовая кислота, 141, m/e 529,345 (100%);

3-(4-фторфенил)-2-(4'-гидроксибифенил-4-илметоксикарбониламино)пропионовая кислота, 142, $t_{пл}$ 65-74 C, и

2-(3-бифенил-4-илпропоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота, 143, $t_{пл}$ 139,1-139,9°C.

Подобным же образом при замене бифенил-4-метанола на стадии 1 (4-фенилэтинилфенил)метанолом может быть получена 3-фенил-2-(4-фенилэтинилбензилоксикарбониламино)пропионовая кислота, 182, $t_{пл}$ 172,1-173,4°C.

Так же, заменяя гидрохлорид метилового эфира фенилаланина на стадии 2 на гидрохлорид метилового эфира триптофана, получали следующие соединения формулы I, где каждый из R^1 и R^2 означает фенил и R^3 означает 3-индолил, А означает простую связь, В означает CH_2 , m и n означают 1 и г означает 0:

2-(бифенил-4-илметоксикарбониламино)-3-(3-индолил)пропионовая кислота, 144, $t_{пл}$ 180,1-180,6°C;

(R)-2-(бифенил-4-илметоксикарбониламино)-3-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пропионовая кислота, 145, $t_{пл}$ 156,7-157,2°C;

2-(бифенил-4-илметоксикарбониламино)-3-(1-пропил-1Н-индол-3-ил)пропионовая кислота, 146, $t_{пл}$ 136-138,3°C;

2-(бифенил-4-илметоксикарбониламино)-3-(1-этил-1Н-индол-3-ил)пропионовая кислота, 147, $t_{пл}$ 136,8-138,5°C, и

2-(бифенил-4-илметоксикарбониламино)-3-(1-изопропил-1Н-индол-3-ил)пропионовая кислота, 148, $t_{пл}$ 143,1-144,8°C.

Подобным образом замена гидрохлорида метилового эфира фенилаланина на стадии 2 соответствующими гидрохлоридами сложных эфиров 2-амино-3-гетероарилпропионовых кислот приводила к следующим соединениям:

из сложного эфира 2-амино-(2-метил-1-оксо-1,2 дигидроизохинолин-4-ил)пропионовой кислоты получали (R)-2-(бифенил-4-илметоксикарбониламино)-3-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)пропионовую кислоту, 149, $t_{пл}$ 215-217°C, и

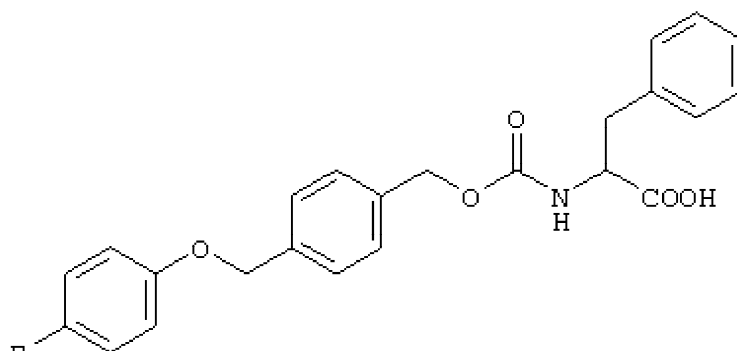
из сложного эфира 2-амино-(1H-бензимидазол-2-ил)пропионовой кислоты получали (R)-3-(1H-бензимидазол-2-ил)-2-(бифенил-4-илметоксикарбониламино)пропионовую кислоту, 150, $t_{пл}$ 243-245°C.

Из метилового эфира (R)-2-амино-3-фениламинопропионовой кислоты получали 2-(бифенил-4-илметоксикарбониламино)-3-фениламинопропионовую кислоту, 179, $t_{пл}$ 143-146°C;

из метилового эфира (R)-2-амино-3-(4-метоксифениламино)пропионовой кислоты получали 2-(бифенил-4-илметоксикарбониламино)-3-(4-метоксифениламино)пропионовую кислоту, 180, $t_{пл}$ 152,6-154,8°C.

Пример 7

2-[4-(4-Фторфеноксиметил)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота 40.



В соответствии с общей схемой 8 далее описывается получение соединения формулы I, где каждый из R^1 означает фенил или 3-индолил, R^2 и R^3 означают фенил, А означает простую связь, В означает $-CH_2-$, m означает 1 и n и r означают 0.

Стадия 1

4-Хлорметилбензиловый спирт 36.

4-Хлорметилбензойную кислоту (20 ммоль) растворяли в 20 мл ТГФ, затем прибавляли 30 мл борана/ТГФ. Смесь перемешивали 16 часов при комнатной температуре и затем реакцию прекращали при смешении с избытком метанола. Выпаривание приводило примерно к 2,5 г 4-хлорметилбензинового спирта 36.

Стадия 2

Метилловый эфир 2-(4-хлорметилбензилоксикарбонил)амино-3-фенилпропионовои кислоты 37.

4-Хлорметилбензиловый спирт 36 (790 мг, 5 ммоль) и метилловый эфир 2-изоцианат-3-фенилпропионовои кислоты 5 (1,13 г, 5,5 ммоль) смешивали с 2 мг 4-диметиламинопиридина. Смесь расплавляли и выдерживали при 110°C в течение 2 минут. После хроматографии получали 1,165 г метилового эфира 2-(4-хлорметилбензилоксикарбонил)амино-3-фенилпропионовои кислоты 37.

Стадия 3

Метилловый эфир 2-[4-(4-фторфеноксиметил)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовои кислоты 38.

Растворяли в ДМСО п-фторфенол (75 мг, 0,7 ммоль) вместе с 181 мг (0,5 ммоль) метилового эфира 2-(4-хлорметилбензилоксикарбонил)амино-3-фенилпропионовои кислоты 37. Прибавляли карбонат цезия (300 мг) и суспензию перемешивали при комнатной температуре 2 часа. Реакционную смесь распределяли между диэтиловым эфиром и разбавленной водной соляной кислотой. Органическую фазу сушили, выпаривали и хроматографировали, получали примерно 121 мг метилового эфира 2-[4-(4-фторфеноксиметил)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовои кислоты 38.

Стадия 4

2-[4-(4-Фторфеноксиметил)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота 40.

Метилловый эфир 2-[4-(4-фторфеноксиметил)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовой кислоты 38 (115 мг) растворяли в 10 мл метанола, затем обрабатывали 1,1 экв. гидроокиси лития, предварительно растворенной в воде. После выдержки в течение 2 часов при 60°C смесь выливали в воду, подкисляли соляной кислотой и экстрагировали. Органическую фазу сушили, выпаривали и перекристаллизовывали, получали около 74 мг 2-[4-(4-фторфеноксиметил)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовой кислоты, 40, $t_{пл}$, 111,8-113,4°C.

Подобным образом, заменяя п-фторфенол другими замещенными фенолами или индолами и следуя методике стадий 2-5, получали следующие соединения:

2-[4-(1Н-индол-4-илоксиметил)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовую кислоту, 41, $t_{пл}$ 105,9-108,5°C;

2-[4-(1Н-индол-5-илметокси)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовую кислоту, 151, масс-спектрометрия с ионизацией электронным ударом (EIMS): m/e 467,236;

(R)-3-фенил-2-[4-(хинолин-5-илоксиметил)бензилоксикарбониламино]пропионовую кислоту, 152, $t_{пл}$ 189,4-189,8°C;

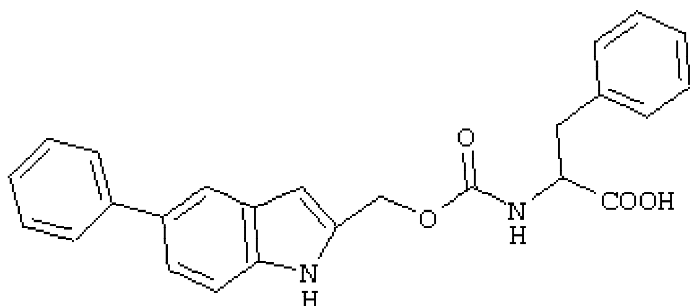
(R)-2-(4-индол-1-илметилбензилоксикарбониламино)-3-фенилпропионовую кислоту, 153, $t_{пл}$ 122-125°C;

2-[4-(3-метоксифеноксиметил)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовую кислоту, 154, $t_{пл}$ (0,55 H₂O) 62,5-64,8°C;

2-[4-(4-хлорфеноксиметил)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовую кислоту, 155, $t_{пл}$ 122,0-123,1°C.

Пример 8

(R)-2-(5-Фенилиндол-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота 47.



В соответствии с общей схемой 9 далее описывается получение соединения формулы I, где каждый из R¹ и R³ означает фенил, R² означает индолил, А означает простую связь, В означает -CH₂-, m означает 1 и n и g означают 0.

Стадия 1

трет-Бутиловый эфир 5-фенил-1Н-индол-1-карбоновой кислоты 42.

