



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2001132081/04, 28.04.2000

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.04.2000(30) Конвенционный приоритет:
28.04.1999 US 60/131,454

(43) Дата публикации заявки: 27.08.2003

(45) Опубликовано: 27.06.2006 Бюл. № 18

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: EP 0643045 A1, 15.03.1995. WO 9222533
A1, 23.12.1992. WO 8905294 A1, 15.06.1989.
WO 8912629 A1, 28.12.1989. WO 9731907 A1,
04.09.1997. WO 9727857 A, 07.08.1997. WO
9827974 A, 02.07.1998. WO 9728149 A,
07.08.1997. RU 94046449 A1, 10.08.1996.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 28.11.2001(86) Заявка РСТ:
US 00/11490 (28.04.2000)(87) Публикация РСТ:
WO 00/64876 (02.11.2000)Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

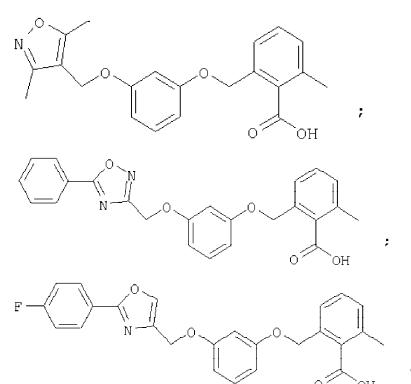
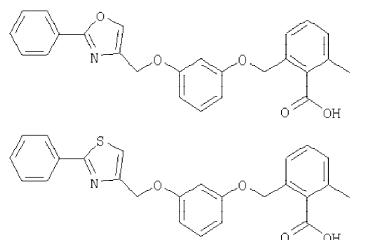
ДЖЕЙЙОСИ Заид (US),
МАКГИХАН Джерард М. (US),
КЕЛЛИ Майкл Ф. (US),
ЛАБОДИНЬЕР Ричард Ф. (US),
ЖАНГ Литао (US),
КОЛФИЛД Томас Дж. (US),
МИННИХ Анне (US),
БОБКО Марк (US),
МОРРИС Роберт (US),
ГРОНЕБЕРГ Роберт Д. (US),
МАКГАРРИ Дэниел Г. (US)

(73) Патентообладатель(и):

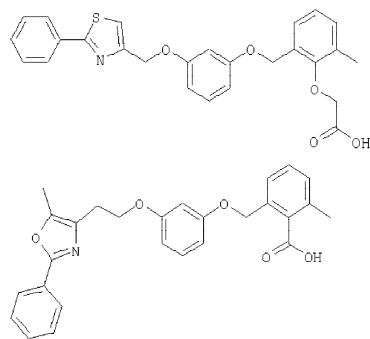
САНОФИ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ (DE)

RU 2 278 860 C2

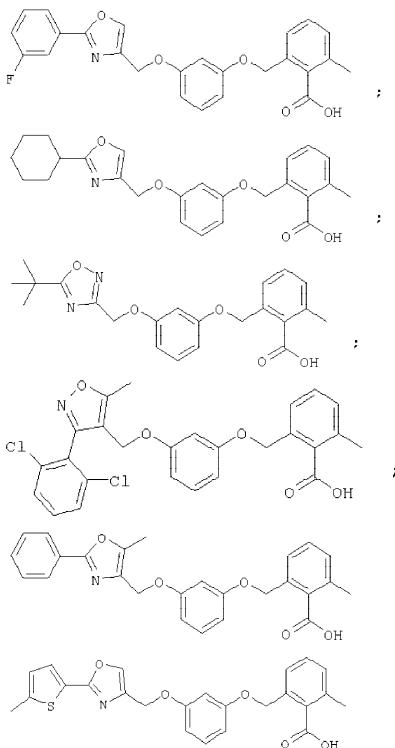
RU 2 278 860 C2

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИАРИЛ-СОДЕРЖАЩИХ КИСЛОТ В КАЧЕСТВЕ ЛИГАНДОВ РЕЦЕПТОРОВ
ППАР(57) Реферат:
Изобретение относится к новым соединениям

R U 2 2 7 8 8 6 0 C 2



K



фармацевтической композиции, обладающей ППАР-лиганд связывающей активностью, содержащей указанное соединение и фармацевтически приемлемый носитель, а также к способу лечения пациента, страдающего физиологическим нарушением, способным модулироваться соединением, обладающим ППАР-лиганд связывающей активностью, включающему введение пациенту фармацевтически эффективного количества указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли. 3 н. и 7 з.п. ф-лы, 2 табл.

R U 2 2 7 8 8 6 0 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

- (51) Int. Cl.
C07D 263/32 (2006.01)
C07D 277/24 (2006.01)
C07D 261/08 (2006.01)
C07D 271/06 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61K 31/559 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2001132081/04, 28.04.2000

(24) Effective date for property rights: 28.04.2000

(30) Priority:
28.04.1999 US 60/131,454

(43) Application published: 27.08.2003

(45) Date of publication: 27.06.2006 Bull. 18

(85) Commencement of national phase: 28.11.2001

(86) PCT application:
US 00/11490 (28.04.2000)(87) PCT publication:
WO 00/64876 (02.11.2000)

Mail address:
 129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
 OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
 Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):
 DZhEJJOSI Zaid (US),
 MAKGIKhAN Dzherard M. (US),
 KELLI Majki F. (US),
 LABODIN'ER Richard F. (US),
 ZhANG Litao (US),
 KOLFILD Tomas Dzh. (US),
 MINNIKh Anne (US),
 BOBKo Mark (US),
 MORRIS Robert (US),
 GRONEBERG Robert D. (US),
 MAKGARRI Dehniel G. (US)

(73) Proprietor(s):
 SANOFI-AVENTIS DOJChLAND GMBKh (DE)

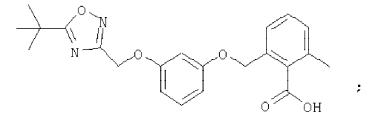
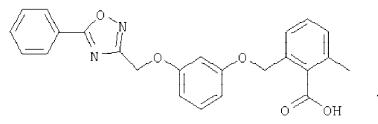
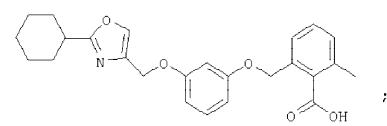
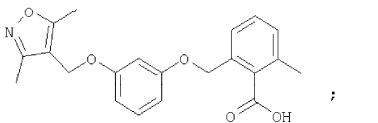
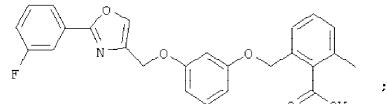
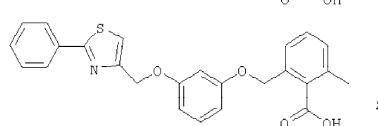
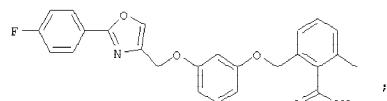
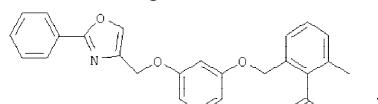
RU 2278860 C2

RU 2278860 C2

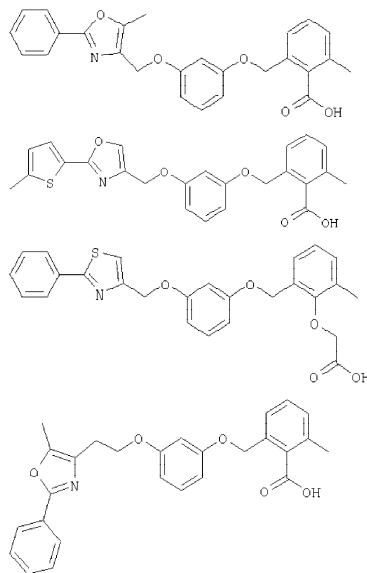
(54) DERIVATIVES OF TRIARYL-CONTAINING ACIDS AS OF PPAR RECEPTOR LIGANDS

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy.
 SUBSTANCE: invention relates to new compounds of the following formulae:



R U 2 2 7 8 8 6 0 C 2



and

, and to a

pharmaceutical composition possessing the PPAR-ligand binding activity and comprising the indicated compound, and a pharmaceutically acceptable vehicle. Also, invention relates to a method for treatment of patient suffering with physiological disorder that can be modulated with the compound possessing the PPAR-ligand binding activity. Method involves administration to the patient the pharmaceutically effective dose of indicated compound or its pharmaceutically acceptable salt.

EFFECT: valuable medicinal properties of compounds and pharmaceutical composition.

10 cl, 1 tbl, 104 ex

R U 2 2 7 8 8 6 0 C 2

Известный уровень техники

Данное изобретение относится к использованию производных триариловой кислоты и фармацевтических композиций на их основе в качестве лигандов рецепторов ППАР (PPAR). Лиганды рецептора ППАР по данному изобретению используют в качестве агонистов или антагонистов рецептора ППАР.

Область техники

Активированные пролифератором пероксисом рецепторы (ППАР) могут быть подразделены на три подтипа, а именно: ППАР α , ППАР δ и ППАР γ . Они кодируются различными генами (Motojima, Cell Structure and Function, 18: 267-277, 1993). Кроме того, существуют также 2 изоформы ППАР γ , ППАР γ_1 и γ_2 . Эти два белка различаются NН₂-концевой областью 30-аминокислот и являются результатом использования альтернативного промотора и сплайсинга различных мРНК (Vidal-Puig, Jimenez, Linan, Lowell, Hamann, Hu, Spiegelman, Flier, Moller, J. Clin. Invest., 97: 2553-2561, 1996).

Биологические процессы, модулируемые ППАР, представляют собой собой процессы, 15 модулируемые рецепторами или комбинациями рецепторов, которые чувствительны к описываемым здесь лигандам рецепторов ППАР. Эти процессы включают, например, транспорт липида в плазме и катаболизм жирных кислот, регуляцию чувствительности к инсулину и уровней глюкозы в крови, которые связаны с гипогликемией/гиперинсулинемией (являющихся следствием, например, аномального 20 функционирования панкреатических бета-клеток, инсулин секретирующих опухолей и/или аутоиммунной гипогликемии, обусловленных аутоантителами к инсулину, рецептору инсулина, или аутоантителами, которые являются стимулирующими для панкреатических бета-клеток), дифференцировку макрофагов, которая ведет к образованию 25 атеросклеротических бляшек, воспалительную реакцию, карциногенез, гиперплазию или дифференцировку адипоцитов.

Ожирение представляет собой собой чрезмерное накопление жировой ткани. Последняя работа в этой области указывает на то, что ППАР γ играет центральную роль в экспрессии и дифференцировке гена адипоцитов. Избыточная жировая ткань ассоциируется с развитием серьезных медицинских состояний, например, инсулин-независимый сахарный 30 диабет (ИНСД), гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гиперлипемия и некоторые злокачественные опухоли. Адипоцит может также воздействовать на гомеостаз глюкозы посредством продуцирования фактора α некроза опухолей (TNF α) и других молекул.

Инсулин-независимый сахарный диабет (ИНСД, NIDDM) или диабет Типа II 35 представляет собой собой особенно распространенную форму диабета, причем 90-95% пациентов, страдающих гипергликемией, подвержены этой форме заболевания. При ИНСД, вероятно, имеет место уменьшение массы панкреатических β -клеток, некоторые ясно выраженные нарушения в секреции инсулина или уменьшение чувствительности ткани к инсулину. Симптомы этой формы диабета включают утомление, частое мочеиспускание, жажду, расплывчатое зрение, частые инфекционные заболевания и медленное заживление 40 открытых ран на коже, диабетическое нервное нарушение и почечную болезнь.

Нарушение метabolизма инсулина (инсулинерезистентность) является одним из главных признаков инсулин-независимого сахарного диабета (ИНСД). Инсулинерезистентность характеризуется нарушением поглощения и утилизации глюкозы в 45 инсулин-чувствительных органах-мишениях, например, адипоцитах и скелетной мышце, и нарушением ингибирования выброса глюкозы печенью. Недостаток функционального инсулина и нехватка инсулина для подавления продуцирования глюкозы печенью приводит к гипергликемии при голодании. Панкреатические β -клетки компенсируют инсулинерезистентность путем повышения уровня секреции инсулина. Однако β -клетки 50 не способны поддерживать это высокое продуцирование инсулина, и, в конечном счете, секреция инсулина, индуцируемая глюкозой, падает, что приводит к ухудшению гомеостаза глюкозы и к последующему развитию явного диабета.

Гиперинсулинемия также связана с инсулинерезистентностью, гипертриглицеридемией и повышенной концентрацией в плазме липопротеинов низкой плотности. Взаимосвязь

инсулинерезистентности и гиперинсулинемии с этими нарушениями обмена веществ получила название "Синдром X" и связана с повышенным риском развития гипертензии и ишемической болезни сердца.

Известно, что метформин используют для лечения сахарного диабета у людей (Патент 5 США №3174901). Метформин действует, главным образом, снижая продуцирование глюкозы печенью. Троглитазон®, как известно, в основном, работает на повышение способности скелетной мышцы отвечать на инсулин и поглощать глюкозу. Известно, что для лечения аномалий, связанных с диабетом, можно использовать комбинированную терапию, включающую метформин и троглитазон (DDT 3: 79-88, 1998).

10 Активаторы ППАР γ , в частности Троглитазон®, как было установлено, преобразуют злокачественную ткань в нормальные клетки при липосаркоме, опухоли жира. (PNAS 96: 3951-3956, 1999). Кроме того, было подтверждено, что активаторы ППАР γ можно использовать для лечения рака молочной железы и рака толстой кишки (PNAS 95: 8806-8811, 1998, Nature Medicine 4: 1046-1052, 1998).

15 Кроме того, активаторы ППАР γ , например Троглитазон®, были применены для лечения синдрома поликистоза яичников (PCO). Этот синдром у женщин характеризуется хронической ановуляцией и гиперандрогинией. Женщины с этим синдромом часто имеют инсулинерезистентность и повышенный риск для развития инсулин-независимого сахарного диабета (Dunaif, Scott, Finegood, Quintana, Whitcomb, J. Clin. Endocrinol. Metab., 81: 3299, 1996).