Смесь индол-5-борной кислоты (2,0 г, 12,4 ммоль), иодбензола (2,48 г, 12,2 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (288 мг, 0,25 ммоль), карбоната натрия (4,34 г, 40,9 ммоль) в воде (20 мл) и диоксан (20 мл) перемешивали в атмосфере аргона и нагревали при 100°C в течение 5 часов, охлаждали до комнатной температуры, подкисляли 1М соляной кислотой, экстрагировали, промывали, сушили и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии, получали около 1,6 г 5-фенил-1Н-индола, $t_{пл}$ 72-74°C.

Смесь 5-фенил-1Н-индола (1,56 г, 8,1 ммоль), ди-трет-бутилового эфира дикарбоновой кислоты (2,12 г, 9,73 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (0,10 г, 0,81 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) перемешивали 2 часа при комнатной температуре в атмосфере азота. Раствор выливали в этилацетат, промывали, сушили и упаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии, получали около 1,8 г трет-бутилового эфира 5-фенил-1Н-индол-1-карбоновой кислоты, 42, $t_{пл}$ 105-106°C.

Стадия 2

трет-Бутиловый эфир 5-фенил-2-этоксикарбонил-1Н-индол-1-карбоновой кислоты 43.

Раствор трет-бутилового эфира 5-фенил-1Н-индол-1-карбоновой кислоты (1,56 г, 5,32 ммоль) в безводном ТГФ (18 мл) помещали в атмосферу азота и охлаждали до -78°C, обрабатывали по каплям 1,6 М раствором трет-бутиллития в пентане (4,0 мл, 6,38 ммоль) и перемешивали 2,5 часа. Прибавляли этиловый эфир хлормуравьиной кислоты (0,69 г, 6,38 ммоль) и перемешивали 40 минут. Реакционную смесь затем помещали в баню со льдом, перемешивали еще 45 минут и реакцию останавливали при смешении с насыщенным раствором хлористого аммония. Раствор затем экстрагировали этилацетатом, промывали, сушили и упаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии, получали около 1,04 г трет-бутилового эфира 5-фенил-2-этоксикарбонил-1Н-индол-1-карбоновой кислоты 43.

Стадия 3

Этиловый эфир 5-фенил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты 44.

Раствор трет-бутилового эфира 5-фенил-2-этоксикарбонил-1Н-индол-1-карбоновой кислоты 43 (1,0 г, 2,74 ммоль) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре 1 час. Выпаривание растворителя приводило примерно к 0,72 г этилового эфира 5-фенил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты 44, $t_{пл}$ 173-174°C.

Стадия 4

(5-Фенилиндол-2-ил)метанол 45.

Прибавляли 1М раствор алюмогидрида лития в ТГФ к охлажденному раствору этилового эфира 5-фенил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты 44 (0,375 г, 1,41 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл). После протекания реакции в течение 2 ч при комнатной температуре избыток реагента разлагали водой, подкисляли 1М соляной кислотой, экстрагировали, промывали, сушили и выпаривали, получали около 0,285 г (5-фенилиндол-2-ил)метанола 45, $t_{пл}$ 115-116°C.

Стадия 5

Метилловый эфир (R)-2-(5-фенилиндол-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты 46.

Смесь (5-фенилиндол-2-ил)метанола 45 (0,259 г, 1,16 ммоль), метилового эфира (R)-2-изоцианат-3-фенилпропионовой кислоты 5 (0,286 г, 1,39 ммоль) в триэтиламин (0,37 мл) и ТГФ (10 мл) нагревали при 50°C в атмосфере азота в течение 22 часов. Растворитель выпаривали и остаток очищали с помощью хроматографии, получали около 0,220 г метилового эфира (R)-2-(5-фенилиндол-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты, 46, $t_{пл}$ 142-143°C.

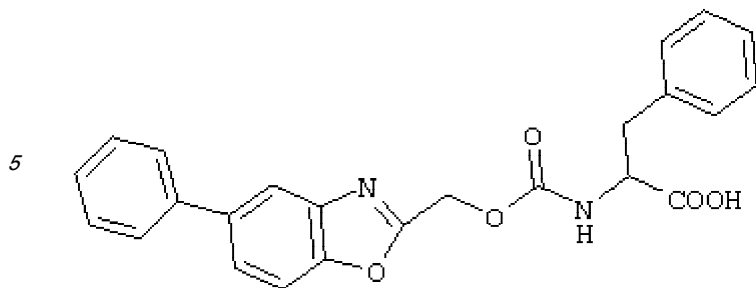
Стадия 6

(R)-2-(5-Фенилиндол-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота 47.

Раствор метилового эфира (R)-2-(5-фенилиндол-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты 46 (0,195 г, 0,455 ммоль) в метаноле (20 мл) обрабатывали раствором моногидрата гидроокиси лития (23 мг, 0,55 ммоль) в воде (1 мл) и нагревали при 50°C в течение 7 часов, охлаждали до комнатной температуры, подкисляли, упаривали, экстрагировали этилацетатом, промывали, сушили и упаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии, получали около 46 мг (R)-2-(5-фенилиндол-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты 47, $t_{пл}$ 168-174°C.

Пример 9

(R)-3-Фенил-2-(5-фенилбензоксазол-2-илметоксикарбониламино)пропионовая кислота 53.



10 В соответствии с общей схемой 10 далее описывается получение соединения формулы I, где каждый из R^1 и R^3 означает фенил, R^2 означает бензоксазолил, А означает простую связь, В означает $-CH_2-$, m означает 1 и n и g означают 0.

Стадия 1

2-Бромметил-5-фенилбензоксазол 49.

15 2-Метил-5-фенилбензоксазол 48 (1,05 г, 5,0 ммоль), N-бромсукцинимид (89 мг, 5,0 ммоль) и азодиизобутиронитрил (АИБН) (41 мг, 0,25 ммоль) в 10 мл четыреххлористого углерода кипятили с обратным холодильником. Через 5 ч прибавляли еще 50 мг АИБН и смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Смесь разбавляли, промывали водой, сушили и концентрировали. Технический продукт хроматографировали, получали около 465 мг 2-бромметил-5-фенилбензоксазола 49.

20 Стадия 2

5-Фенилбензоксазол-2-илметилэфир уксусной кислоты 50.

25 Смесь 2-бромметил-5-фенилбензоксазола 49 (440 мг, 1,53 ммоль) и ацетата цезия (585 мг, 3,06 ммоль) в 5 мл ДМФА перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали соляным раствором, сушили, фильтровали и концентрировали, получали 5-фенилбензоксазол-2-илметилэфир уксусной кислоты 50.

Стадия 3

(5-Фенилбензоксазол-2-ил)метанол 51.

30 5-Фенилбензоксазол-2-илметилэфир уксусной кислоты 50 (409 мг, 1,53 ммоль) растворяли в 10 мл метанола. Прибавляли мелкоизмельченный карбонат калия (53 мг, 0,38 ммоль). Через 3 часа смесь концентрировали, затем разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Экстракты промывали соляным раствором, сушили, фильтровали и концентрировали, получали около 251 мг (5-фенилбензоксазол-2-ил)метанола 51.

35 Стадия 4

Аллиловый эфир (R)-3-фенил-2-(5-фенилбензоксазол-2-илметоксикарбониламино)пропионовой кислоты 52.

40 (5-Фенилбензоксазол-2-ил)метанол 51, (437 мг, 1,94 ммоль) и карбонилдиимидазол (393 мг, 2,43 ммоль) в 7 мл безводного хлористого метилена перемешивали при комнатной температуре 3 часа. Прибавляли соль аллилового эфира (R)-фенилаланина с п-толуолсульфокислотой (767 мг, 1,94 ммоль), а затем 0,42 мл триэтиламина (301 мг, 2,98 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли и промывали 1М раствором соляной кислоты, затем соляным раствором. После сушки органическую фазу фильтровали и концентрировали. Технический продукт хроматографировали, получали 711 мг аллилового эфира (R)-3-фенил-2-(5-фенилбензоксазол-2-илметоксикарбониламино)пропионовой кислоты 52.

45 Стадия 5

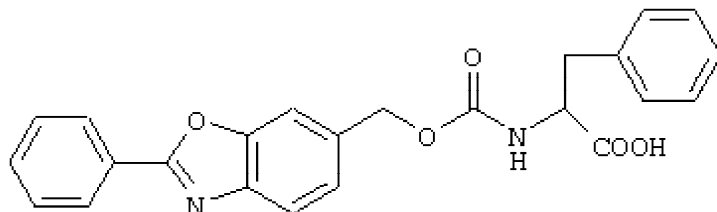
(R)-3-Фенил-2-(5-фенилбензоксазол-2-илметоксикарбониламино)пропионат 53.

50 Аллиловый эфир (R)-3-фенил-2-(5-фенилбензоксазол-2-илметоксикарбониламино)пропионовой кислоты 52 и $(Ph_3P)_3RhCl$ в 10 мл этанола/воды 9:1 нагревали при 80°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали, разбавляли этилацетатом, промывали, сушили, фильтровали и концентрировали. Технический продукт хроматографировали, получали 365 мг не совсем чистого продукта, который повторно хроматографировали, получали 241 мг продукта. Этот

продукт растворяли в 2 мл (трет-бутил)метилового эфира, к которому прибавляли 1 мл дициклогексиламина. Полученную в результате соль перекристаллизовывали из этилацетата, получали около 208 мг (R)-3-фенил-2-(5-фенилбензоксазол-2-илметоксикарбониламино)пропионовой кислоты 53 в виде дициклогексиламмониевой соли, $t_{пл}$ 150,9-152,7°C.

Пример 10

(R)-2-(2-Фенилбензоксазол-5-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота 60.



Стадия 1

2-Бензилиденамино-4-метилфенол 54.

Раствор 2-амино-п-крезола (1,23 г, 10 ммоль) и бензальдегида (1,06 г, 10 ммоль) в метаноле (10 мл) кипятили с обратным холодильником 2 часа, затем охлаждали в бане со льдом. Продукт отфильтровывали, промывали небольшим количеством холодного метанола и сушили, получали 1,35 г 2-бензилиденамино-4-метилфенола 54.

Стадия 2

5-Метил-2-фенилбензоксазол 55.

Смесь 2-бензилиденамино-4-метилфенола 54 (1,34 г, 6,3 ммоль) и дигидрата уксуснокислого марганца (III) (3,4 г, 12,7 ммоль) в толуоле (65 мл) кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 1 часа и охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали для удаления нерастворимых солей марганца. Фильтрат упаривали в вакууме. Остаток обрабатывали хлористым метиленом и очищали при фильтрации, получали 1,23 г 5-метил-2-фенилбензоксазола 55.

Стадия 3

5-Бромметил-2-фенилбензоксазол 56.

5-Метил-2-фенилбензоксазол 55 (1,23 г, 5,8 ммоль) и N-бромсукцинимид (1,17 г, 6,5 ммоль) растворяли в четыреххлористом углероде (20 мл). Из смеси откачивали воздух и продували ее аргоном. Прибавляли АИБН (около 5 мг) и смесь кипятили с обратным холодильником и облучали солнечной лампой 3 часа. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии, получали 1,18 г 5-бромметил-2-фенилбензоксазола 56.

Стадия 4

2-Фенилбензоксазол-5-илметилэфир уксусной кислоты 57.

5-Бромметил-2-фенилбензоксазол 56 (1,0 г, 3,4 ммоль) и ацетат цезия (1,33 г, 6,94 ммоль) вместе перемешивали в ДМФА (25 мл) в атмосфере азота в течение ночи. ДМФА выпаривали в глубоком вакууме и остаток распределяли между этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Этилацетатный слой отделяли, затем промывали и сушили. Выпаривание растворителя приводило к 920 мг 2-фенилбензоксазол-5-илметилэфир уксусной кислоты 57.

Стадия 5

2-(Фенилбензоксазол-5-ил)метанол 58.

2-Фенилбензоксазол-5-илметилэфир уксусной кислоты 57 (920 мг, 3,4 ммоль) и карбонат калия (100 мг) перемешивали в метаноле (50 мл) и воде (5 мл) в атмосфере азота в течение 3 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и получали остаток, который перекристаллизовывали, получали 619 мг 2-(фенилбензоксазол-5-ил)метанола 58.

Стадия 6

Метилэфир (R)-2-(2-фенилбензоксазол-5-илметоксикарбониламино)-3-

фенилпропионовой кислоты 59.

Смесь 2-(фенилбензоксазол-5-ил)метанола 58 (215 мг, 0,95 ммоль), метилового эфира (R)-2-изоцианат-3-фенилпропионовой кислоты 5 (196 мг, 0,95 ммоль), ДМАП (12 мг, 0,095 ммоль) и толуола (12 мл) кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 3 часов. Растворитель удаляли в вакууме, очищали с помощью хроматографии, получали 381 мг метилового эфира (R)-2-(2-фенилбензоксазол-5-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты 59.

Стадия 7

(R)-2-(2-Фенилбензоксазол-5-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовая кислота 60.

Раствор метилового эфира (R)-2-(2-фенилбензоксазол-5-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты 59 (374 мг, 0,8 ммоль) в диоксане (8 мл) обрабатывали раствором гидрата гидроокиси лития (55 мг, 1,3 ммоль) в воде (4 мл) в атмосфере азота и перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Смесь подкисляли 1 н. раствором соляной кислоты, затем экстрагировали этилацетатом (25 мл). Этилацетатный экстракт промывали и сушили. Выпаривание растворителя приводило к продукту, который перекристаллизовывали и получали 220 мг (60%) (R)-2-(2-фенилбензоксазол-5-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты 60, $t_{пл}$ 220,0-221,4°C.

Подобным образом были получены следующие соединения формулы I, где R² означает бензоксазол-5-ил:

(R)-3-(4-фторфенил)-2-[2-(4-фторфенил)бензоксазол-5-илметоксикарбониламино]пропионовая кислота, 157, $t_{пл}$ 197,1-198,7°C;

(R)-2-[2-(4-фторфенил)бензоксазол-5-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота, 158, $t_{пл}$ 208,2-208,5°C;

(R)-2-[2-(3-цианфенил)бензоксазол-5-илметоксикарбониламино]-3-(4-фторфенил)пропионовая кислота, 159, $t_{пл}$ 208,5-209,2°C;

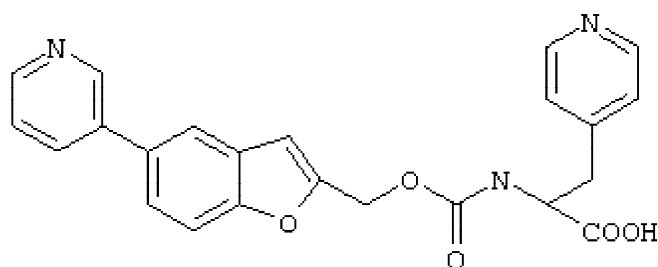
(R)-2-[2-(3,5-дифторфенил)бензоксазол-5-илметоксикарбониламино]-3-(4-фторфенил)пропионовая кислота, 160, $t_{пл}$ 196,2-197,7°C;

(R)-2-[2-(1H-индол-4-ил)бензоксазол-5-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота, 161, $t_{пл}$ 187,0-189,0°C, и

(R)-2-[2-(3,5-дифторфенил)бензоксазол-5-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота, 162, $t_{пл}$ 193,8-195,0°C.

Пример 11

3-Пиридин-4-ил-2-(5-пиридин-3-илбензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовая кислота 63.



63

Стадия 1

(5-Пиридин-3-илбензофуран-2-ил)метанол 61.

Смесь этилового эфира 5-бромбензофуран-2-карбоновой кислоты 15 (6 г, 22,3 ммоль), диэтил-3-пиридилборана (3,66 г, 25 ммоль), тетраис(трифенилфосфин)палладия(0) (270 мг) и фосфата калия (11,4 г, 53,7 ммоль) в ДМФА (60 мл) перемешивали в атмосфере аргона и нагревали при 100°C в течение 16 часов. Смеси давали охладиться до комнатной

температуры, выливали в этилацетат и промывали 10%-ной соляной кислотой.

Органический слой промывали соляным раствором, сушили и упаривали, получали 10,4 г метилового эфира 5-пиридин-3-илбензофуран-2-карбоновой кислоты.

Затем растворяли 534 мг полученного эфира карбоновой кислоты в 11 мл трет-бутанола и перемешивали в атмосфере азота. После прибавления 198 мг боргидрида натрия, а

затем 1,75 мл метанола реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь выливали в соляной раствор и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии, получали 330 мг (5-пиридин-3-илбензофуран-2-ил)метанола 61.

Стадия 2

5-Пиридин-3-илбензофуран-2-илметил-п-нитрофенилкарбонат 62.

Суспензию 330 мг (5-пиридин-3-илбензофуран-2-ил)метанола 61 в 5 мл хлористого метилена перемешивали в атмосфере азота в бане со льдом. После прибавления 256 мг 4-нитрофенилового эфира хлормуравьиной кислоты в 5 мл хлористого метилена смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали 2 часа. Прибавляли еще 75 мг 4-нитрофенилового эфира хлормуравьиной кислоты в 2 мл хлористого метилена и смесь перемешивали в течение ночи. После выпаривания низкокипящих компонентов смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили, выпаривали и очищали с помощью хроматографии, получали 368 мг 5-пиридин-3-илбензофуран-2-илметил-п-нитрофенилкарбоната 62.

Стадия 3

3-Пиридин-4-ил-2-(5-пиридин-3-илбензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовая кислота 63.