20 Кроме того, активаторы ППАР γ , как было недавно обнаружено, повышают продуцирование прогестерона и ингибируют стероидогенез в гранулярных клеточных культурах и поэтому могут быть использованы для лечения климакса. (United States Patent 5814647 Urban et al. September 29, 1998; B. Lohrke et al. Journal of Endocrinology, 159, 429-39, 1998). Климакс определяют как синдром эндокринных, соматических и физиологических изменений, возникающих при завершении репродуктивного периода у женщины.

25 Пероксисомы представляют собой клеточные органеллы, которые играют роль в регулировании окислительно-восстановительного потенциала и окислительного стресса клеток, метаболизируя целый ряд субстратов, таких как пероксид водорода. Существует ряд нарушений, связанных с окислительным стрессом. Например, воспалительная реакция на повреждение ткани, патогенез эмфиземы, ассоциированное с ишемией повреждение органа (шок), индуцированное доксорубицином нарушение деятельности сердца, индуцированная лекарственным средством гепатотоксичность, атеросклероз, и вызванные гипероксией повреждения легких, каждое из них, связано с образованием 30 реакционноспособного кислорода и изменением восстановительной способности клетки. Поэтому, предполагается, что активаторы ППАР α , которые, помимо прочего, регулируют окислительно-восстановительный потенциал и окислительный стресс в клетках, могут быть эффективными для лечения этих нарушений (Poynter et al, J. Biol. Chem. 273, 32833-41, 1998).

35 Кроме того, было обнаружено, что агонисты ППАР α ингибируют транскрипцию, опосредованную NF κ B, модулируя тем самым процессы воспалительной реакции по пути индуцируемой синтазы оксида азота (NOS) и циклооксигеназы-2 (COX-2) (Pineda-Torra, I. T al, 1999, Curr. Opinion in Lipidology, 10, 151-9), и поэтому могут быть 40 использованы для терапевтического воздействия на широкий ряд воспалительных заболеваний и других патологий (Colville-Nash, et al., Journal of Immunology, 161, 978-84, 1998; Staels et al, Nature, 393, 790-3, 1998).

45 Пролифераторы пероксисом активируют ППАР, который в свою очередь, действует как фактор транскрипции и вызывает дифференцировку, рост клеток и пролиферацию пероксисом. Кроме того, полагают, что активаторы ППАР играют роль в гиперплазии и карциногенезе, а также в изменении ферментативной способности животных клеток, таких как клетки грызунов, но эти активаторы ППАР, по-видимому, обладают минимальными 50 отрицательными действиями в человеческих клетках (Green, Biochem. Pharm. 43(3): 393,

1992). Активация ППАР приводит к быстрому увеличению гамма-глутамилтранспептидазы и каталазы.

ППАР α активируется целым рядом средне- и длинноцепочечных жирных кислот и участвует в стимулировании β -окисления жирных кислот в тканях, таких как печень, сердце, скелетная мышца и бурая жировая ткань (Isseman and Green, supra; Beck et al., Proc. R. Soc. Lond. 247: 83-87, 1992; Gottlicher et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 4653-4657, 1992). Кроме того, фармакологические активаторы ППАР α , например фенофибрат, клофибрат, генфиброзил и безафибрат, участвуют в значительном снижении в плазме триглицеридов наряду с умеренным уменьшением НПЛ (LDL) холестерина, и их используют, в частности, для лечения гипертриглицеридемии, гиперлипемии и ожирения. Кроме того известно, что ППАР α участвует в процессах воспалительных заболеваний (Schoonjans, K., Current Opinion in Lipidology, 8, 159-66, 1997).

ППАР δ ядерного рецептора человека был клонирован из библиотеки кДНК клеток остеосаркомы человека и полностью описан A. Schmidt et al., Molecular Endocrinology, 6: 1634-1641 (1992), содержание которой использовано здесь в качестве ссылки. Следует иметь в виду, что ППАР δ в литературе также упоминают как ППАР β и как NUC1, и каждое из этих названий относится к одному и тому же рецептору. Например, в A. Schmidt et al., Molecular Endocrinology, 6: pp.1634-1641, 1992, рецептор называют NUC1.

ППАР δ обнаружен как в тканях эмбриона, так и во взрослых тканях. Сообщается, что этот рецептор участвует в регуляции экспрессии некоторых жир-специфических генов и играет роль в липогезе. (Amri, E. et al., J. Biol. Chem. 270, 2367-71, 1995).

Известно, что атеросклероз вызывается целым рядом факторов, например гипертензия, диабет, низкие уровни липопротеина высокой плотности (ВПЛ, HDL), и высокие уровни липопротеина низкой плотности (НПЛ, LDL). Помимо уменьшения риска посредством воздействий на концентрации липидов в плазме и другие факторы риска, агонисты ППАР α проявляют прямые атерозащитные действия (Frick, M.H., et al. 1997., Circulation 96: 2137-2143, de Faire, et al. 1997. Cardiovasc. Drugs Ther. 11 Suppl 1: 257-63:257-263).

Недавно было обнаружено, что агонисты являются полезными для повышения уровней ВПЛ (HDL) и поэтому могут использоваться для лечения атеросклеротических заболеваний (Leibowitz et al.; WO/9728149). Атеросклероз включает в себя сосудистые заболевания, коронарную болезнь сердца, цереброваскулярное заболевание и болезнь периферических сосудов. Коронарное заболевание сердца включает смерть от врожденного порока сердца, инфаркт миокарда и коронарную реваскуляризацию. Цереброваскулярное заболевание включает ишемический или геморрагический удар и преходящие нарушения мозгового кровообращения.

Подтипы ППАР γ участвуют в активации дифференцировки адипоцитов и не участвуют в стимуляции пролиферации пероксисом в печени. Активация ППАР γ причастна к дифференцировке адипоцитов через активацию экспрессии адипоцит-специфических генов (Lehmann, Moore, Smith-Oliver, Wilkison, Willson, Kliewer, J. Biol. Chem., 270: 12953-12956, 1995). ДНК последовательности для рецепторов ППАР γ описаны Elbrecht et al., BBRC 224: 431-437 (1996). Хотя пролифераторы пероксисом, включая фибраты и жирные кислоты, активируют транскрипционную активность ППАР-ов, только производные простагландинов J₂, такие как арахидоновая кислота метаболит 15-дезокси-дельта¹², 14-простагландин J₂ (15d-PGJ₂), были идентифицированы как природные лиганды, специфичные для подтипа ППАР γ , который также связывает тиазолидиндионы. Этот простагландин активирует ППАР γ -зависимый адипогенез, а ППАР α активирует только при высоких концентрациях (Forman, Tontonoz, Chen; Brun, Spiegelman, Evans, Cell, 83: 803-812, 1995; Kliewer, Lenhard, Wilson, Patel, Morris, Lehman, Cell, 83: 813-819, 1995). Это является доказательством того, что подтипы семейства ППАР отличаются друг от друга своей фармакологической реакцией на лиганды.

Было высказано предположение, что соединения, активирующие как ППАР α , так и

ППАР γ , должны быть сильнодействующими гипотриглицеридемическими лекарственными средствами, которые могли бы быть использованы для лечения дислипидемии, связанной с атеросклерозом, инсулин-независимым сахарным диабетом, Синдромом X (Staels, B. et al., Curr. Pharm. Des., 3 (1), 1-14 (1997)) и наследственной комбинированной

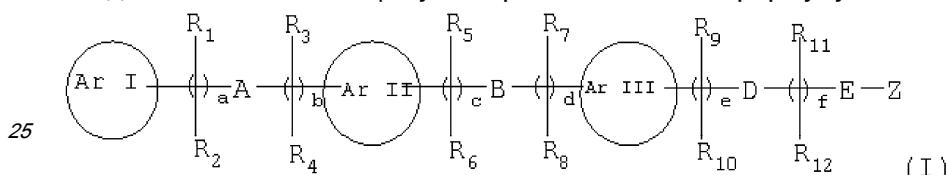
- 5 гиперлипидемией (FCH). Синдром X представляет собой синдром, характеризуемый инсулинерезистентным состоянием, генерирующим гиперинсулинемию, дислипидемию и нарушение толерантности к глюкозе, который может прогрессировать в инсулин-независимый сахарный диабет (диабет Типа II), характеризуемый гипергликемией. FCH характеризуется гиперхолеринемией и гипертриглицеридемией в пределах одного и того
- 10 же пациента и семейства.

Настоящее изобретение относится к группе соединений, которые могут использоваться для модуляции рецепторов ППАР, а также к ряду других фармацевтических применений, связанных с ними.

Сущность изобретения

- 15 Данное изобретение относится к новым ароматическим соединениям и фармацевтическим композициям, полученным на их основе, которые являются лигандами рецепторов ППАР и которые могут использоваться в качестве агонистов или антагонистов рецепторов ППАР. Кроме того, изобретение включает раскрытие новых применений для ранее известных соединений.

- 20 Соединения для использования в соответствии с изобретением, включая новые соединения по настоящему изобретению, имеют формулу I

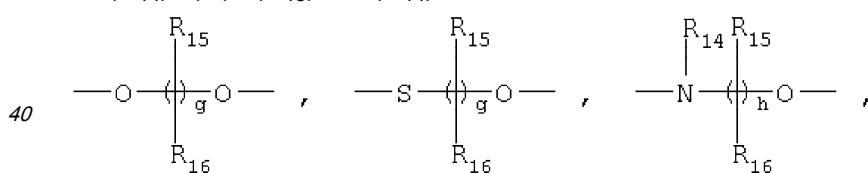


где:

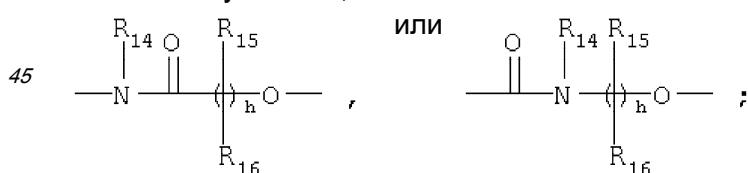
- 25  ,  и  представляют собой, независимо, арил, конденсированный

30 арилциклоалкенил, конденсированный арилциклоалкил, конденсированный арилгетероцикленил, конденсированный арилгетероциклил, гетероарил, конденсированный гетероарилциклоалкенил, конденсированный гетероарилциклоалкил, конденсированный гетероарилгетероцикленил или конденсированный гетероарилгетероциклил;

- 35 А представляет собой $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR_{13}-$, $-C(O)-$, $-N(R_{14})C(O)-$, $-C(O)N(R_{15})-$, $-N(R_{14})C(O)N(R_{15})-$, $-C(R_{14})=N-$,



химическую связь,



- 45 В представляет собой $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR_{17}-$, химическую связь, этинилен, $-C(O)-$, $-N(R_{18})C(O)-$ или $-C(O)NR_{18}-$;

Д представляет собой $-O-$, $-S-$, $-NR_{19}-$, химическую связь, этинилен, $-C(O)-$, $-N(R_{20})C(O)-$ или $-C(O)N(R_{20})-$;

Е представляет собой химическую связь или этиленовую группу;
а равно 0-4;

- 5 b равно 0-4;
 c равно 0-4;
 d равно 0-5;
 e равно 0-4;
 f равно 0-6;
 g равно 1-4;
 h равно 1-4;
- 10 R₁, R₃, R₅, R₇, R₉ и R₁₁ представляют собой независимо водород, галоген, алкил, карбоксил, алcoxикарбонил или аралкил;
- 15 R₂, R₄, R₆, R₈, R₁₀ и R₁₂ представляют собой независимо -(CH₂)_q-X;
 q равно 0-3;
 X представляет собой водород, галоген, алкил, алкенил, циклоалкил, гетероциклик, арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил, гидрокси, алcoxи, аралcoxи, гетероаралcoxи, карбоксил, алcoxикарбонил, тетразолил, ацил, ацилHNSO₂⁻, -SR₂₃, Y¹Y²N- или
 Y³Y⁴NCO-;
- 20 Y¹ и Y² представляют собой независимо водород, алкил, арил, аралкил или гетероаралкил, или один из Y¹ and Y² представляет собой водород или алкил, а другой из Y¹ and Y² представляет собой ацил или или ароил;
- 25 Y³ и Y⁴ представляют собой независимо водород, алкил, арил, аралкил или гетероаралкил;
 Z представляет собой R₂₁O₂C-, R₂₁OC-, циклоимид, -CN, R₂₁O₂SHNCO-, R₂₁O₂SHN-, (R₂₁)₂NCO-, R₂₁O-2,4-тиазолидинионил или тетразолил и
 R₁₉ и R₂₁ представляют собой независимо водород, алкил, арил, циклоалкил или аралкил;
- 30 R₁₃, R₁₇, R₁₉ и R₂₃ представляют собой независимо R₂₂OC-, R₂₂NHOOC-, водород, алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклик, гетероаралкил или аралкил;
 R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₈ и R₂₀ представляют собой независимо водород, алкил, аралкил, карбонил или алcoxикарбонил;
 или R₁₄ и R₁₅, взятые вместе с атомами углерода и азота, посредством которых они связаны, образуют 5- или 6-членную азагетероциклик группу; или
 когда a равно 2-4, тогда соседние радикалы R₁, взятые вместе с атомами углерода, с которыми радикалы R₁ связаны, образуют этиленовую группу; или
 когда b равно 2-4, тогда соседние радикалы R₃, взятые вместе с атомами углерода, с которыми радикалы R₃ связаны, образуют этиленовую группу; или
 когда c равно 2-4, тогда соседние радикалы R₅, взятые вместе с атомами углерода, с которыми радикалы R₅ связаны, образуют этиленовую группу; или
 когда d равно 2-5, тогда соседние радикалы R₇, взятые вместе с атомами углерода, с которыми радикалы R₇ связаны, образуют этиленовую группу; или
 когда e равно 2-4, тогда соседние радикалы R₉, взятые вместе с атомами углерода, с которыми радикалы R₉ связаны, образуют этиленовую группу; или
 когда f равно 2-6, тогда соседние радикалы R₁₁, взятые вместе с атомами углерода, с которыми радикалы связаны R₁₁, образуют этиленовую группу; или
 R₂₂ представляет собой водород, алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклик, гетероаралкил или аралкил; или фармацевтически приемлемая соль их, N-оксид их, гидрат их или сольват их.
- 45 Подробное описание изобретения
 Следует учесть, что используемые выше и далее в описании следующие термины имеют следующие значения:
- 50 Определения
 В настоящем описании предполагается, что термин "соединения для использования в соответствии с изобретением" и эквивалентные выражения охватывает соединения общей формулы (I), как описано выше, и это выражение включает пролекарства, фармацевтически приемлемые соли и соль ваты, например гидраты, где контекст так

допускает. Аналогично, относительно промежуточных соединений, независимо от того, заявляются они или нет, предполагается, что это выражение охватывает их соли и сольваты, где контекст так допускает. Ради ясности, в тексте иногда указываются конкретные случаи, когда контекст так допускает, однако эти случаи являются чисто иллюстративными и, подразумевается, что это не исключает других случаев, если контекст так допускает.

- 5 "Пролекарство" означает соединение, которое может быть преобразовано *in vivo* метаболическим способом (например, гидролизом) в соединение формулы (I), включая N-оксиды его. Например сложный эфир соединения формулы (I), содержащий 10 гидроксигруппу, может быть преобразован гидролизом *in vivo* в исходную молекулу. Альтернативно, сложный эфир соединения формулы (I), содержащий карбоксигруппу, может быть преобразован гидролизом *in vivo* в исходную молекулу.

15 Термин "пациент" включает как человека, так и другое млекопитающее.

Термин "химическая связь" означает прямую одинарную связь между атомами.

- 15 "Ацил" означает H-CO- или алкил-CO- группу, где алкильная группа является такой, как здесь описано. Предпочтительные ацилы содержат низший алкил. Иллюстративные ацильные группы включают формил, ацетил, пропаноил, 2-метилпропаноил, бутаноил и пальмитоил.

- 20 "Алкенил" означает алифатическую углеводородную группу, содержащую углерод-углеродную двойную связь, и который может иметь прямую или разветвленную цепь, имеющую от около 2 до около 15 углеродных атомов в цепи. Предпочтительные алкенильные группы имеют от 2 до около 12 углеродных атомов в цепи и более предпочтительно от около 2 до около 4 углеродных атомов в цепи. Термин "разветвленный" означает, что одна или несколько низших алкильных групп, таких как 25 метил, этил или пропил, присоединены к линейной алкенильной цепи. "Низший алкенил" подразумевает от около 2 до около 4 углеродных атомов в цепи, который может быть прямым или разветвленным. Алкенильная группа необязательно замещена одной или несколькими галогенными группами. Иллюстративные алкенильные группы включают этенил, пропенил, н-бутенил, изобутенил, 3-метилбут-2-енил, н-пентенил, гептенил, 30 октенил и деценил.

30 "Алcoxси" означает алкил-O- группу, где алкильная группа является такой, как здесь описано. Иллюстративные алcoxси группы включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси и гептокси.

- 35 "Алcoxикарбонил" означает алкил-O-CO- группу, где алкильная группа является такой, как здесь описано. Иллюстративные алcoxикарбонильные группы включают метоксикарбонил, этоксикарбонил или т-бutoксикарбонил.

- 40 "Алкил" означает алифатическую углеводородную группу, которая может иметь прямую или разветвленную цепь, имеющую от около 1 до около 20 углеродных атомов в цепи. Предпочтительные алкильные группы имеют от 1 до около 13 углеродных атомов в цепи.
- 45 Термин разветвленный означает, что одна или несколько низших алкильных групп, таких как метил, этил или пропил, связаны с линейной алкильной цепью. "Низший алкил" означает, что в цепи имеется от около 1 до около 4 углеродных атомов, и эта цепь может быть прямой или разветвленной. Алкил необязательно замещен одним или несколькими "заместителями алкильной группы", которые могут быть одинаковыми или отличными и включают галоген, карбокси, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклик, гетероцикленил, арил, алcoxси, алcoxикарбонил, арапалcoxикарбонил, гетероаралcoxикарбонил, Y^1Y^2NCO , где Y^1 и Y^2 представляют собой независимо водород, алкил, арил, арапалкил или гетероаралкил, или Y^1 и Y^2 , взятые вместе с атомом азота, к которому Y^1 и Y^2 прикреплены, образуют гетероциклик. Иллюстративные алкильные группы включают метил, трифторметил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, т-бутил, н-пентил и 3-пентил. Предпочтительно, заместитель алкильной группы выбран из ацила, галогена, карбокси, карбоксиметила, метоксикарбонилэтата, бензилоксикарбонилметила и пиридилметилоксикарбонилметила и алcoxикарбонила.

"Алкилсульфинил" означает алкил-SO- группу, где алкильная группа такая, как определена выше. Предпочтительными являются группы, где алкильная группа представляет собой низший алкил.

"Алкилсульфонил" означает алкил-SO₂- группу, где алкильная группа такая, как определена выше. Предпочтительными являются группы, где алкильная группа представляет собой низший алкил.

"Алкилтио" означает алкил-S- группу, где алкильная группа такая, как определена выше. Иллюстративные алкилтио группы включают метилтио, этилтио, изопропилтио и гептилтио.

10 "Аралококси" означает аралкил-O- группу, где аралкильная группа является такой, как здесь определено. Иллюстративные аралококси группы включают бензилокси и 1- и 2-нафталин-метокси.

15 "Аралоксикарбонил" означает аралкил-O-CO- группу, где аралкильная группа является такой, как определено здесь. Типичной аралкокеялкокеикарбонильной группой является бензилоксикарбонил.

"Аралкил" означает арил-алкил- группу, где арильные и алкильные группы являются такими, как определено здесь. Предпочтительные аралкилы содержат низшую алкильную часть. Иллюстративные аралкильные группы включают бензил, 2-фенэтил и нафталинметил.

20 "Аралкилсульфонил" означает аралкил-SO₂- группу, где аралкильная группа такая, как определено здесь.

"Аралкилсульфинил" означает аралкил-SO- группу, где аралкильная группа такая, как определено здесь.

25 "Аралкилтио" означает аралкил-S- группу, где аралкильная группа такая, как определено здесь. Типичной аралкилтио группой является бензилтио.

"Ароил" означает арил-CO- группу, где арильная группа такая, как определено здесь. Иллюстративные ароильные группы включают бензоил и 1- и 2-нафтоил.

30 "Арил" означает ароматическуюmonoциклическую или полициклическую кольцевую систему с приблизительно 6 до приблизительно 14 углеродными атомами, предпочтительно с приблизительно 6 до приблизительно 10 углеродными атомами.

Арил необязательно замещен одним или несколькими "заместителями кольцевой системы", которые могут быть одинаковыми или отличными и являются такими, как определено здесь. Иллюстративные арильные группы включают фенил, нафтитил, замещенный фенил и замещенный нафтитил.

35 "Арилдиазо" означает арил-диазо- группу, где арильная и диазо-группы являются такими, как определено здесь.

"Конденсированный арилциклоалкенил" означает конденсированный арил и циклоалкенил, как определено здесь. Предпочтительными конденсированными арилциклоалкенилами являются такие, где арил его представляет собой фенил и циклоалкенил состоит из приблизительно 5 до приблизительно 6 атомов кольца. Конденсированная арилциклоалкенильная группа может быть связана с остатком соединения посредством любого атома из конденсированной системы, способного к такому связыванию. Конденсированный арилциклоалкенил может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями кольцевой системы, где "заместитель кольцевой системы" такой, как здесь определено. Иллюстративные конденсированные арилциклоалкенильные группы включают 1,2-дигидранафтиленил; инденил; 1,4-нафтохинонил и т.п.

50 "Конденсированный арилциклоалкил" означает конденсированный арил и циклоалкил, определенные здесь. Предпочтительными арилциклоалкилами являются такие, где арил их представляет собой фенил и циклоалкил состоит из приблизительно 5 до приблизительно 6 кольцевых атомов. Конденсированная арилциклоалкильная группа может быть связана с остатком соединения через любой атом конденсированной системы, способный к образованию такой связи. Конденсированный арилциклоалкил может быть необязательно

замещен одним или несколькими заместителями кольцевой системы, где "заместитель кольцевой системы" такой, как здесь определено. Иллюстративные конденсированные арилциклоалкильные и замещенные конденсированные арилциклоалкильные группы включают 1,2,3,4-тетрагидранафтил; 1,4-диметил-2,3-дигидранафтил; 2,3-дигидро-1,4-нафтохинонил, α -тетралонил, β -тетралонил и т.п.

- 5 "Конденсированный арилгетероцикленил" означает конденсированный арил и гетероцикленил, где арильные и гетероциклические группы такие, как здесь определено. Предпочтительными конденсированными арилгетероциклическими группами являются такие, где арил их представляет собой фенил и гетероцикленил состоит из
- 10 приблизительно 5 до приблизительно 6 кольцевых атомов. Конденсированная арилгетероциклическая группа может быть связана с остатком соединения через любой атом конденсированной системы, способный к образованию такой связи. Обозначение аза, окса или тиа в виде префикса перед гетероциклической частью конденсированного арилгетероцикленила означает, что атом азота, кислорода или серы, соответственно,
- 15 присутствует в качестве атома кольца. Конденсированный арилгетероцикленил может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями кольцевой системы, где "заместитель кольцевой системы" такой, как определено здесь. Атом азота конденсированного арилгетероцикленила может быть атомом основного азота. Кроме того, атом азота или серы гетероциклической части конденсированного арилгетероцикленила
- 20 необязательно окислен до соответствующего N-оксида, S-оксида или S,S-диоксида. Иллюстративные конденсированные арилгетероциклические и замещенные конденсированные арилгетероциклические группы включают 3Н-индолинил, 2(1Н)хинолинонил, 4-оксо-1,4-дигидрохинолинил, 2Н-1-оксоизохинолинил, 1,2-дигидрохинолинил, (2Н)хинолинил N-оксид, 3,4-дигидрохинолинил, 1,2-
- 25 дигидроизохинолинил, 3,4-дигидроизохинолинил, хромонил, 3,4-дигидроизохиноксалинил, 4-(3Н)хиназолинонил, 4Н-хромен-2ил и т.п. Предпочтительно, 2(1Н)хинолинонил, 1,2-дигидрохинолинил, (2Н)хинолинил N-оксид или 4-(3Н)хиназолинонил.
- "Конденсированный арилгетероциклил" означает конденсированный арил и гетероциклил, где арильные и гетероциклические группы такие, как определено здесь.
- 30 Предпочтительными конденсированными арилгетероциклилами являются такие, где арил их представляет собой фенил и гетероциклил состоит из приблизительно 5 до приблизительно 6 кольцевых атомов. Конденсированный арилгетероциклил может быть связан с остатком соединения через какой-либо атом конденсированной системы, способный к образованию такой связи. Обозначение аза, окса или тиа в виде префикса
- 35 перед гетероциклической частью конденсированного арилгетероциклила означает, что атом азота, кислорода или серы, соответственно, присутствует в качестве атома кольца. Конденсированная арилгетероциклическая группа может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями кольцевой системы, где "заместитель кольцевой системы" такой, как определено здесь. Атом азота конденсированного арилгетероциклила
- 40 может быть атомом основного азота. Кроме того, атом азота или серы гетероциклической части конденсированного арилгетероциклила необязательно является окисленным до соответствующего N-оксида, S-оксида или S,S-диоксида. Иллюстративные конденсированные арилгетероциклические и замещенные конденсированные арилгетероциклические группы включают индолинил, о-бензульфимидил, 4-хроманонил, 45 оксиндол, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1Н-2,3-дигидроизоиндол-2-ил, 2,3-дигидробенз[f]изоиндол-2-ил, 1,2,3,4-тетрагидробенз[g]изохинолин-2-ил, хроманил, изохроманонил, 2,3-дигидрохромонил, 1,4-бензодиоксан, 1,2,3,4-тетрагидро-хиноксалинил и т.п. Предпочтительно, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил и 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил.
- 50 "Арилокси" означает арил-O-группу, где арильная группа такая, как определено здесь. Иллюстративные группы включают фенокси и 2-нафтилокси.
- "Арилоксикарбонил" означает арил-O-CO-группу, где арильная группа такая, как определено здесь. Иллюстративные арилоксикарбонильные группы включают

феноксикарбонил и нафтоксикарбонил.

"Арилсульфонил" означает арил-SO₂- группу, где арильная группа такая, как определено здесь.

"Арилсульфинил" означает арил-SO- группу, где арильная группа такая, как определено здесь.

"Арилтио" означает арил-S- группу, где арильная группа такая, как определено здесь.

Иллюстративные арилтио группы включают фенилтио и нафтилтио.

"Карбамоил" представляет собой NH₂-CO- группу.

"Карбокси" означает HO(O)C-(карбоновая кислота) группу.

Предполагается, что "соединения изобретения" и эквивалентные выражения, охватывающие описанные ранее соединения общей формулы (I), это выражение включает пролекарства, фармацевтически приемлемые соли и сольваты, например гидраты, если контекст так допускает. Ради ясности, в тексте иногда указываются конкретные случаи, когда контекст так допускает, однако эти случаи являются чисто иллюстративными и, подразумевается, что это не исключает других случаев, если контекст так допускает.

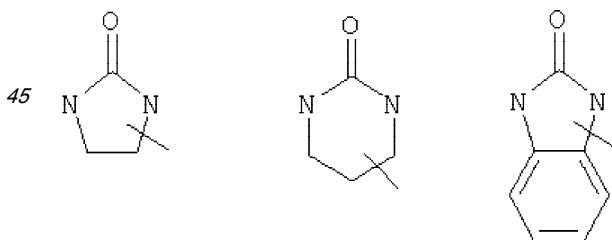
"Циклоалкокси" означает циклоалкил-O- группу, где циклоалкильная группа такая, как определено здесь. Иллюстративные циклоалкокси группы включают циклопентилокси и циклогексилокси.