Смесь 300 мг (0,77 ммоль) 5-пиридин-3-илбензофуран-2-илметил-п-нитрофенилкарбоната 62, 195 мг (0,77 ммоль) метилового эфира 2-амино-3-пиридин-4-илпропионовой кислоты и 290 мг ДМАП (2,4 ммоль) в 2 мл ДМФА перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем водой и соляным раствором, сушили и очищали с помощью хроматографии, получали 241 мг 3-пиридин-4-ил-2-(5-пиридин-3-илбензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовой кислоты 63, $t_{пл}$ 256,6-257,3°C.

Подобным образом, заменяя (5-пиридин-3-илбензофуран-2-ил)метанол на стадии 1 на 2-гидроксиметил-5-фенилбензофуран 17, получали 2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-пиридин-4-илпропионовую кислоту, 163, $t_{пл}$ 219-220°C, а используя 2-гидроксиметил-5-(4-фторфенил)бензофуран, получали 2-[5-(4-фторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-пиридин-4-илпропионовую кислоту, 176, $t_{пл}$ 255,2-255,7°C.

Подобным образом замена (5-пиридин-3-илбензофуран-2-ил)метанола на стадии 1 на 2-гидроксиметил-5-фенилбензофуран 17 и метилового эфира 3-амино-3-пиридин-4-илпропионовой кислоты на стадии 3 на метиловый эфир 2-амино-3-пиридин-3-илпропионовой кислоты приводила к 2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-пиридин-3-илпропионовой кислоте, 164, $t_{пл}$ 164-169°C.

Так же при замене метилового эфира 2-амино-3-пиридин-4-илпропионовой кислоты на стадии 3 соответствующими пропионатами были получены следующие соединения:

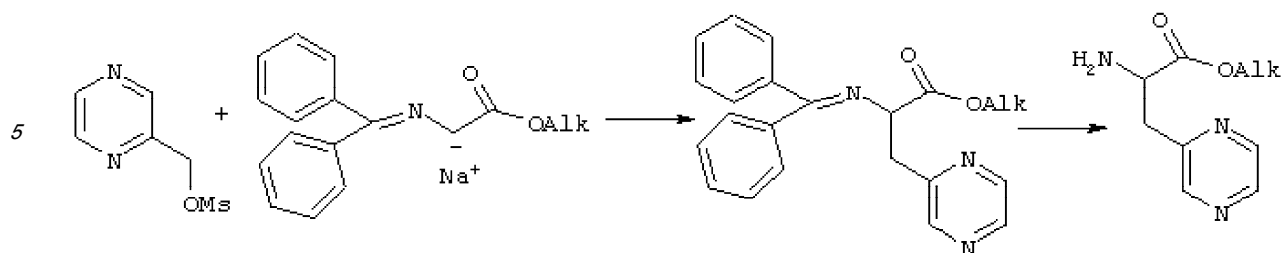
из этилового эфира 2-(пиазин-2-ил)глицина получали 2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-пиазин-2-илпропионовую кислоту, 165, $t_{пл}$ 144,9-146°C;

из этилового эфира 2-(пиримидин-5-ил)глицина получали 2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-пиримидин-5-илпропионовую кислоту, 173, $t_{пл}$ 181,4-184,5°C;

из этилового эфира 2-(пиримидин-4-ил)глицина получали 2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-пиримидин-4-илпропионовую кислоту, 166, $t_{пл}$ 182,9-183,2°C, и

из этилового эфира 2-(пиридазин-3-ил)глицина получали 2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-пиридазин-3-илпропионовую кислоту, 167, $t_{пл}$ 174,7-175,0°C.

Получение этилового эфира 2-(пиразин-2-ил)глицина:



10 Раствор 2-(метансульфонилоксиметил)пиразина (5 ммоль) (полученного из 2'-(пиразин-2-ил)стирола согласно методике из европейского патента EP 02257 с последующей обработкой метансульфонилхлоридом в соответствии с методикой из Can. J. Chem. 1999, 77 (4) 463) в 20 мл ТГФ прибавляли по каплям к натриевой соли этилового эфира N-(дифенилметил)глицина (5 ммоль) в 20 мл ДМФА, охлаждаемой в бане со льдом. Смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 4 часов. Реакционную смесь

15 распределяли между диэтиловым эфиром и водой. Водный слой отделяли и повторно экстрагировали диэтиловым эфиром (75 мл). Объединенные эфирные экстракты промывали соляным раствором и сушили над сульфатом магния. Выпаривание растворителя приводило к остатку, который хроматографировали на двуокиси кремния и элюировали ацетоном : гексаном (1:3), получали 1,27 г (78%) этилового эфира 2-(пиразин-2-ил)-N-(дифенилметил)глицина.

20

Этиловый эфир 2-(пиразин-2-ил)-N-(дифенилметил)глицина (1,64 г, 4,56 ммоль) перемешивали в 30 мл смеси (этилацетат : вода : ТГФ=1:1:1) в течение 2 часов при комнатной температуре. Растворитель выпаривали и остаток хроматографировали на двуокиси кремния и элюировали 7,5%-ным раствором MeOH (содержащим 2% гидроокиси

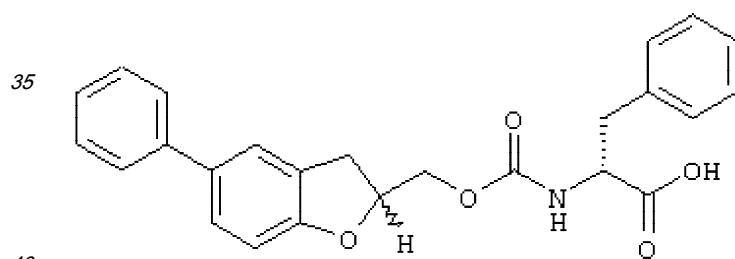
25 аммония) в хлористом метиле. Это приводило к 682 мг (77%) этилового эфира 2-(пиразин-2-ил)глицина.

Подобным образом, следуя описанной методике, были получены этиловый эфир 2-(пиримидин-5-ил)глицина, этиловый эфир 2-(пиримидин-4-ил)глицина и этиловый эфир 2-(пиридазин-3-ил)глицина.

30

Пример 12

(R)-3-Фенил-2-(5-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовая кислота 68.



Стадия 1

4-Аллилоксибифенил 65.

4-Фенилфенол 64 (25,5 г, 0,15 моля), бромистый аллил (20,0 г, 0,165 моля) и карбонат калия (41,5 г, 0,15 моля) в 75 мл безводного ДМФА перемешивали в течение

45 ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 500 мл диэтилового эфира и промывали водой. Эфирный слой промывали соляным раствором, сушили и концентрировали, получали твердое вещество светло-коричневого цвета, которое перекристаллизовывали из гексана, получали 24,9 г 4-аллилоксибифенила 65.

Стадия 2

3-Аллилбифенил-4-ол 66.

50

Раствор 4-аллилоксибифенила 65 (5,03 г, 23,9 ммоль) в 20 мл диметиланилина нагревали при 170°C в течение 5 часов. Смесь разбавляли 250 мл диэтилового эфира и промывали 1М раствором соляной кислоты. Эфирную фазу промывали соляным

раствором, сушили и концентрировали, получали твердое вещество коричневого цвета. Технический продукт перекристаллизовывали из циклогексана, получали 2,69 г 3-аллилбифенил-4-ола 66. Маточный раствор концентрировали и хроматографировали (7% этилацетат/гексан), получали дополнительно 2,13 г 2-аллил-4-фенилфенола 66.

5 Стадия 3

(5-Фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол 67.

Раствор 2-аллил-4-фенилфенола 66 (1,05 г, 5,0 ммоль) в 10 мл хлористого метилена обрабатывали раствором надуксусной кислоты (32% в уксусной кислоте, 2,10 мл).

10 Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром и объединенные эфирные экстракты промывали соляным раствором, сушили и концентрировали, получали 0,78 г твердого вещества кремового цвета, представляющего (5-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол 67.

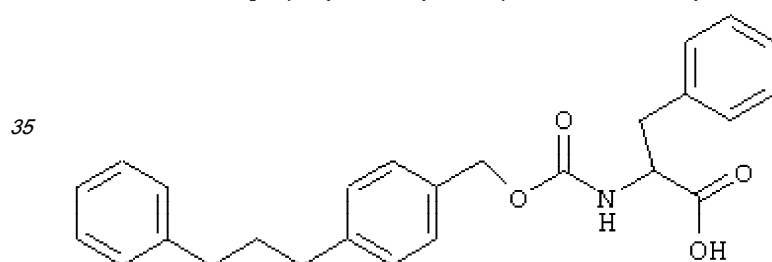
15 Стадия 4

(R)-3-Фенил-2-(5-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовая кислота 68.

20 Раствор гидроокиси лития (1М, 0,85 мл) прибавляли к раствору (5-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола 67 (183 мг, 0,424 ммоль) в 2 мл ТГФ. Через 3 часа смесь охлаждали в бане со льдом и подкисляли 1М соляной кислотой. Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром. Экстракты промывали соляным раствором, сушили и концентрировали, получали (R)-3-фенил-2-(5-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовую кислоту. Технический продукт растворяли в 1 мл этилацетата и обрабатывали 0,15 мл дициклогексиламина. Продукт осаждали при 25 прибавлении гексана. Растворители удаляли пипеткой и кристаллы промывали холодным диэтиловым эфиром, затем сушили в вакуумной сушильной установке при 60°C в течение ночи, получали 211 г (R)-3-фенил-2-(5-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовой кислоты 68 в виде соли с дициклогексиламином, $t_{пл}$ 176,3-182°C.

30 Пример 13

3-Фенил-2-[4-(3-фенилпропил)бензилоксикарбониламино]пропионовая кислота 168.



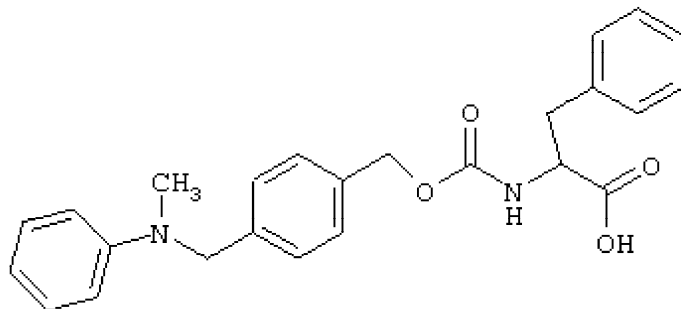
40 3-Фенил-2-[4-(3-фенилпропил)бензилоксикарбониламино]пропионовую кислоту 168, $t_{пл}$ 134,8-135,2°C, получали из 4-(3-фенилпропил)бензойной кислоты (коммерчески доступной от фирмы Aldrich) при последующем восстановлении в [4-(3-фенилпропил)фенил]метанол, конденсации с эфиром (R)-2-изоцианат-3-фенилпропионовой кислоты формулы 5 и гидролизе, как описано, например, в примере 1.

45 Пример 14

2-{4-[(Метилфениламино)метил]бензилоксикарбониламино}-3-фенилпропионовая кислота 169.

50

5



10

Следуя методике из J. Org. Chem. 1996, 61 (11), 3849-3862, метил-4-формилбензоат (0,821 г, 5,00 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтано (75 мл) при комнатной температуре. Прибавляли N-метиланилин (0,542 мл, 5,00 ммоль), а затем триацетоксиборгидрид натрия (1,484 г, 7,00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К смеси прибавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на двуокиси кремния, элюировали гексаном/ацетоном 4:1, получали 1,097 г (85,9%) вещества в виде масла желтоватого цвета, представляющего метиловый эфир 4-[(метилфениламино)метил]бензойной кислоты. Восстановление в {4-[(метилфениламино)метил]фенил}метанол, конденсация с (R)-2-изоцианат-3-фенилпропионатом формулы 5 и гидролиз, как описано, например, в примере 1, стадии 2-4, приводили примерно к 1,5 г 2-[4-[(метилфениламино)метил]бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовой кислоты 169, $t_{пл}$ 69,6-70,1°C.

15

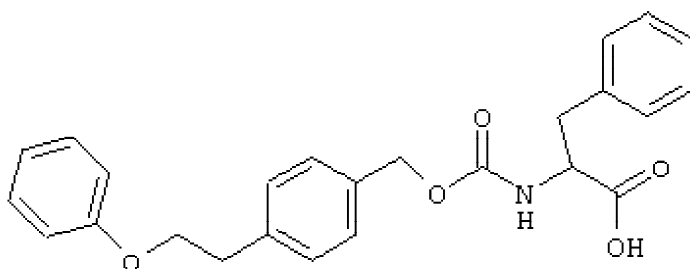
20

Пример 15

25

2-[4-(2-Феноксипропил)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота 73.

30



Стадия 1

35

Метил-4-винилбензоат 70.

4-Винилбензойную кислоту 69 (2,222 г, 15,00 ммоль) растворяли в 5 мл метанола при комнатной температуре. Прибавляли по каплям тионилхлорид (1,094 мл, 15,00 ммоль) и перемешивали 2 часа. Смесь затем кипятили с обратным холодильником в течение 20 минут. После охлаждения смесь разбавляли хлористым метиленом. Растворитель удаляли, продувая током азота. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на двуокиси кремния, элюировали хлористым метиленом/метанолом 95:5, получали 2,370 г (97,4%) метил-4-винилбензоата 70 в виде масла желтого цвета.

40

Стадия 2

Метиловый эфир 4-(2-гидроксиэтил)бензойной кислоты 71.

45

Метил-4-винилбензоат 70 (2,270 г, 14,00 ммоль) растворяли в 50 мл тетрагидрофурана и охлаждали до 0°C. Прибавляли 9-борабицикло[3.3.1]нонан (0,5 М в ТГФ) (28,00 мл, 14,00 ммоль) и смесь перемешивали 2 часа. Раствору давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали еще 2 часа. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и смешивали с перекисью щелочного металла. Смесь затем экстрагировали диэтиловым эфиром. Экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на двуокиси кремния, элюировали гексаном/ацетоном 4:1, получали 1,632 г (64,7%) метилового эфира 4-(2-гидроксиэтил)бензойной кислоты 71 в виде прозрачного масла.

50

Стадия 3

Метилловый эфир 4-(2-феноксиэтил)бензойной кислоты 72.

Метилловый эфир 4-(2-гидроксиэтил)бензойной кислоты 71 (1,622 г, 9,00 ммолей), трифенилфосфин (3,541 г, 13,50 ммолей) и диэтилазодикарбоксилат (2,13 мл, 13,50 ммолей) растворяли в 50 мл тетрагидрофурана при комнатной температуре и перемешивали в течение 30 минут. Прибавляли фенол (0,847 г, 9,00 ммолей) и смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на двуокиси кремния, элюировали гексаном/ацетоном 99:1, получали 387 мг (16,8%) метилового эфира 4-(2-феноксиэтил)бензойной кислоты 72 в виде прозрачного масла.

Стадия 4

2-[4-(2-Феноксиэтил)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовая кислота 73.

4-(2-Феноксиэтил)бензойную кислоту (387 мг) восстанавливали с помощью алюмогидрида лития, конденсировали с (R)-2-изоцианат-3-фенилпропионатом формулы 5 и подвергали гидролизу, как описано, например, в примере 1, стадии 2-4. Получали примерно 550 мг 2-[4-(2-феноксиэтил)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовой кислоты 73, $t_{пл}$ 150,2-152,4°C.

Пример 16

Композиция для перорального применения

Ингредиент	мас.%/масса
Активный ингредиент	20,0%
Лактоза	79,5%
Стеарат магния	0,5%

Ингредиенты смешивают и распределяют в капсулы, содержащие каждая около 100 мг; одна капсула будет представлять приблизительно общую дневную дозу.

Пример 17

Композиция для перорального применения

Ингредиент	мас. % /масса
Активный ингредиент	20,0%
Стеарат магния	0,5%
Натрийкроскармеллоза	2,0%
Лактоза	76,5%
ПВП (поливинилпирролидин)	1,0%

Ингредиенты смешивают и гранулируют, применяя растворитель, например метанол. Композицию затем сушат и придают форму таблеток (содержащих примерно 20 мг активного соединения) с помощью соответствующего таблетующего устройства.

Пример 18

Композиция для перорального применения

Ингредиент	Количество
Активное соединение	1,0 г
Фумаровая кислота	0,5 г
Хлористый натрий	2,0 г
Метилловый эфир пара-аминобензойной кислоты	0,15 г
Пропиловый эфир пара-аминобензойной кислоты	0,05 г
Гранулированный сахар	25,5 г
Сорбит (70% раствор)	12,85 г
Веегум К (Vanderbilt Co.)	1,0 г
Ароматизатор	0,035 мл
Красители	0,5 мг
Дистиллированная вода	Достаточное количество до 100 мл

Ингредиенты смешивают для получения суспензии для перорального применения.

Пример 19

Приготовление лекарственной формы для парентерального введения (внутривенно)

5

Ингредиент	мас. % / масса
Активный ингредиент	0,25 г
Хлористый натрий	Достаточное количество для приготовления изотонического раствора
Вода для инъекции до	100 мл

10

Активный ингредиент растворяют в порции воды для инъекции. Затем добавляют при перемешивании достаточное количество хлористого натрия, чтобы сделать раствор изотоническим. Раствор доводят до определенной массы с помощью остальной воды для инъекций, фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,2 микрона и упаковывают в стерильных условиях.