"Циклоалкенил" означает неароматическую моно- или полициклическую кольцевую систему из приблизительно 3 до приблизительно 10 углеродных атомов, предпочтительно из приблизительно 5 до приблизительно 10 углеродных атомов, и которая содержит, по крайней мере, одну углерод-углеродную двойную связь. Предпочтительные размеры (типы) колец, входящие в кольцевую систему, включают приблизительно 5 до приблизительно 6 атомов кольца. Циклоалкенил необязательно замещен одним или несколькими "заместителями кольцевой системы", которые могут быть одинаковыми или отличными и являются такими, как определено здесь. Иллюстративные моноциклические циклоалкенилы включают циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и т.п. Типичным полициклическим циклоалкенилом является норборниленил.

"Циклоалкил" означает неароматическую моно- или полициклическую кольцевую систему из приблизительно 3 до приблизительно 10 углеродных атомов, предпочтительно из приблизительно 5 до приблизительно 10 углеродных атомов. Предпочтительные размеры (типы) колец, входящие в кольцевую систему, включают приблизительно 5 до приблизительно 6 атомов кольца. Циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими "заместителями кольцевой системы", которые могут быть одинаковыми или отличными, и являются такими, как определено здесь. Иллюстративные моноциклические циклоалкилы включают циклопентил, циклогексил, циклогептил и т.п. Иллюстративные полициклические циклоалкилы включают 1-декалин, норборнил, адамант-(1- или 2-)ил и т.п.

"Циклоалкилен" означает бивалентную, насыщенную карбоциклик группу, имеющую приблизительно 3 до приблизительно 6 углеродных атомов. Предпочтительные циклоалкиленовые группы включают 1,1-, 1,2-, 1,3- и 1,4-цис- или транс-циклогексилен; и 1,1-, 1,2- и 1,3-цикlopентилен.

"Циклоимид" означает соединение формул



50 Циклоимидная часть может быть связана с материнской (исходной) молекулой посредством либо атома углерода, либо атома азота карбамоильной части. Типичной имидной группой является N-фталимид.

"Диазо" означает бивалентный радикал -N=N-.

"Галоген" означает фтор, хлор, бром или иод. Предпочтительными являются фтор, хлор и бром, более предпочтительно фтор и хлор.

"Гетероаралкил" означает гетероарил-алкил- группу, где гетероарильные и алкильные

5 группы являются такими, как определено здесь. Предпочтительные гетероаралкилы содержат низшую алкильную часть. Иллюстративные гетероаралкильные группы включают тиенилметил, пиридилметил, имидазолилметил и пиразинилметил.

"Гетероаралкилтио" означает гетероаралкил-S- группу, где гетероаралкильная группа такая, как определено здесь. Типичной гетероаралкилтио группой является 3-пиридин-пропантиол.

10 "Гетероаралкокси" означает гетероаралкил-O- группу, где гетероаралкильная группа является такой, как определено здесь. Типичной гетероаралкокси группой является 4-пиридилметилокси.

"Гетероароил" означает гетероарил-CO- группу, где гетероарильная группа такая, как определено здесь. Иллюстративные гетероарильные группы включают тиофеноил,

15 никотиноил, пиррол-2-илкарбонил и 1- и 2-нафтоил и пиридиноил.

"Гетероарилдиазо" означает гетероарил-диазо- группу, где гетероарильные и диазо группы такие, как определено здесь.

"Гетероарил" означает ароматическую моноциклическую или полициклическую кольцевую систему из приблизительно 5 до приблизительно 14 углеродных атомов,

20 предпочтительно приблизительно 5 до приблизительно 10 углеродных атомов, в которой, по крайней мере, один из углеродных атомов в кольцевой системе заменен гетероатомом, т.е. другой, чем углерод, например азот, кислород или сера. Предпочтительные размеры (типы) колец, входящие в кольцевую систему, включают приблизительно 5 до приблизительно 6 атомов кольца. Гетероарильное кольцо необязательно замещено одним

25 или несколькими "заместителями кольцевой системы", которые могут быть одинаковыми или отличными, и являются такими, как здесь определено. Обозначение аза, окса или тиа в виде префикса перед гетероарилом означает, что атом азота, кислорода или серы присутствует, соответственно, в качестве кольцевого атома. Атом азота гетероарила может быть атомом основного азота и, кроме того, может быть необязательно окислен до

30 соответствующего N-оксида. Иллюстративные гетероарильные и замещенные гетероарильные группы включают пиразинил, тиенил, изотиазолил, оксазолил, пиразолил, циннолинил, птеридинил, бензофурил, фуразанил, пирролил, 1,2,4-оксадиазолил, бензоксазол, 1,2,4-тиадиазолил, пиридазинил, индазолил, хиноксалинил, фталазинил, имидазо[1,2-а]пиридин, имидазо[2,1-б]тиазолил, бензофуразанил, азаиндолил,

35 бензимидазолил,ベンゼンтиенил, тиенопиридил, тиенопиримидил, пирролопиридил, имидазопиридил, нафтиридинил, бензоазаиндол, 1,2,4-триазинил, бензотиазолил, фурил, имидазолил, индолил, изоиндолил, индолизинил, изоксазолил, изохинолинил, изотиазолил, оксадиазолил, пиразинил, пиридазинил, пиразолил, пиридил, пирамидинил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 1,3,4-тиадиазолил, тиазолил, тиенил и триазолил.

40 Предпочтительные гетероарильные и замещенные гетероарильные группы включают хинолинил, индазолил, индолил, хиназолинил, пиридил, пирамидинил, фурил, бензотиазолил, бензоксазол, бензофурил, хиноксалинил, бензимидазолил, 1,2,4-оксадиазолил, бензтиенил и изохинолинил.

"Конденсированный гетероарилциклоалкенил" означает конденсированные гетероарил и 45 циклоалкенил, где гетероарильные и циклоалкенильные группы такие, как определено здесь. Предпочтительными конденсированными гетероарилциклоалкенилами являются такие, где гетероарил их представляет собой фенил и циклоалкенил состоит из

приблизительно 5 до приблизительно 6 кольцевых атомов. Конденсированный гетероарилциклоалкенил может быть связан с остатком соединения через любой атом

50 конденсированной системы, способный к образованию такой связи. Обозначение аза, окса или тиа в виде префикса перед гетероарильной частью конденсированного гетероарилциклоалкенила означает, что атом азота, кислорода или серы присутствует, соответственно, в качестве кольцевого атома. Конденсированный гетероарилциклоалкенил

может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями кольцевой системы, где "заместитель кольцевой системы" такой, как здесь определено. Атом азота конденсированного гетероарилциклоалкенила может быть атомом основного азота. Кроме того, атом азота гетероарильной части конденсированного гетероарилциклоалкенила

- 5 может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида. Иллюстративные конденсированные гетероарилциклоалкенильные группы включают 5,6-дигидро-хинолил; 5,6-дигидроизохинолил; 5,6-дигидрохиноксалинил; 5,6-дигидрохиназолинил; 4, 5-дигидро-1Н-бензимидазолил; 4,5-дигидробензоксазолил; 1,4-нафтохинолил и т.п.

"Конденсированный гетероарилциклоалкил" означает конденсированные гетероарил и

- 10 циклоалкил, где гетероарильные и циклоалкильные группы являются такими, как здесь определено. Предпочтительными конденсированными гетероарилциклоалкилами являются такие, где гетероарил их состоит из приблизительно 5 до приблизительно 6 кольцевых атомов, а циклоалкил состоит из приблизительно 5 до приблизительно 6 кольцевых атомов. Конденсированный гетероарилциклоалкил может быть связан с остатком 15 соединения через любой атом конденсированной системы, который способен к образованию такой связи. Обозначение аза, окса или тиа в виде префикса перед гетероарильной частью конденсированного гетероарилциклоалкила означает, что атом азота, кислорода или серы присутствует, соответственно, в качестве кольцевого атома. Конденсированный гетероарилциклоалкил может быть необязательно замещен одним или 20 несколькими заместителями кольцевой системы, где "заместитель кольцевой системы" такой, как здесь определено. Атом азота конденсированного гетероарилциклоалкила может быть атомом основного азота. Кроме того, атом азота гетероарильной части конденсированного гетероарилциклоалкила может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида. Иллюстративные конденсированные гетероарилциклоалкилы 25 включают 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил; 5,6,7,8-тетрагидроизохинолил; 5,6,7,8-тетрагидрохиноксалинил; 5,6,7,8-тетрагидрохиназолил; 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-бензимидазолил; 4,5,6,7-тетрагидробензоксазолил; 1Н-4-окса-1,5-диазанафталин-2-онил; 1,3-дигидроимидизол-[4,5]-пиридин-2-онил; 2,3-дигидро-1,4-динафтохинонил и т.п., предпочтительно, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил или 5,6,7,8-тетрагидроизохинолил.

- 30 "Конденсированный гетероарилгетероцикленил" означает конденсированные гетероарил и гетероцикленил, где гетероарильные и гетероцикленильные группы такие, как определено здесь. Предпочтительными конденсированными гетероарилгетероцикленилами являются такие, где гетероарил их состоит из приблизительно 5 до приблизительно 6 кольцевых атомов и гетероцикленил состоит из 35 приблизительно 5 до приблизительно 6 кольцевых атомов. Конденсированный гетероарилгетероцикленил может быть связан с остатком соединения через любой атом конденсированной системы, способный к образованию такой связи. Обозначение аза, окса или тиа в виде префикса перед гетероарильной или гетероцикленильной частью конденсированного гетероарилгетероцикленила означает, что атом азота, кислорода или 40 серы присутствует, соответственно, в качестве кольцевого атома. Конденсированный гетероарилгетероцикленил может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями кольцевой системы, где "заместитель кольцевой системы" такой, как здесь определено. Атом азота конденсированного гетероарилгетероцикленила может быть атомом основного азота. Кроме того, атом азота или серы гетероарильной или 45 гетероцикленильной части конденсированного гетероарилгетероцикленила может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида, S-оксида или S,S-диоксида. Иллюстративные конденсированные гетероарилгетероцикленильные группы включают 7,8-дигидро[1,7]нафтиридинил; 1,2-дигидро[2,7]нафтиридинил; 6,7-дигидро-3Н-имидаzo[4,5-с]пиридил; 1,2-дигидро-1,5-нафтиридинил; 1,2-дигидро-1,6-нафтиридинил; 1,2-дигидро-1,7-50 нафтиридинил; 1,2-дигидро-1, 8-нафтиридинил; 1,2-дигидро-2,6-нафтиридинил и т.п.

"Конденсированный гетероарилгетероциклил" означает конденсированные гетероарил и гетероциклил, где гетероарильные и гетероциклил группы являются такими, как здесь определено. Предпочтительными конденсированными гетероарилгетероциклилами

являются такие, где гетероарил их состоит из приблизительно 5 до приблизительно 6 кольцевых атомов и гетероциклик их состоит из приблизительно 5 до приблизительно 6 кольцевых атомов. Конденсированный гетероарилгетероциклик может быть связан с остатком соединения через любой атом конденсированной системы, который способен к образованию такой связи. Обозначение аза, окса или тиа в виде префикса перед гетероарильной или гетероциклической частью конденсированного гетероарилгетероциклила означает, что атом азота, кислорода или серы присутствует, соответственно, в качестве кольцевого атома. Конденсированный гетероарилгетероциклик может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями кольцевой системы, где "заместитель кольцевой системы" такой, как здесь определено. Атом азота конденсированного гетероарилгетероциклила может быть атомом основного азота.

Кроме того, атом азота или серы гетероарильной или гетероциклической части конденсированного гетероарилгетероциклила может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида, S-оксида или S,S-оксида. Иллюстративные конденсированные гетероарилгетероциклические группы включают 2,3-дигидро-1Н-пиррол[3,4-b]хинолин-2-ил; 1,2,3,4-тетра-гидробенз[b][1,7]нафтиридин-2-ил; 1,2,3,4-тетрагидробенз-[b][1,6]нафтиридин-2-ил; 1,2,3,4-тетрагидро-9Н-пиридо[3,4-b]индол-2-ил; 1,2,3,4-тетрагидро-9Н-пиридо[4,3-b]индол-2-ил, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-b]индол-2-ил; 1Н-2,3,4,5-тетрагидроазепино[3,4-b]индол-2-ил; 1Н-2,3,4,5-тетрагидро-азепино[4,3-b]индол-3-ил; 1Н-2,3,4,5-тетрагидроазепино[4,5-b]индол-2-ил, 5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридинил; 1,2,3,4-тетрагидро[2,7]нафтиридил; 2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридил; 2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридил; 3,4-дигидро-2Н-1-окса[4,6]диазанафтапенил; 4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-c]пиридил; 6,7-дигидро[5,8]диазанафтапенил; 1,2,3,4-тетрагидро[1,5]нафтиридинил; 1,2,3,4-тетрагидро-[1,6]нафтиридинил; 1,2,3,4-тетрагидро[1,7]нафтиридинил; 1,2,3,4-тетрагидро[1,8]нафтиридинил; 1,2,3,4-тетрагидро-[2,6]нафтиридинил и т.п.

"Гетероарилсульфонил" означает гетероарил-SO₂- группу, где гетероарильная группа такая, как определено здесь. Типичной гетероарилсульфонильной группой является 3-пиридинпропансульфонил.

"Гетероарилсульфинил" означает гетероарил-SO- группу, гетероарильная группа такая, как определено здесь.

"Гетероарилтио" означает гетероарил-S- группу, где гетероарильная группа такая, как определено здесь. Иллюстративные гетероарилтио группы включают пиридилтио и хинолинилтио.

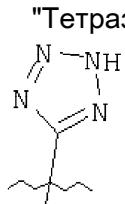
"Гетероцикленил" означает неароматическую моноциклическую или полициклическую углеводородную кольцевую систему из приблизительно 3 до приблизительно 10 углеродных атомов, предпочтительно из приблизительно 5 до приблизительно 10 углеродных атомов, в которой, по крайней мере, один или несколько углеродных атомов в кольцевой системе заменен гетероатомом, например атомом азота, кислорода или серы, и которая содержит, по крайней мере, одну углерод-углеродную двойную связь или углерод-азот двойную связь. Предпочтительные размеры (типы) колец, входящие в кольцевую систему, включают приблизительно 5 до приблизительно 6 атомов кольца. Обозначение аза, окса или тиа в виде префикса перед гетероцикленилом означает, что атом азота, кислорода или серы присутствует, соответственно, в качестве кольцевого атома.

Гетероцикленил может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями кольцевой системы, где "заместитель кольцевой системы" такой, как здесь определено. Атом азота гетероцикленила может быть атомом основного азота. Кроме того, атом азота или серы гетероцикленила может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида, S-оксида или S,S-оксида. Иллюстративные моноциклические азагетероцикленильные и замещенные моноциклические азагетероцикленильные группы включают 1,2,3,4-тетрагидрогидропиридин, 1,2-дигидропиридил, 1,4-дигидропиридил, 1,2,3,6-тетрагидропиридин, 4(3Н)-пирамидон, 1,4,5,6-тетрагидропирамидон, 2-пирролинил, 3-пирролинил, 2-имидазолинил, 2-пиразолинил и т.п. Иллюстративные

оксагетероцикленильные группы включают 3,4-дигидро-2Н-пиран, дигидрофурил и фтордигидрофурил. Типичной полициклической оксагетероцикленильной группой является 7-оксабицикло-[2.2.1]гептенил. Иллюстративные моноциклические тиагетероцикленильные группы включают дигидротиофенил и дигидротиопирины.

- 5 "Гетероциклил" означает неароматическую насыщенную моноциклическую или полициклическую кольцевую систему из приблизительно 3 до приблизительно 10 углеродных атомов, предпочтительно из приблизительно 5 до приблизительно 10 углеродных атомов, в которой, по крайней мере, один из углеродных атомов в кольцевой системе заменен гетероатомом, например азотом, кислородом или серой.
- 10 Предпочтительные размеры (типы) колец, входящие в кольцевую систему, включают приблизительно 5 до приблизительно 6 атомов кольца. Обозначение аза, окса или тиа в виде префикса перед гетероциклилом означает, что атом азота, кислорода или серы присутствует, соответственно, в качестве кольцевого атома. Гетероцикл может быть необязательно замещен одним или несколькими "заместителями кольцевой системы",
- 15 которые могут быть одинаковыми или отличными, и являются такими, как определено здесь. Атом азота гетероциклила может быть атомом основного азота. Кроме того, атом азота или серы гетероциклила необязательно окислен до соответствующего N-оксида, S-оксида или S,S-оксида. Иллюстративные моноциклические гетероциклические кольца включают пиперидил, пирролидинил, пiperазинил, морфолинил, тиоморфолинил,
- 20 тиазолидинил, 1,3-диоксоланил, 1,4-диоксанил, тетрагидрофурил, тетрагидротиофенил, тетрагидротиопирины и т.п. Иллюстративные полициклические гетероциклические кольца включают 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан и ангидрид 1,2-циклогександикарбоновой кислоты.

- 25 "Заместитель кольцевой системы" включает водород, алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил гетероарил, аралкил, гетероаралкил, гидрокси, алкокси, арилокси, аралокси, ацил, ароил, галоген, нитро, циано, карбокси, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, аралоксикарбонил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарилсульфонил, алкилсульфинил, арилсульфинил, гетероарилсульфинил, алкилтио, арилтио, гетероарилтио, аралкилтио, гетероаралкилтио, конденсированный циклоалкил,
- 30 конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероциклил, конденсированный гетероцикленил, арилазо, гетероарилазо, R^aR^bN- , R^cR^dNCO- , R^cO_2CN- и $R^cR^dNSO_2-$, где R^a и R^b представляют собой независимо водород, алкил, арил, аралкил или гетероаралкил или один из R^a и R^b представляет собой водород или алкил, а другой из R^a и R^b представляет собой ароил или гетероароил. R^c и R^d представляют собой независимо водород, алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, гетероцикленил, аралкил или гетероаралкил. В том случае когда кольцо представляет собой циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил или гетероцикленил, заместитель кольцевой системы может также включать метилен ($H_2C=$), оксо ($O=$), тиоксо ($S=$) на его углеродном атоме(ах). Предпочтительно, заместители кольца выбраны из оксо ($O=$), (низшего)алкила, арила, алкокси, аралококси, галогена, трифторметила, карбокси, алкоксикарбонила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного бензилокси, необязательно замещенного циклогексила, необязательно замещенного циклобутила, необязательно замещенного гетероарила и R^eO_2CN- , где R^e представляет собой циклоалкил.
- 35 40 45 "Тетразолил" означает группу формулы



50 где атом водорода ее необязательно заменен алкилом, карбоксиалкилом или алкоксикарбонилалкилом.

"Лиганд рецептора ППАР" означает лиганд, который связывается с рецептором ППАР. Лиганды рецептора ППАР данного изобретения используют в качестве агонистов или антагонистов рецептора ППАР- α , ППАР- β или ППАР- γ .

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к относительно нетоксичной,

- 5 аддитивной соли неорганической или органической кислоты соединения настоящего изобретения. Соль можно получить *in situ* во время конечного выделения и очистки соединения или путем взаимодействия очищенного соединения в форме его свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой и выделения полученной таким образом соли. Представительные соли включают гидробромид,
 10 гидрохлорид, сульфат, бисульфат, фосфат, нитрат, ацетат, оксалат, валерат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтилат, мезилат, глюкогептонат, лактиобионат, лаурилсульфонат и т.п. (Смотри, например, S.M.Berge, et al., "Pharmaceutical Salts." J. Pharm. Sci., 66: 1-19, 1977, на содержание которой здесь ссылаются).

- 15 "Лечение" подразумевает частичное или полное освобождение от или предотвращение одного или нескольких физиологических или биохимических параметров, ассоциированных с ППАР активностью.

Термин "модулировать" относится к способности соединения либо непосредственно (путем связывания с рецептором в качестве лиганда), либо опосредованно (как

- 20 предшественник лиганда или индуктор, который промотирует продуцирование лиганда из предшественника) индуцировать экспрессию гена(ов), поддерживаемую гормональным контролем, или подавлять экспрессию гена(ов), поддерживаемую таким контролем.

Термин "ожирение" относится, как правило, к индивидуумам, масса которых, по крайней мере, на 20-30% превышает среднюю массу для личности данного возраста, пола и роста.

- 25 Технически, "тучный" определяют, для мужчин, как индивидуумов, чей индекс массы тела больше, чем 27,3 кг/м². Для специалистов в данной области очевидно, что заявляемый способ не ограничивается теми, которые находятся в пределах вышеупомянутых критериев. Действительно, заявляемый способ может быть также распространен на индивидуумы, которые находятся за пределами этих традиционных критериев, например
 30 на тех, кто имеет склонность к ожирению.

Выражение "количество, эффективное для снижения уровней глюкозы в крови" относится к уровням соединения, достаточным для обеспечения циркулирующих концентраций, достаточно высоких для того, чтобы достичь требуемого действия. Такая концентрация обычно находится в диапазоне от около 10 нМ вплоть до 2 мкМ, причем
 35 концентрации в диапазоне от около 100 нМ вплоть до около 500 нМ предпочтительны.

Выражение "количество, эффективное для снижения уровней триглицеридов" относится к уровням соединения, достаточным для обеспечения циркулирующих концентраций, достаточно высоких для того, чтобы достичь требуемого действия. Такая концентрация обычно находится в диапазоне от около 10 нМ вплоть до 2 мкМ; причем концентрации в
 40 диапазоне от около 100 нМ вплоть до около 500 нМ предпочтительны.

Предпочтительные варианты осуществления

Предпочтительные варианты осуществления в соответствии с изобретением включают использование соединений формулы I (и их фармацевтических композиций) в качестве связующих для рецепторов ППАР.

- 45 В частности, использование соединений формулы I, которые связываются с рецептором ППАР- α ,

соединений формулы I, которые связываются с рецептором ППАР- δ ,

соединений формулы I, которые связываются с рецептором ППАР- γ ,

- 50 соединений формулы I, которые связываются с рецептором ППАР- α и ППАР- γ ,

соединений формулы I, которые связываются с рецептором ППАР- α и ППАР- δ ,

соединений формулы I, которые связываются с рецептором ППАР- γ и ППАР- δ ,

соединений формулы I, которые действуют как агонисты рецепторов ППАР,

соединений формулы I, которые действуют как агонисты рецепторов ППАР- α ,
 соединений формулы I, которые действуют как агонисты рецепторов ППАР- δ ,
 соединений формулы I, которые действуют как агонисты рецепторов ППАР- γ ,
 соединений формулы I, которые действуют в качестве агонистов рецепторов как
 5 ППАР- α , так и ППАР- γ ,
 соединений формулы I, которые действуют в качестве агонистов рецепторов как
 ППАР- α , так и ППАР- δ ,
 соединений формулы I, которые действуют в качестве агонистов рецепторов как
 10 ППАР- γ , так и ППАР- δ ,
 соединений формулы I, которые действуют в качестве как антагонистов рецепторов
 ППАР- α , так и агонистов рецепторов ППАР- γ ,
 соединений формулы I, которые действуют в качестве как антагонистов рецепторов
 ППАР- α , так и агонистов рецепторов ППАР- δ ,
 15 соединений формулы I, которые действуют в качестве как антагонистов рецепторов
 ППАР- γ , так и агонистов рецепторов ППАР- δ ,
 соединений формулы I, которые действуют в качестве как агонистов рецепторов
 ППАР- α , так и антагонистов рецепторов ППАР- γ ,
 соединений формулы I, которые действуют в качестве как агонистов рецепторов
 20 ППАР- α , так и антагонистов рецепторов ППАР- δ ,
 соединений формулы I, которые действуют в качестве как агонистов рецепторов
 ППАР- γ , так и антагонистов рецепторов ППАР- δ ,
 соединений формулы I, которые действуют как антагонисты рецепторов ППАР,
 25 соединений формулы I, которые действуют как антагонисты рецепторов ППАР- α ,
 соединений формулы I, которые действуют как антагонисты рецепторов ППАР- δ ,
 соединений формулы I, которые действуют как антагонисты рецепторов ППАР- γ ,
 соединений формулы I, которые действуют в качестве антагонистов рецепторов как
 ППАР- α , так и ППАР- γ ,
 30 соединений формулы I, которые действуют в качестве антагонистов рецепторов как
 ППАР- α , так и ППАР- δ и
 соединений формулы I, которые действуют в качестве антагонистов рецепторов как
 ППАР- γ , так и ППАР- δ .
 Предлагаемый вариант осуществления изобретения относится к лечению пациента,
 35 страдающего физиологическим расстройством, способным быть подвергнутым модуляции
 соединением формулы I, имеющим ППАР-лиганд связывающую активность, включающему
 введение пациенту фармацевтически эффективного количества соединения, или
 фармацевтически приемлемой соли его. Физиологические расстройства, способные
 подвергаться такого рода модуляции, включают, например, дифференцировку клеток с
 40 получением липид-аккумулирующих клеток, регуляцию чувствительности к инсулину и
 уровней глюкозы в крови, которые включают в себя гипогликемию/гиперинсулинанизм
 (являющихся следствием, например, аномального функционирования панкреатических
 бета-клеток, опухолей, секретирующих инсулин, и/или аутоиммунной гипогликемии,
 обусловленной аутоантителами к инсулину, аутоантителами к инсулиновому рецептору или
 45 аутоантителами, которые являются стимулирующими для панкреатических бета клеток),
 дифференцировку макрофагов, которая приводит к образованию атеросклеротических
 бляшек, воспалительную реакцию, карциногенез, гиперплазию, экспрессию гена
 адипоцитов, дифференцировку адипоцитов, снижение массы панкреатических β -клеток,
 секрецию инсулина, чувствительность тканей к инсулину, рост клеток липосаркомы,
 50 хроническую ановуляцию, гиперандрогинию, продуцирование прогестерона, стероидогенез,
 окислительно-восстановительный потенциал и окислительный стресс (напряжение) в
 клетках, продуцирование синтазы оксида азота (NOS), повышение уровней гамма
 глутамилтранспептидазы, каталазы, триглицеридов в плазме, холестерина ВПЛ и НПЛ и

т.п.

Другой предлагаемый вариант осуществления относится к способу лечения состояния болезни у пациента фармацевтически эффективным количеством соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, где заболевание ассоциируется с

5 физиологически вредным уровнем в крови инсулина, глюкозы, свободных жирных кислот (СЖК, FFA) или триглицеридов.

Вариант осуществления согласно изобретению относится к лечению пациента, страдающего физиологическим расстройством, связанным с физиологически вредными уровнями триглицеридов в крови, путем введения пациенту фармацевтически

10 эффективного количества соединения, или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления согласно изобретению заключается в использовании соединений формулы I и фармацевтических композиций на их основе в качестве противодиабетических, противолипидемических, противогипертензивных или противо-артериосклеротических средств, или для лечения ожирения.

15 Другой вариант осуществления согласно изобретению относится к способу лечения гипергликемии у пациента путем введения пациенту фармацевтически эффективного количества (для понижения уровней глюкозы в крови) соединения I или его фармацевтически приемлемой соли. Предпочтительно, формой гипергликемии, подлежащей лечению в соответствии с изобретением, является диабет Типа II.

20 Другой вариант осуществления изобретения относится к способу снижения уровней триглицеридов у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества (для понижения уровней триглицеридов) соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой вариант осуществления изобретения относится к способу лечения

25 гиперинсулинизма у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой вариант осуществления изобретения относится к способу лечения

30 инсулинерезистентности у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой вариант осуществления изобретения относится к способу лечения сердечно-сосудистого заболевания, такого как атеросклероз, у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его

35 фармацевтически приемлемой соли.

Другой вариант осуществления изобретения относится к лечению гиперлипидемии у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой вариант осуществления изобретения состоит в лечении гипертензии у пациента,

40 включающем введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой вариант осуществления изобретения относится к лечению нарушений, связанных с принятием пищи у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой

45 соли. Лечение нарушений, связанных с принятием пищи, включает регулирование аппетита во время поглощения пищи у пациентов, страдающих нарушениями, связанными с чрезмерным отвращением к еде, такими как нервно-психическая анорексия, а также страдающих нарушениями, связанными с перееданием, такими как ожирение и булимия (резко усиленное чувство голода).