Пример 20

Приготовление лекарственной формы в виде суппозитория

15

Ингредиент	мас. % / масса
Активный ингредиент	1,0%
Полиэтиленгликоль 1000	74,5%
Полиэтиленгликоль 4000	24,5%

20

Ингредиенты плавят вместе и смешивают на паровой бане, выливают в пресс-формы, содержащие общую массу в 2,5 г.

Пример 21

Готовая лекарственная форма для местного применения

25

Ингредиенты	граммы
Активное соединение	0,2-2
Спан 60	2
Твин 60	2
Минеральное масло	5
Петролатум	10
Метилловый эфир пара-аминобензойной кислоты	0,15
Пропиловый эфир пара-аминобензойной кислоты	0,05
БГА (бутилированный гидроксианизол)	0,01
Вода	Достаточное количество до 100

30

Все ингредиенты, за исключением воды, смешивают и нагревают примерно до 60°C при перемешивании. Затем добавляют при интенсивном перемешивании достаточное количество воды при температуре около 60°C для эмульгирования ингредиентов, затем добавляют воду в количестве, достаточном до примерно 100 г.

35

Пример 22

Лекарственные формы в виде назальных аэрозолей

40

Несколько водных суспензий, содержащих примерно от 0,025 до 0,5% активного соединения, приготавливают как лекарственные формы для назальных аэрозолей. Такие готовые лекарственные формы необязательно содержат неактивные ингредиенты, как, например, микрокристаллическая целлюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, декстроза и им подобные. Для установления pH может быть добавлена соляная кислота.

45

Лекарственные формы назального аэрозоля могут подаваться с помощью дозирующего насоса назального аэрозоля, обычно поставляющего примерно 50-100 микролитров лекарственной формы за нажатие. Обычная схема применения составляет 2-4 распыления каждые 4-12 часов.

Пример 23

50

Анализ связывания радиоактивного лиганда с рецептором IP человеческих тромбоцитов in vitro

В анализе связывания рецептора IP человеческих тромбоцитов in vitro измеряли силу сродства к связыванию потенциального лекарства с предполагаемой мишенью.

Для каждого исследуемого лекарственного средства концентрацию, вызывающую 50%-ное ингибирование связывания (IC_{50}), и угол наклона кривой определяли с помощью итеративных методов аппроксимации. Если была известна K_d радиоактивного лиганда, константу диссоциации при ингибировании (K_i) для каждого препарата определяли по методу Cheng & Prusoff (1973). Для данного рецептора типичная K_d при использовании предшествующих экспериментальных условий составляла 1×10^{-8} М. Обычно представляли отрицательный логарифм K_i (pK_i).

ПЛАН ЭКСПЕРИМЕНТА

При использовании наиболее чистой доступной воды были приготовлены следующие буферы.

Буфер для лизиса: 10 мМ трис-НCl, 1,0 мМ этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТК) (динатриевая соль), pH 7,5 при 4°C.

Буфер для анализа: 20 мМ трис-НCl, 5,0 мМ $MgCl_2$, pH 7,4 при 25°C.

Буфер для промывки: 20 мМ трис-НCl, 5,0 мМ $MgCl_2$, pH 7,4 при 4°C.

1. Приготовление мембраны.

Переносили 250 мл обогащенной тромбоцитами плазмы в пробирки для центрифугирования емкостью 250 мл и центрифугировали при 6000 g в течение 10 мин при 20°C. Осадки из пробирок затем повторно суспендировали в буфере для лизиса IP и гомогенизировали с использованием политрона (настройка 7, импульс 1×20 сек), доводили до конечного объема 180 мл и центрифугировали при 40000 g в течение 15 минут при 4°C. Осадки затем повторно суспендировали в буфере для анализа IP, плотность белка определяли по методу BCA (Pierce) и хранили в ампулах емкостью 2,0 мл при -80°C для дальнейшего использования в анализе.

Для достижения, как минимум, 80% специфического связывания 50 мкг белка в пробирке для анализа использовали в эксперименте с конкуренцией. Конечная концентрация радиоактивного лиганда составляла от 1×10^{-8} до 3×10^{-8} М.

2. Конкурентный анализ.

Мембраны подвергали оттаиванию при комнатной температуре и затем разбавляли в буфере для анализа до соответствующей концентрации. Сначала в пробирки для анализа прибавляли буфер, лекарственное средство, радиоактивный лиганд, а затем мембраны. Пробирки для анализа инкубировали при 25°C в течение 60 минут. Содержимое пробирок для анализа фильтровали через предварительно обработанные 0,3% PEI матрицы для фильтрации из стекловолокна (GF/B), используя приспособление для сбора клеток из 96-луночного планшета Packard Top Count. Пробирки трижды ополаскивали охлажденным до 0°C 20 мМ трис-НCl, 5 мМ $MgCl_2$, pH 7,4 ($3 \times 0,5$ мл/образец). Связанную радиоактивность определяли, используя жидкостной сцинтилляционный счетчик.

Согласно этой методике анализировали соединения формулы I, было показано, что они являются антагонистами рецепторов IP.

Пример 24

Анализ индуцированной каррагинаном механической гипералгезии

Противовоспалительную/аналгезирующую активность соединений по изобретению определяли в исследовании индуцированной каррагинаном механической гипералгезии путем измерения подавления вызванной каррагинаном гипералгезии лапы крысы, используя модификацию метода, описанного в L.O. Randall and J.J. Selitto, Archives of International Pharmacodynamics, 1957, 11, 409-419, и Vinegar и др., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1969, 166, 96-103.

Самцов крыс линии Sprague-Dawley (130-150 г) взвешивали и произвольно делили на группы обработки ($n=10$). Чтобы индуцировать механическую гипералгезию, крыс подвергали легкому наркозу с помощью галотана и вводили 1% каррагинан или наполнитель 1 (100 мкл) в плантарную поверхность левой задней лапы. Крысам вводили наполнитель (10 мл/кг, перорально, или 1 мл/кг, внутривенно) или соединения по данному изобретению (в дозах 1,3, 10, 30 и 100 мг/кг, перорально) или (0,3, 1,0, 3,0

и 10 мг/кг, внутривенно) за один час до тестирования. Механическую гипералгезию измеряли, используя прибор Аналгезиметр (UGO BASILE, Biological Research Apparatus, Comerio, Италия). Обработанную наполнителем или каррагинаном заднюю лапу помещали на купол аппарата так, чтобы плантарная поверхность смотрела вниз. К дорсальной поверхности лапы прикладывали затем постоянно увеличивающуюся силу. Сила, при которой крыса отдергивала лапу, вырывалась или подавала голос, считалась конечной точкой.

Группы обработки сравнивали, применяя одномерный анализ вариации силы, вызывающей отдергивание лапы (RESP). Парное сравнение обработанных лекарственным средством групп с группой, получавшей наполнитель, осуществляли, используя метод наименьших квадратов по Фишеру и методику Dunn'a. Процент подавления механической гипералгезии рассчитывали для каждого животного и среднюю величину ID₅₀ оценивали, используя следующую сигмоидальную модель:

$$\% \text{ подавления} = 100 / (1 + \exp((ID_{50} - \text{доза}) / N))$$

где ID₅₀ означает дозу соединения, необходимую для подавления половины максимальной ответной реакции (то есть 100% в данной модели), и N означает параметр кривизны.

Соединения по изобретению проявляли активность в данном исследовании.

Пример 25

Анализ механической гипералгезии, индуцированной полным адъювантом Фрейнда

Противовоспалительная/аналгезирующая активность соединений по данному изобретению может быть также определена при использовании индуцированной адъювантом модели артритной боли у крысы, где боль оценивается ответной реакцией животного на сдавливание воспаленной стопы, при применении модификации метода, описанного J. Hylden и др., Pain 1989, 37, 229-243. Модификация включает оценку гипералгезии вместо изменений активности нейронов спинного мозга.

В кратком изложении, крыс взвешивали и произвольно распределяли по группам обработки. Для индуцирования механической гипералгезии крыс подвергали легкому наркозу с помощью галотана и вводили 100 мкл полного адъюванта Фрейнда или физиологического раствора в плантарную поверхность левой задней лапы. Через 24 часа крысам вводили перорально воду (наполнитель) или соединения по данному изобретению за 1 час до тестирования. Механическую гипералгезию измеряли, применяя прибор Аналгезиметр (UGO BASILE, Biological Research Apparatus, Comerio, Италия).

Обработанную физиологическим раствором или каррагинаном заднюю лапу помещали на купол аппарата так, чтобы плантарная поверхность смотрела вниз. К дорсальной поверхности лапы прикладывали затем постоянно увеличивающуюся силу, и сила, при которой крыса отдергивала лапу, вырывалась или подавала голос, считалась конечной точкой. Группы обработки сравнивали, применяя одномерный анализ вариации силы, вызывающей отдергивание лапы. Процент подавления рассчитывали для каждого животного по уравнению:

$$100 \times ((c/d - c/v) / (s/v - c/v))$$

где c/d означает вызывающую отдергивание лапы силу для обработанной каррагинаном лапы животного, которому вводили лекарственный препарат; c/v означает вызывающую отдергивание лапы силу для обработанной каррагинаном лапы животного, которому вводили наполнитель, и s/v означает вызывающую отдергивание лапы силу для обработанной физиологическим раствором лапы животного, которому вводили наполнитель. Значимость определяли, используя критерий Стьюдента.