50 Другой вариант осуществления изобретения относится к лечению болезненного состояния, связанного с низкими уровнями (ВПЛ, HDL), включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. Заболевания, связанные с низкими уровнями ВПЛ, включают

атеросклеротические болезни.

Другой вариант осуществления изобретения состоит в лечении синдрома поликистоза яичников, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

5 Другой вариант осуществления изобретения состоит в лечении климакса, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой вариант осуществления изобретения заключается в лечении воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, хроническая обструктивная болезнь легких

10 (эмфизема или хронический бронхит) или астма, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект данного изобретения заключается в разработке новой фармацевтической композиции, которая является эффективной, в составе или сама по себе, для 15 использования в благотворной комбинированной терапии, поскольку она включает множество активных компонентов, которые могут использоваться в соответствии с изобретением.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения болезненного состояния у пациента, где заболевание связано с физиологически вредным уровнем 20 инсулина, глюкозы, свободных жирных кислот (СЖК) или триглицеридов в крови, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I и, кроме того, введение терапевтически эффективного количества дополнительного гипогликемического средства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения болезненного состояния у пациента, где болезнь связана с физиологически вредным уровнем инсулина, глюкозы, свободных жирных кислот (СЖК) или триглицеридов в крови, включающий 25 введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I и, кроме того, введение терапевтически эффективного количества соединения бигуанидина.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения болезненного состояния у пациента, где болезнь связана с физиологически вредным уровнем инсулина, глюкозы, свободных жирных кислот (СЖК) или триглицеридов в крови, включающий 30 введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I и, кроме того, введение терапевтически эффективного количества метформина.

Кроме того, изобретение относится к наборам или отдельным упаковкам, 35 представляющим собой комбинацию двух или нескольких активных компонентов, используемых для лечения болезни. Набор может включать (одно или в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем) соединение формулы (I) и дополнительное гипогликемическое средство (само по себе или в сочетании с разбавителем или носителем).

40 В данной области имеется много известных гипогликемических средств, например, инсулин; бигуанидины, такие как метформин и буформин; сульфонилмочевины, такие как ацетогексамид, хлорпропамид, толазамид, толбутамид, глибурид, глипизид и гликлазид; тиазолидиндионы, такие как троглитазон; ингибиторы α -гликозидазы, такие как акарбоза и миглатол; и агонисты В₃-адренорецептора, такие как CL-316, 243.

45 Поскольку, как известно, сульфонилмочевины способны стимулировать высвобождение инсулина, но не способны оказывать действие на инсулинорезистентность, а соединения формулы I способны воздействовать на инсулинорезистентность, предполагается, что комбинация этих лекарственных средств могла бы быть использована как лечебное средство для состояний, связанных как с недостаточностью секреции инсулина, так и 50 инсулинорезистентностью.

В связи с этим, данное изобретение относится также к способу лечения сахарного диабета Типа II у пациента, включающий введение соединения формулы I и одного или нескольких дополнительных гипогликемических средств, выбранных из группы, состоящей

из сульфонилмочевин, бигуанидинов, тиазолидинионов, агонистов В₃-рецептора, ингибиторов α-гликозидазы и инсулина.

Кроме того, данное изобретение относится к способу лечения сахарного диабета Типа II у пациента, включающему введение соединения формулы I и сульфонилмочевины,

5 выбранный из группы, состоящей из ацетогексамида, хлорпропамида, толазамида, толбутамида, глибурида, глипизида и гликлавида.

Кроме того, данное изобретение относится к способу лечения сахарного диабета Типа II у пациента, включающему введение соединения формулы I и бигуанидина, выбранного из группы, состоящей из метформина и буформина.

10 Кроме того, данное изобретение относится к способу лечения сахарного диабета Типа II у пациента, включающему введение соединения формулы I и ингибитора α-гликозидазы, выбранного из группы, состоящей из акарбозы и миглатола.

Кроме того, данное изобретение относится к способу лечения сахарного диабета Типа II у пациента, включающему введение соединения формулы I и тиазолидиниона,

15 например, троглитазона.

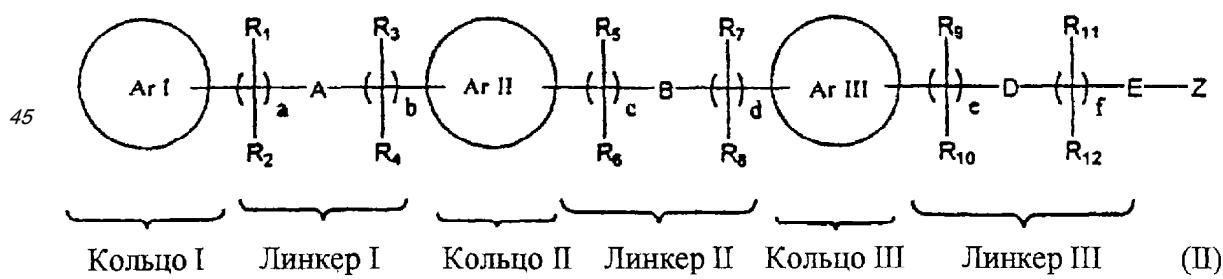
Как указано выше, соединение формулы I можно применять в чистом виде или в сочетании с одним или несколькими дополнительными гипогликемическими средствами. Комбинированная терапия включает введение одного фармацевтического дозированного

20 состава (лекарственной формы), который содержит соединение формулы I и одно или несколько дополнительных гипогликемических средств, а также введение соединения формулы I и каждого из дополнительных гипогликемических средств в их собственном отдельном фармацевтическом дозированном составе (лекарственной форме). Например, соединение формулы I и гипогликемическое средство можно принимать пациенту вместе, в единой пероральной лекарственной форме, такой как таблетка или капсула, или каждое 25 средство можно принимать в отдельных пероральных дозированных составах (лекарственных формах). В том случае когда используют раздельные дозированные составы, соединение формулы I и одно или несколько дополнительных гипогликемических средств можно принимать, по существу, в одно и то же время, т.е., одновременно, или раздельно в смешенные относительно друг друга времена, т.е. последовательно.

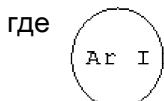
30 Например, соединение формулы I можно применять в сочетании с одним или несколькими из следующих дополнительных гипогликемических средств: инсулин; бигуанидины, такие как метформин или буформин; сульфонилмочевины, такие как ацетогексамид, хлорпропамид, толазамид, толбутамид, глибурид, глипизид и гликлавид; тиазолидинионы, такие как троглитазон; ингибиторы α-гликозидазы, такие как акарбоза 35 и миглатол; и агонисты В₃-адренорецептора, такие как CL-316, 243.

Соединение формулы I предпочтительно применяют с бигуанидинон, в частности, метформином.

Соединения формулы I содержат, по крайней мере, три ароматических или гетероароматических кольца, которые могут быть обозначены, как показано в формуле II 40 ниже, и для которых картина их замены вдоль цепи относительно друг друга также представлена ниже.



50 Предпочтительными соединениями формулы II, являются соединения,



выбран из хинолинила, бензотиофенила, бензоимидазолила, хиназолинила,

бензотиазолила, хиноксалинила, нафтила, пиридила, 1Н-индазолила, 1,2,3,4-

5 тетрагидрохинолинила, бензофуранила, тиенила или индолила, и один конец линкера,
линкер I, прикреплен к 

предпочтительно в 2-положении кольцевой части.

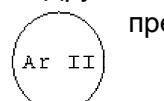


Другими предпочтительными соединениями формулы II являются соединения, где
представляет собой 6-членную арильную или гетероарильную группу, а Линкер I



и Линкер II прикреплены к 

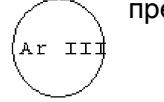
в положениях 1,2-, 1,3- или 1,4- друг к другу.



Другими предпочтительными соединениями формулы II являются соединения, где
представляет собой нафтильную группу, Линкер I и Линкер II прикреплены к



в положениях 1,4- или 2,4- друг к другу на нафтильной части.



Другими предпочтительными соединениями формулы II являются соединения, где
представляет собой 6-членный арил или гетероарил, и имеет предпочтительное



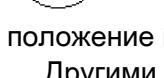
положение прикрепления Линкера II и Линкера III к кольцу III в положениях 1,2- друг к другу.

Другими предпочтительными соединениями формулы II являются соединения, где
представляет собой 6-членный арил или гетероарил, и имеет предпочтительное



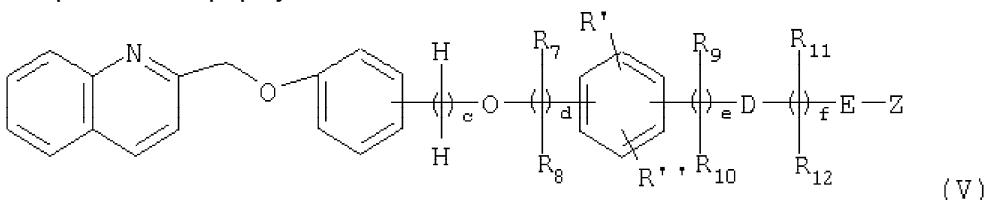
положение прикрепления Линкера II и Линкера III к кольцу III в положениях 1,2-, 1,3-
друг к другу.

Другими предпочтительными соединениями формулы II являются соединения, где
представляет собой 6-членный арил или гетероарил, и имеет предпочтительное



положение прикрепления Линкера II и Линкера III к кольцу III в положениях 1,4- друг к другу.

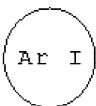
Другими предпочтительными соединениями формулы II являются соединения,
изображенные формулой V ниже:



где R₁, R₂, c, d, e, f, D, E и Z такие, как определено выше, c+d=1-3, и R' и R"

представляют собой заместители кольцевой системы.

Другим аспектом данного изобретения является соединение изобретения,

где  представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно

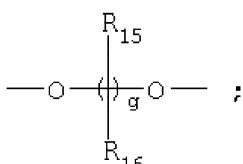
замещенный азагетероарил или необязательно замещенный конденсированный
5 арилгетероцикленил;  представляет собой необязательно замещенный арил,

необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный
10 конденсированный арилгетероцикленил; и  представляет собой необязательно

замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный
15 конденсированный арилгетероцикликенил или необязательно замещенный
конденсированный арилгетероцикленил.

Другим аспектом данного изобретения является соединение изобретения, где $a=1$ или 2 ;
20 R_1 и R_2 представляют собой водород; А представляет собой химическую связь; и $b=0$.

Другим аспектом данного изобретения является соединение изобретения, где $a=0$; А
представляет собой



R_{15} и R_{16} представляют собой водород; g равно 1 , 2 или 3 ; и $b=0$.

Другим аспектом данного изобретения является соединение изобретения, где $a=0$; А
представляет собой $-NR_{13}-$, $b=1$, R_3 и R_4 представляют собой водород.

Другим аспектом данного изобретения является соединение изобретения, где $a=2$;
25 соседние радикалы R_1 , вместе взятые с атомами углерода, с которыми связаны радикалы
 R_1 , образуют этиленовую группу; R_2 представляет собой водород; А представляет собой
химическую связь; и $b=0$.

Другим аспектом данного изобретения является соединение изобретения, где $a=1$, 2 или
3; R_1 и R_2 представляют собой водород; А представляет собой $-O-$; и $b=0$.

Другим аспектом данного изобретения является соединение изобретения, где $a=1$;
30 R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляют собой водород; А представляет собой $-O-$; и $b=1$.

Другим аспектом данного изобретения является соединение изобретения, где $c=1$ или 2 ;
35 R_5 , и R_6 представляют собой водород или алкил; В представляет собой химическую связь и
 $d=0$.

Другим аспектом данного изобретения является соединение изобретения, где $c=2$;
40 соседние радикалы R_5 , взятые вместе с атомами углерода, с которыми связаны радикалы
 R_5 , образуют этиленовую группу; R_6 представляет собой водород; В представляет собой
химическую связь; и $d=0$.

Другим аспектом данного изобретения является соединение изобретения, где $c=0$ или 1 ;
45 R_5 , и R_6 представляют собой водород; В представляет собой $-O-$; и $d=0$ или 1 .

Другим аспектом данного изобретения является соединение изобретения, где $c=0$; В
представляет собой $-C(O)-$ или $-S(O)_2-$; $d=1$ и R_7 и R_8 представляют собой независимо
водород или алкил.

Другим аспектом данного изобретения является соединение изобретения, где $e=0$; $f=0$;
50 D и E представляют собой химическую связь; Z представляет собой $R_{21}O_2SHNCO-$
и R_{21} представляет собой фенил.

Другим аспектом данного изобретения является соединение изобретения, где $e=0$; $f=0$
или 1 ; D и E представляют собой химическую связь; Z представляет собой тетразолил,
 NH_2CO- или $-CO_2R_{21}$ и R_{21} представляет собой водород или низший алкил.

Другим аспектом данного изобретения является соединение изобретения, где $e=0$; $f=0$

или 1; D представляет собой -O- или химическую связь; E представляет собой химическую связь; и Z представляет собой тетразолил, $\text{NH}_2\text{CO}-$ или $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$; и R_{21} представляет собой водород или низший алкил.

Другим аспектом данного изобретения является соединение изобретения, где $e=0$; $f=1$;

5 D представляет собой -O- или химическую связь; E представляет собой химическую связь; R_{11} и R_{12} представляют собой водород или алкил; и Z представляет собой тетразолил, $\text{NH}_2\text{CO}-$ или $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$; и R_{21} представляет собой водород или низший алкил.

Другим аспектом данного изобретения является соединение изобретения, где $e=2$, тогда соседние радикалы R_9 , взятые вместе с атомами углерода, с которыми связаны радикалы

10 R_9 , образуют этиленовую группу; $f=0$; D и E представляют собой химическую связь; и Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$; и R_{21} представляет собой водород.

Другим аспектом данного изобретения является соединение изобретения, где $e=0$; $f=3$; D представляет собой -O-; E представляет собой химическую связь;

R_{11} и R_{12} представляют собой водород или алкил, или, по крайней мере, один

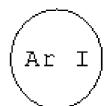
15 из R_{11} представляет собой карбоксил или аллоксикарбонил; Z представляет собой тетразолил или $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$; и R_{21} представляет собой водород или низший алкил.

Другим аспектом данного изобретения является соединение изобретения, где $e=0$; $f=1$, 2 или 3; D представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$; E представляет собой химическую связь;

R_{11} и R_{12} представляют собой водород или алкил; Z представляет собой тетразолил

20 или $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$; и R_{21} представляет собой водород или низший алкил.

Предпочтительным аспектом данного изобретения является соединение по изобретению, где

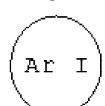


представляет собой необязательно замещенный хинолинил,

25 хинокалинил, хиноксазолинил, изохинолинил. N-алкилхинолин-4-онил, хиназолин-4-онил, бензоксазолил, бензимидаэзолил, бензотиазолил, бензофуранил, бензотиофенил, индолинил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, тиадиазолил, триазолил, пиридинил, пиразинил, пиридазинил, фенил или нафтalenильную группу, где заместитель представляет собой заместитель кольцевой 30 системы, определенный здесь, более предпочтительно заместитель, выбранный из группы, состоящей из фенила, замещенного фенила, тиенила, замещенного тиенила, циклоалкила, низшего алкила, разветвленного алкила, фтора, хлора, аллокси, аралкилокси, трифторметила и трифторметилокси.

Более предпочтительным аспектом данного изобретения является соединение по

35 изобретению, где



представляет собой незамещенный хинолин-2-ил, 3-

замещенный хинолин-2-ил, 4-замещенный хинолин-2-ил, 6-замещенный хинолин-2-ил или 7-замещенный хинолин-2-ил; незамещенный хинозалин-2-ил, 3-замещенный хинозалин-2-ил, 6-замещенный хинозалин-2-ил или 3,6-дизамещенный хинозалин-2-ил; незамещенный хиназолин-2-ил, 4-замещенный хиназолин-2-ил или 6-замещенный хиназолин-2-ил; незамещенный изохинолин-3-ил, 6-замещенный изохинолин-3-ил или 7-замещенный изохинолин-3-ил; 3-замещенный хиназолин-4-он-2-ил; N-замещенный хинолин-4-он-2-ил; 2-замещенный оксазол-4-ил или 2,5-дизамещенный оксазол-4-ил; 4-замещенный оксазол-2-ил или 4,5-дизамещенный оксазол-2-ил; 2-замещенный тиазол-4-ил или 2,5-дизамещенный тиазол-4-ил; 4-замещенный тиазол-2-ил или 4,5-дизамещенный тиазол-2-ил; 5-замещенный [1,2,4]оксадиазол-3-ил; 3-замещенный [1,2,4]оксадиазол-5-ил; 5-замещенный имидазол-2-ил или 3,5-дизамещенный имидазол-2-ил; 2-замещенный имидазол-5-ил или 2,3-дизамещенный имидазол-5-ил; 3-замещенный изоксазол-5-ил; 5-замещенный изоксазол-3-ил; 5-замещенный [1,2,4]тиадиазол-3-ил; 3-замещенный [1,2,4]тиадиазол-5-ил; 2-замещенный [1,3,4]тиадиазол-5-ил; 2-замещенный [1,3,4]оксадиазол-5-ил; 1-замещенный пиразол-3-ил; 3-замещенный пиразол-5-ил; 3-замещенный [1,2,4]триазол-5-ил; 1-замещенный [1,2,4]-триазол-3-ил; 3-замещенный пиридин-2-ил, 5-замещенный пиридин-2-

- ил, 6-замещенный пиридин-2-ил или 3,5-дизамещенный пиридин-2-ил; 3-замещенный пиразин-2-ил, 5-замещенный пиразин-2-ил, 6-замещенный пиразин-2-ил или 3,5-дизамещенный пиразин-2-ил; 5-замещенный пиримидин-2-ил или 6-замещенный пиримидин-2-ил; 6-замещенный пиридазин-3-ил или 4,6-дизамещенный пиридазин-3-ил;
- 5 незамещенный нафталин-2-ил, 3-замещенный нафталин-2-ил, 4-замещенный нафталин-2-ил, 6-замещенный нафталин-2-ил или 7-замещенный нафталин-2-ил; 2-замещенный фенил, 4-замещенный фенил или 2,4-дизамещенный фенил; незамещенный бензотиазол-2-ил или 5-замещенный бензотиазол-2-ил; незамещенный бензоксазол-2-ил или 5-замещенный бензоксазол-2-ил; незамещенный бензимидазол-2-ил или 5-замещенный бензимидазол-2-ил; незамещенный тиофен-2-ил, 3-замещенный тиофен-2-ил, 6-
- 10 замещенный тиофен-2-ил или 3,6-дизамещенный тиофен-2-ил; незамещенный бензофуран-2-ил, 3-замещенный бензофуран-2-ил, 6-замещенный бензофуран-2-ил или 3,6-дизамещенный бензофуран-2-ил; 3-замещенный бензофуран-6-ил или 3,7-дизамещенный бензофуран-6-ил, где заместитель представляет собой заместитель
- 15 кольцевой системы, определенный здесь, более предпочтительно заместитель, выбранный из группы, состоящей из фенила, замещенного фенила, тиенила, замещенного тиенила, циклоалкила, низшего алкила, разветвленного алкила, фтора, хлора, алкокси, аралкилокси, трифторметила и трифторметилокси.

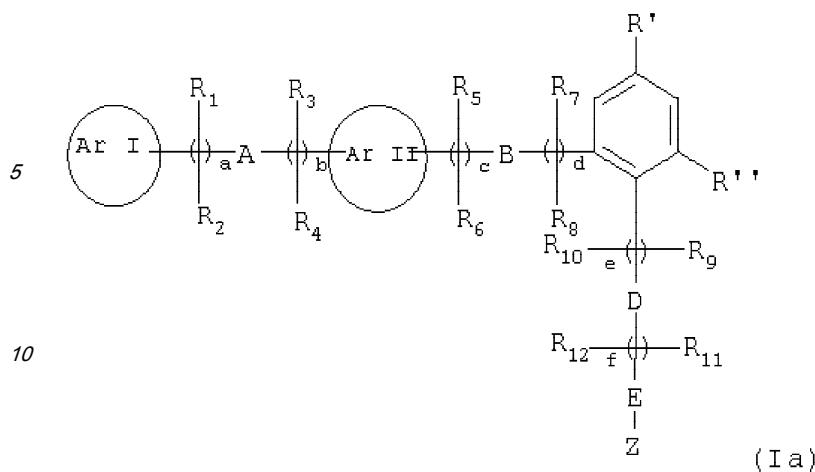
Другим более предпочтительным аспектом данного изобретения является соединение по изобретению, где R_1 и R_2 представляют собой, оба, H, $a=1$, A представляет собой -O- и $b=0$.

Другим более предпочтительным аспектом данного изобретения является соединение по изобретению, где R_1 и R_2 представляют собой, оба, H, $a=2$, A представляет собой -O- и $b=0$.

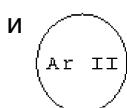
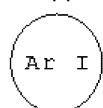
25 Другим более предпочтительным аспектом данного изобретения является соединение по изобретению, где $a=0$, A представляет собой -O- или -NR₁₃-; R₁₃ представляет собой водород или алкил; R₃ и R₄ представляют собой оба независимо водород; и $b=1$.

Другим более предпочтительным аспектом данного изобретения является соединение по изобретению, где $a=0$, A представляет собой -O- или -NR₁₃-; R₁₃ представляет собой водород или алкил; R₃ и R₄ представляют собой оба независимо водород; b=1; и ArI представляет собой 3-замещенный хинолин-2-ил, 4-замещенный хинолин-2-ил, 6-замещенный хинолин-2-ил, 7-замещенный хинолин-2-ил, незамещенный хиноксалин-2-ил, 3-замещенный хиноксалин-2-ил, 6-замещенный хиноксалин-2-ил, 3,6-дизамещенный хиноксалин-2-ил, незамещенный хиназолин-2-ил, 4-замещенный хиназолин-2-ил, 6-замещенный хиназолин-2-ил, незамещенный изохинолин-3-ил, 6-замещенный изохинолин-3-ил, 7-замещенный изохинолин-3-ил, 4-замещенный оксазол-2-ил, 4,5-дизамещенный оксазол-2-ил, 4-замещенный тиазол-2-ил, 4,5-дизамещенный тиазол-2-ил, 5-замещенный имидазол-2-ил, 3,5-дизамещенный имидазол-2-ил, 1-замещенный пиразол-3-ил, 3-замещенный пиразол-5-ил, 3-замещенный пиридин-2-ил, 5-замещенный пиридин-2-ил, 6-замещенный пиридин-2-ил или 3,5-дизамещенный пиридин-2-ил, 3-замещенный пиразин-2-ил, 5-замещенный пиразин-2-ил, 6-замещенный пиразин-2-ил, 3,5-дизамещенный пиразин-2-ил, 5-замещенный пиридин-2-ил, 6-замещенный пиридин-2-ил, 4,6-дизамещенный пиридин-3-ил, незамещенный бензотиазол-2-ил, 5-замещенный бензотиазол-2-ил, незамещенный бензоксазол-2-ил, 5-замещенный бензоксазол-2-ил, незамещенный бензимидазол-2-ил, 5-замещенный бензимидазол-2-ил, 3-замещенный бензофуран-6-ил или 3,7-дизамещенный бензофуран-6-ил.

Другим аспектом данного изобретения является соединение формулы I, изображенное формулой (Ia) ниже:



где



представляют собой независимо арил, конденсированный

арилциклоалкенил, конденсированный арилциклоалкил, конденсированный арилгетероцикленыл, конденсированный арилгетероциклил, гетероарил, конденсированный гетероарилциклоалкенил, конденсированный гетероарилциклоалкил, конденсированный гетероарилгетероцикленыл или конденсированный гетероарилгетероциклил;
 $c+d=1$ или 2;

В представляет собой $-O-$;

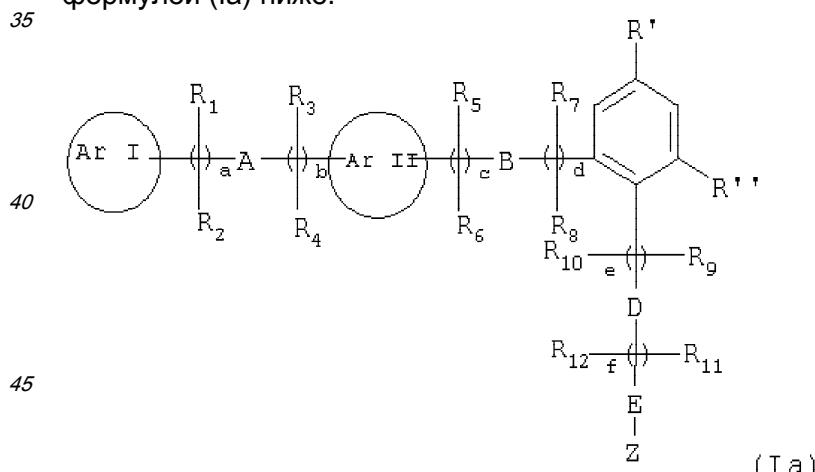
R_5, R_6, R_7, R_8 представляют собой независимо водород;
 $e=0$;

 $f=0$;

Д и Е представляют собой химическую связь;

З представляет собой $R_{21}O_2C-$, $R_{21}OC-$, циклоимид, $-CN$, $R_{21}O_2SHNCO-$, $R_{21}O_2SHN-$, $(R_{21})_2NCO-$, $R_{21}O-2,4$ -тиазолидинионил или тетразолил;
 R' и R'' представляют собой заместители кольцевой системы, определенные здесь, более предпочтительно, R' представляет собой низший алкил, галоген, алcoxси, арилокси или аралкил; и R'' представляет собой низший алкил или галоген.

Другим аспектом данного изобретения является соединение формулы I, изображенное формулой (Ia) ниже:



где:

 $a=0-2$; $b=0-1$;А представляет собой $-O-$ или $-NR_{13}-$; $c+d=1$ или 2;В представляет собой $-O-$;

- $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ и R_8 представляют собой независимо водород;
 R_{13} представляет собой водород, $R_{22}OC-$ или алкил;
 $e=0$;
 $f=0$;
- 5 D и E представляют собой химическую связь;
 Z представляет собой $-CO_2H$;
- 10 R' и R'' представляют собой заместители кольцевой системы, определенные здесь, более предпочтительно, R' представляет собой низший алкил, галоген, алкокси, арилокси или аралкил; и R'' представляет собой низший алкил или галоген.
- 15 Более предпочтительным аспектом данного изобретения является соединение формулы I, изображенное формулой (Ia), где:
 $a=1$ или 2 ;
 A представляет собой $-O-$;
 $b=0$;
- 15 R_1, R_2, R_7 и R_8 представляют собой независимо водород;
представляет собой необязательно замещенный фенил;
- 20 
 $c=0$;
- 20 B представляет собой $-O-$;
 $d=1$;
 $e=0$;
 $f=0$;
- 25 D и E представляют собой химическую связь;
 R' представляет собой водород, галоген или бензилокси;
 R'' представляет собой низший алкил, предпочтительно метил;
 Z представляет собой $-CO_2H$.
- 30 Более предпочтительным аспектом данного изобретения является соединение формулы I, изображенное формулой (Ia), где:
 $a=1$ или 2 ;
 A представляет собой $-O-$;
 $b=0$;
- 35 R_1, R_2, R_5 и R_6 представляют собой независимо водород;
представляет собой необязательно замещенный фенил;
- 35 
 $c=1$;
- 40 B представляет собой $-O-$;
 $d=0$;
 $e=0$;
 $f=0$;
- 45 D и E представляют собой химическую связь;
 R' представляет собой водород, галоген или бензилокси;
 R'' представляет собой низший алкил, предпочтительно метил;
 Z представляет собой $-CO_2H$.
- 45 Более предпочтительным аспектом данного изобретения является соединение формулы I, изображенное формулой (Ia), где:
 $a=1$ или 2 ;
 A представляет собой $-O-$;
 $b=0$;
- 50 $R_1, R_2, R_7, R_8, R_{11}$ и R_{12} представляют собой независимо водород;



представляет собой необязательно замещенный фенил;

Ar I
Ar II

c=0;

5 В представляет собой -O-;

d=1;

e=0;

f=1;

D и E представляют собой химическую связь;

10 R' представляет собой галоген;

R" представляет собой низший алкил, предпочтительно метил;

Z представляет собой -CO₂H.