Соединения по изобретению проявляли активность в данном испытании.

Пример 26

Подавление сокращений мочевого пузыря, вызванных изоволюметрическим растяжением мочевого пузыря крыс

Подавление сокращений мочевого пузыря определяли с помощью анализа, использующего модификацию метода, описанного C.A. Maggi и др. в J. Pharm. And Exper.

Therapeutics, 1984, 230, 500-513.

В кратком изложении, самцов крыс линии Sprague-Dawley (200-250 г) взвешивали и произвольно распределяли по группам обработки. Через мочеиспускательный канал вводили катетер в мочевой пузырь, чтобы вызвать сокращения мочевого пузыря, и вливали

5 теплый физиологический раствор (5 мл). Примерно у 30% животных генерировались ритмические сокращения. Соединения по изобретению (0,1, 0,3 или 1 мг/кг) вводили внутривенно при начале ритмических сокращений. Затем измеряли воздействия на ритмические сокращения.

Соединения по изобретению проявляли активность в данном исследовании.

10 Пример 27

Подавление индуцированных объемом сокращений у крыс

Подавление сокращений мочевого пузыря определяли с помощью анализа, использующего модификацию метода, описанного S.S. Hedge и др., в Proceedings of the 26th Annual Meeting of the International Continence Society (август 27-30) 1996, реферат 126.

15 Самок крыс линии Sprague-Dawley подвергали анестезии уретаном и к ним применяли технические средства для внутривенного введения лекарств и в некоторых случаях для измерения артериального давления, частоты сердечных сокращений и давления внутри мочевого пузыря. В отдельных группах животных определяли влияние исследуемых соединений на индуцированные объемом сокращения мочевого пузыря. Индуцированные

20 объемом рефлексорные сокращения мочевого пузыря вызывались при заполнении мочевого пузыря физиологическим раствором. Изучаемые соединения вводили внутривенно кумулятивным способом с 10-минутными интервалами. В качестве положительного контроля в конце исследования вводили атропин (0,3 мг/кг, внутривенно).

Соединения по изобретению проявляли активность в данном исследовании.

25 Пример 28

Обращение гипотензии у крыс, вызванной эндотоксином

Септический шок, на который иногда ссылаются как на эндотоксиновый бактериально-токсический шок, вызывается присутствием в кровотоке инфекционных агентов, в частности бактериальных эндотоксинов, и характеризуется гипотензией и нарушением

30 функции органа. Многие симптомы септического шока, в частности гипотензия, вызываются у крыс при введении бактериальных эндотоксинов. Способность соединения подавлять вызванную эндотоксином гипотензию является поэтому предопределяющим фактором применимости соединения при лечении септического или эндотоксинового бактериально-токсического шока.

35 Активность соединений по изобретению при лечении септического или эндотоксинового бактериально-токсического шока определяли путем измерения обращения индуцированной эндотоксином гипотензии у крыс, применяя модификацию метода, описанного M. Gira и др. в British Journal of Pharmacology, 1969, 118, 1223-1231.

В кратком изложении, взрослым крысам (>200 г) давали наркоз путем ингаляции

40 анестезирующего средства и канюлировали бедренные артерии и вены для введения датчиков кровяного давления и линий введения лекарств, соответственно. Крыс, еще находящихся под воздействием анестезирующего средства, помещали в приспособления Mayo для фиксации конечностей. После возвращения к норме от наркоза и стабилизации частоты сердечных сокращений и кровяного давления (на что обычно

45 требуется около 30 минут) внутривенно вводили эндотоксин (50 мг/кг E.coli и 25 мг/кг Salmonella). Регистрировали изменения кровяного давления и частоту сердечных сокращений. Через час также внутривенно вводили соединения по данному изобретению или наполнитель и непрерывно регистрировали в течение следующих трех часов сердечно-сосудистые параметры. Ответные реакции представляются в виде процента возврата к

50 исходному диастолическому кровяному давлению. Значимость определяли с использованием критерия Стьюдента.

Соединения по изобретению проявляли активность в данном исследовании.

Пример 29

Тест на сведение мышц судорогой, вызванное карбапростациклином

Аналгезирующие свойства описанных соединений исследовали с помощью испытания на сведение мышц судорогой, вызванное карбапростациклином. Крыс (100-130 г) взвешивают и произвольно определяют в различные группы обработки (n=8). Каждому животному вводят наполнитель, эталонный образец или исследуемое вещество в дозе и объеме доз, определенных руководителем исследования. В соответствующий момент после введения лекарственной дозы (время пика действия для изучаемого соединения) вводят карбапростациклин (30 мкг/кг, 2 мл/кг, внутривенно). После введения карбапростациклина крыс помещают в отдельные клетки из органического стекла.

Сведения мышц судорогой считают в течение 15 минут, начиная через 5 минут после введения карбапростациклина. Сведение мышц судорогой состоит из сгибания или изгиба назад или сильного сокращения мышц живота с одновременным растягиванием.

Сравнение по группам: группы обработки и отрицательного контроля (наполнитель + индуцирующее средство) сравнивают, используя одномерный анализ отклонений.

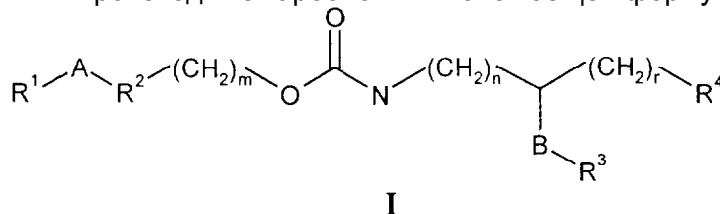
Попарные сравнения отрицательного контроля и каждой группы обработки проводят, используя метод наименьших квадратов по Фишеру с аппроксимацией по Bonferroni, если общее расхождение незначимо. В анализе применяют взвешенные данные. Группу положительного контроля сравнивают с группой отрицательного контроля, используя ранговый критерий Вилкоксона для проверки корректности анализа.

Определение ID₅₀: % подавления рассчитывают для каждого животного по формуле $100 \cdot (1 - (\text{число сведений мышц судорогой} / \text{среднее значение сведений мышц судорогой для группы, получавшей наполнитель}))$. ID₅₀ оценивают, используя следующую сигмоидальную модель: $\% \text{ подавления} = 100 / (1 + \text{ID}_{50} / \text{доза})^N$, где ID₅₀ означает дозу соединения для достижения половины (50%) максимальной ответной реакции на кривой реакции на дозу, N означает параметр кривизны. Максимальная ответная реакция принимается за 100% в данной модели.

Хотя настоящее изобретение описано с ссылкой на конкретные варианты осуществления изобретения, специалисты в данной области должны понять, что могут быть осуществлены различные изменения и сделаны эквивалентные замены, не выходя за пределы подлинного существа и объема изобретения. Кроме того, могут быть сделаны многие модификации для приспособливания к определенной ситуации, материалу, составу материала, способу, стадии или стадиям способа, к объективной сущности и объему настоящего изобретения. Подразумевается, что все подобные модификации находятся в объеме притязаний приведенной формулы изобретения.

Формула изобретения

1. Производные карбоновых кислот общей формулы



где R¹, R² и R³ независимо друг от друга в каждом случае означают незамещенный арил или незамещенный гетероарил, или

арил или гетероарил, замещенные одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, галогена, галоидалкила, гидроксильной группы, (C₁-C₆)алкоксигруппы, (C₁-C₆)алкоксикарбонила, (C₁-C₆)алкилендиоксигруппы, образующей кольцо с 2 соседними атомами углерода арильного кольца, цианогруппы, нитрогруппы, (C₁-C₆)-алкилкарбониламино, арилкарбониламино, (C₁-C₆)алкилсульфониламиногруппы и арилсульфониламиногруппы;

R⁴ означает -COOH;

A означает независимо в каждом случае простую связь, -O(CH₂)_p-,

$-\text{S}(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{NR}'(\text{CH}_2)_p-$, $-(\text{CH}_2)_p\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_p-$,
 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{HC}=\text{CH}-$ или $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

R' означает водород или (C_1-C_6) алкил;

V означает независимо в каждом случае $-(\text{CH}_2)_q-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{NH}-$;

5 m , p и q означают независимо в каждом случае 1, 2 или 3;

n и g означают независимо в каждом случае 0, 1, 2 или 3,

или отдельный изомер, рацемическая или нерацемическая смесь изомеров, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват;

с условием, что исключается 3-бензилокси-2-(бифенил-4-

10 илметоксикарбониламино)пропионовая кислота.

2. Соединение по п.1, где R' означает водород.

3. Соединение по п.1, где A означает в каждом случае простую связь, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-$, $-(\text{CH}_2)_p\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{HC}=\text{CH}-$ или $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

4. Соединение по п.3, где R^1 и R^2 означают незамещенный или замещенный арил.

15 5. Соединение по п.4, где R^1 означает незамещенный фенил или фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила, галогена, гидроксила, (C_1-C_6) алкоксигруппы или цианогруппы, и R^2 означает незамещенный фенилен или фенилен, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила, галогена,
 20 гидроксила, (C_1-C_6) алкоксигруппы или цианогруппы.

6. Соединение по п.5, где A означает простую связь или $-(\text{CH}_2)_p-$.

7. Соединение по п.6, где соединение выбирают из группы, состоящей из

2-(бифенил-4-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты,

25 2-(бифенил-4-илметоксикарбониламино)-3-(3-индолил)пропионовой кислоты или

3-(3-бензолсульфониламинофенил)-2-(бифенил-4-

илметоксикарбониламино)пропионовой кислоты.

8. Соединение по п.5, где A означает $-(\text{CH}_2)_p\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-$ или $-(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_p-$.

9. Соединения по п.8, где соединение выбирается из группы, состоящей из

30 (R)-2-(4-феноксиметилбензилоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты;

(R)-2-(4-фенетилоксибензилоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты;

2-[4-(2-фторфеноксиметил)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовой кислоты;

2-(3-фтор-4-феноксиметилбензилоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты;

2-[4-(3-фторфеноксиметил)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовой кислоты;

35 3-(3-бензолсульфониламинофенил)-2-(4-

феноксиметилбензилоксикарбониламино)пропионовой кислоты или

2-(4-бензилоксибензилкарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты.

10. Соединение по п.3, где R^1 означает незамещенный или замещенный гетероарил и R^2 означает незамещенный или замещенный арил.

40 11. Соединение по п.10, где R^2 означает незамещенный фенилен или фенилен, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила, галогена, гидроксила, (C_1-C_6) алкоксигруппы или цианогруппы.

12. Соединение по п.11, где A означает простую связь или $-(\text{CH}_2)_p-$.

13. Соединение по п.12, которое является (R)-2-(4-индол-1-

45 илметилбензилоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислотой.

14. Соединение по п.11, где A означает $-(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ или $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-$.

15. Соединение по п.14, где соединение выбирается из группы, состоящей из

2-[4-(1H-индол-4-илоксиметил)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовой кислоты,

2-[4-(1H-индол-4-илметокси)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовой кислоты,

50 2-[4-(1H-индол-5-илметокси)бензилоксикарбониламино]-3-фенилпропионовой кислоты.

16. Соединение по п.3, где R^1 и R^2 означают незамещенный или замещенный гетероарил.

17. Соединение по п.16, где R^2 независимо в каждом случае выбирается из группы,

состоящей из индолила, индазолила, бензоксазолила, бензофуранила, бензотиофенила, бензимидазолила, изохинолинила или хинолинила, все являются незамещенными или замещенными.

18. Соединение по п.17, где А означает простую связь.

5 19. Соединение по п.18, где соединение выбирается из группы, состоящей из

(R)-2-(5-тиофен-3-илбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты,

(R)-2-[5-(1H-индол-4-ил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовой кислоты,

10 (R)-3-(4-фторфенил)-2-(5-пиридин-3-илбензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовой кислоты,

(R)-2-[5-(1H-индол-5-ил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовой кислоты или

15 (R)-2-[2-(1H-индол-4-ил)бензоксазол-5-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовой кислоты.

20. Соединение по п.3, где R¹ означает незамещенный или замещенный арил и R² означает незамещенный или замещенный гетероарил.

21. Соединение по п.20, где R¹ означает незамещенный фенил или фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (C₁-C₆)алкила, галогена, 20 гидроксила, (C₁-C₆)алкоксигруппы или цианогруппы, и R² независимо в каждом случае выбирается из группы, состоящей из индолила, индазолила, бензоксазолила, бензофуранила, бензотиофенила, бензимидазолила, изохинолинила или хинолинила, все являются незамещенными или замещенными.

22. Соединение по п.21, где А означает простую связь или -(CH₂)_p-.

25 23. Соединение по п.22, где соединение выбирается из группы, состоящей из

(S)-2-фенил-2-(5-фенил-1H-индол-2-илметоксикарбониламино)пропионовой кислоты,

(R)-3-фенил-2-(5-фенилбензоксазол-2-илметоксикарбониламино)пропионовой кислоты,

(R)-3-фенил-2-(2-фенилбензоксазол-5-илметоксикарбониламино)пропионовой кислоты,

30 (R)-3-фенил-2-(5-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовой кислоты,

(R)-2-[2-(4-фторфенил)бензоксазол-5-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовой кислоты,

(R)-2-[2-(3-цианфенил)бензоксазол-5-илметоксикарбониламино]-3-(4-

35 фторфенил)пропионовой кислоты,

(R)-3-фенил-2-(2-фенилхинолин-6-илметоксикарбониламино)пропионовой кислоты или

(R)-2-[2-(3,5-дифторфенил)бензоксазол-5-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовой кислоты.

24. Соединение по п.22, где R² означает бензофуранил.

40 25. Соединение по п.24, где соединение выбирается из группы, состоящей из

(R)-2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты,

(R)-2-(2-фенилбензофуран-5-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты,

(R)-2-(5-фенилбензофуран-3-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты,

45 (R)-2-[5-(4-фторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовой кислоты,

3-(3-бензолсульфониламинофенил)-2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовой кислоты,

(R)-2-[5-(4-хлорфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовой кислоты,

50 (R)-2-[5-(3-фторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовой кислоты,

(R)-2-[5-(4-метоксифенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовой кислоты,

(R)-3-(4-фторфенил)-2-[5-(4-фторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]

пропионовой кислоты,

(R)-3-(4-фторфенил)-2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовой кислоты,

(R)-2-[5-(4-метилфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовой

5 кислоты,

(R)-2-(2-бензилбензофуран-5-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты,

(R)-2-(5-бензо[1,3]диоксол-5-илбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты,

(R)-2-[5-(3-цианфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовой

10 кислоты,

(R)-2-[5-(3-цианфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-(4-

фторфенил)пропионовой кислоты,

(R)-2-[5-(3,5-дифторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовой кислоты,

15 (R)-2-[5-(2-фторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовой кислоты,

(R)-2-[5-(2,3-дифторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовой кислоты,

(R)-3-(4-фторфенил)-2-[5-(2-фторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]

20 пропионовой кислоты,

(R)-2-[5-(2-хлорфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-(4-

фторфенил)пропионовой кислоты,

(R)-2-(5-бензо[1,3]диоксол-5-илбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-(4-фторфенил)пропионовой кислоты,

25 (R)-3-(4-хлорфенил)-2-[5-(4-фторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]пропионовой кислоты,

(R)-2-(5-бензо[1,3]диоксол-4-илбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-фенилпропионовой кислоты,

(R)-3-(4-бромфенил)-2-[5-(4-фторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]

30 пропионовой кислоты,

(R)-3-(4-хлорфенил)-2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовой кислоты,

(R)-3-(3-фторфенил)-2-[5-(4-фторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]пропионовой кислоты,

35 (R)-3-(3-фторфенил)-2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)пропионовой кислоты,

(R)-2-[5-(2,5-дифторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-фенилпропионовой кислоты,

(R)-2-[5-(3,4-дифторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-

40 фенилпропионовой кислоты,

(R)-2-[5-(2,5-дифторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-(4-

фторфенил)пропионовой кислоты,

(R)-2-[5-(3,4-дифторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-(4-фторфенил)пропионовой кислоты,

45 (R)-2-[5-(3,5-дифторфенил)бензофуран-2-илметоксикарбониламино]-3-(4-фторфенил)пропионовой кислоты,

2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-пиридин-4-илпропионовой кислоты или

2-(5-фенилбензофуран-2-илметоксикарбониламино)-3-пиридин-3-илпропионовой

50 кислоты.

26. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами антагонистов IP, включающая терапевтически эффективное количество одного или нескольких соединений по любому из пп.1-25 в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми

носителями.

27. Фармацевтическая композиция по п.26, где соединение пригодно для введения субъекту в болезненном состоянии, которое облегчается при лечении модулятором рецептора IP.

5 28. Фармацевтическая композиция по п.26, где соединение годится для введения субъекту в болезненном состоянии, которое облегчается при лечении антагонистом рецептора IP.

Приоритет по пунктам:

16.03.2000 по пп.2, 4-18, 20-22 и 24;

10 10.11.2000 по пп.3, 19, 23 и 25;

08.03.2001 по пп.1 и 26-28.

15

20

25

30

35

40

45

50