Более предпочтительным аспектом данного изобретения является соединение формулы I, изображенное формулой (Ia), где:

15 a=1;

A представляет собой -O-;

b=0;

c=0-1;

B представляет собой -O-;

20 d=0 или 1, где c+d=1 или 2;

e=0;

f=0;

D и E представляют собой химическую связь;

R' представляет собой водород, аралкокси или галоген;

25 R" представляет собой низший алкил, предпочтительно метил;

Z представляет собой -CO₂H.

Более предпочтительным аспектом данного изобретения является соединение формулы I, изображенное формулой (Ia), где:

30 a=1;

A представляет собой -O-;

b=0;

c=0;

B представляет собой -O-;

d=1;

35 e=0;

f=0;

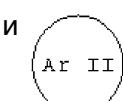
D и E представляют собой химическую связь;

R' представляет собой водород;

R" представляет собой низший алкил;

40 Z представляет собой -CO₂H.

Более предпочтительным аспектом данного изобретения является соединение формулы I, изображенное формулой (Ia), где:



представляют собой арил или гетероарил;

45

a=1;

A представляет собой -O-;

b=0;

c=0;

50 B представляет собой -O-;

d=1;

e=0;

f=0;

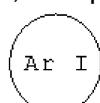
D и E представляют собой химическую связь;

R' представляет собой водород;

R" представляет собой низший алкил;

Z представляет собой CO_2H .

5 Более предпочтительным аспектом данного изобретения является соединение формулы I, изображенное формулой (Ia), где:



представляет собой необязательно замещенный азагетероарил;

10 представляет собой необязательно замещенный фенил;



a=1;

15 А представляет собой -O- ;

b=0;

c=0;

B представляет собой -O- ;

d=1;

e=0;

20 f=0;

D и E представляют собой химическую связь;

R' представляет собой водород;

R" представляет собой низший алкил;

Z представляет собой CO_2H .

25 Более предпочтительным аспектом данного изобретения является соединение формулы I, изображенное формулой (Ia), где:



представляет собой необязательно замещенную хинолинильную или 5-членную

30 гетероарильную группу, где гетероарильная группа замещена необязательно замещенным фенилом или необязательно замещенным циклогексилом;



представляет собой необязательно замещенный фенил;

35 a=1;

A представляет собой -O- ;

b=0;

c=0;

40 B представляет собой -O- ;

d=1;

e=0;

f=0;

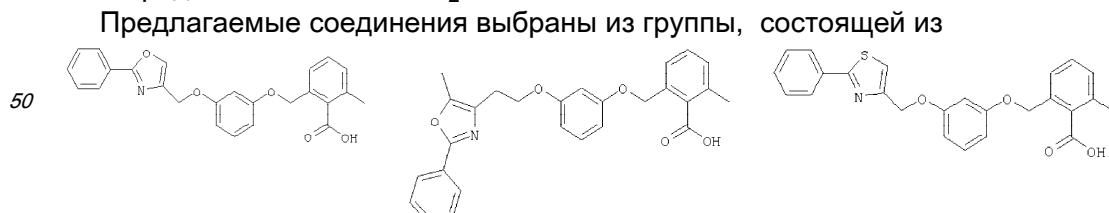
D и E представляют собой химическую связь;

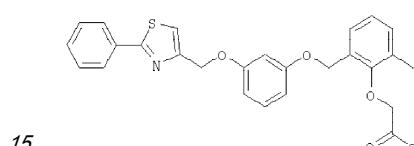
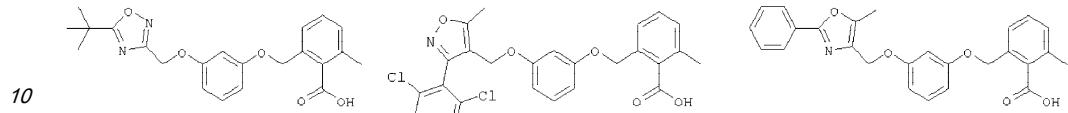
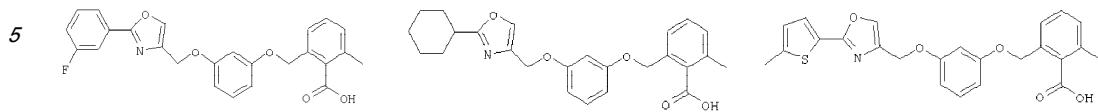
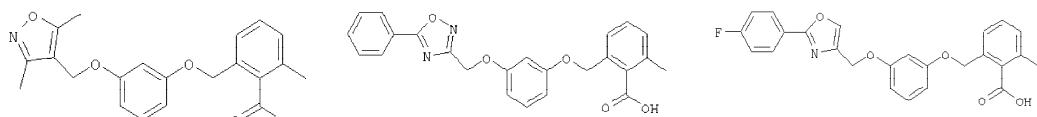
45 R' представляет собой водород;

R" представляет собой низший алкил;

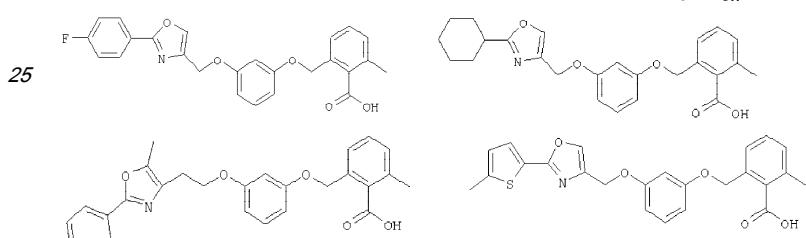
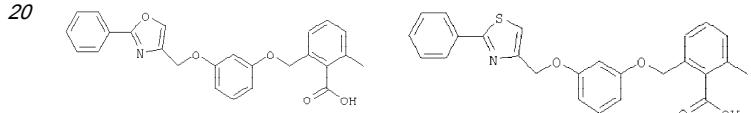
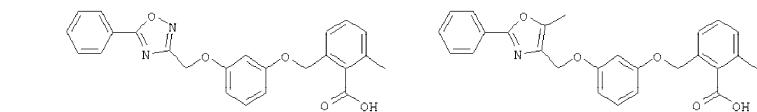
Z представляет собой CO_2H .

Предлагаемые соединения выбраны из группы, состоящей из

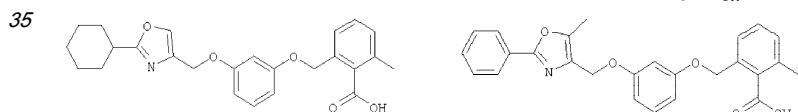
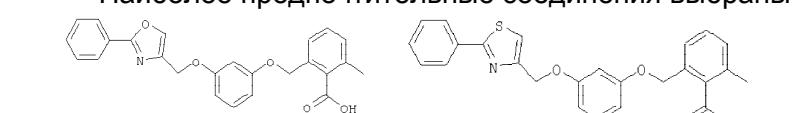




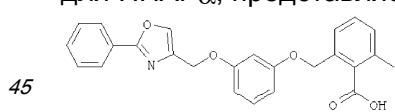
Предпочитительно соединения выбраны из группы, состоящей из



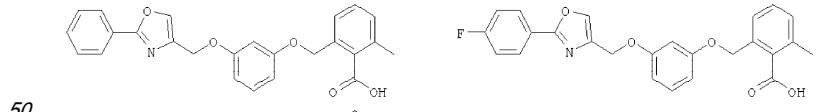
Наиболее предпочтительные соединения выбраны из группы, состоящей из



Предпочтительное соединение согласно изобретению, которое является селективным для ППАР α , представляет собой



Предпочтительными соединениями являются

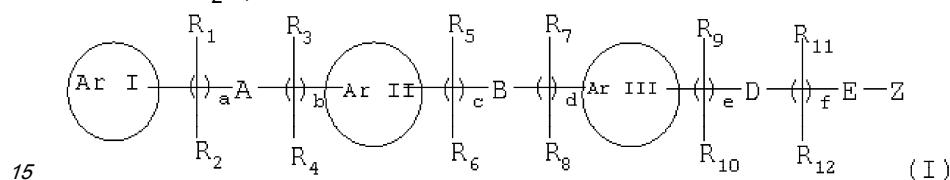


Данное изобретение охватывает все комбинации отмеченных в нем предпочтительных

аспектов изобретения.

Соединения, используемые согласно изобретению, можно получать по сегментам, как общепринято для длинноцепочечной молекулы. В соответствии с этим, удобно синтезировать эти молекулы, используя реакции конденсации при A, B и D положениях

- 5 (сайтах) молекулы. Соединения формулы I можно получить, применяя известные способы или приспособливая известные способы, которые использовались прежде или описаны в литературе. Соединения формулы I можно получить общепризнанными способами из известных соединений или легко получаемых промежуточных соединений. Таким образом, чтобы получить соединение ниже приводимой формулы, где Z представляет собой обычно
- 10 CN или CO₂R,



МОЖНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ НИЖЕСЛЕДУЮЩИЕ РЕАКЦИИ ИЛИ КОМБИНАЦИИ ИЗ ЭТИХ РЕАКЦИЙ:

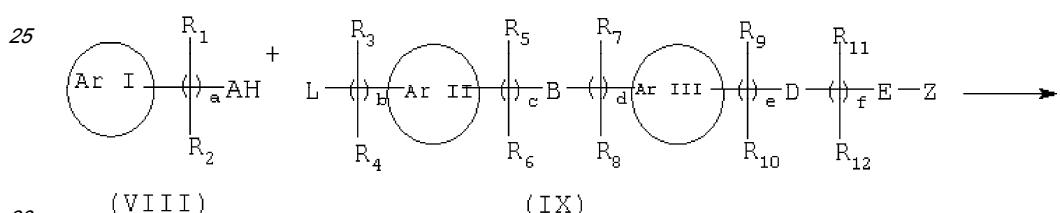
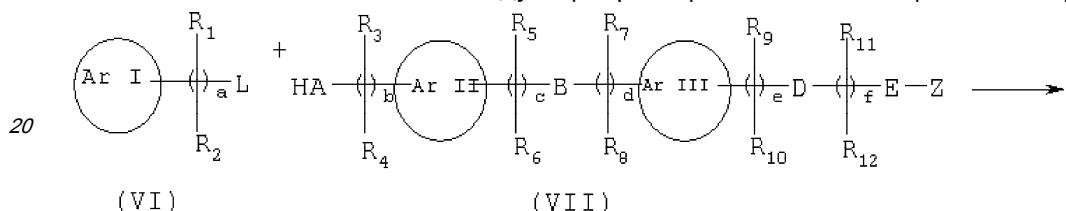


Схема 1

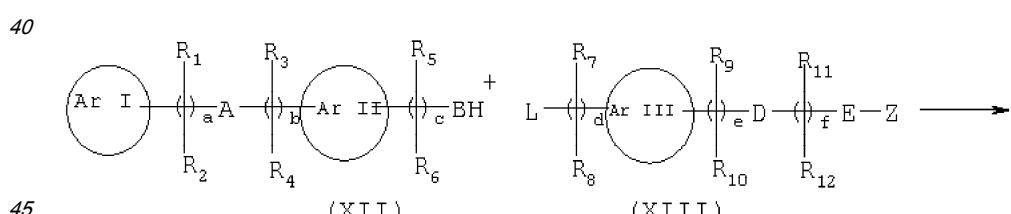
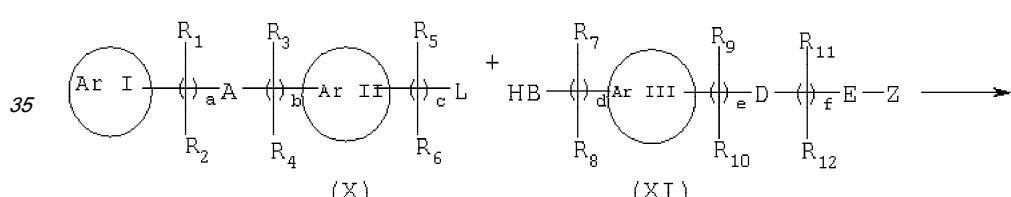


Схема 2

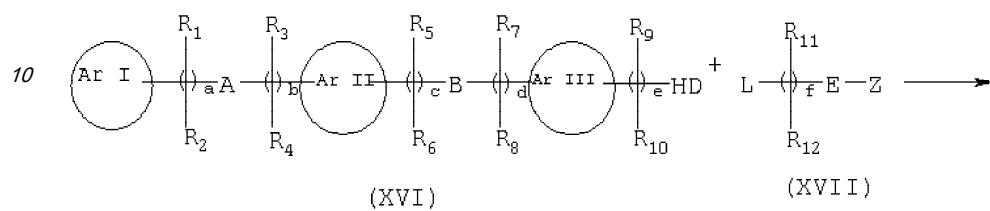
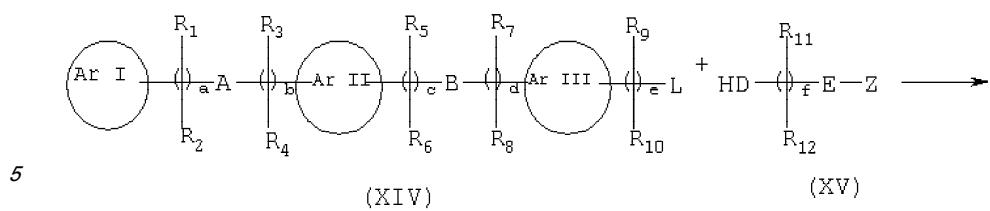


Схема 3

В вышеупомянутых схемах (1-3), можно использовать реакцию замещения, когда A, B и D представляют собой O, S или NR, и L представляет собой удаляемую группу, такую как галоген, тозилат или мезилат. Когда A, B или D представляют собой O или S, может быть использовано основание, такое как гидрид натрия, гидроксид натрия, карбонат калия или триэтиламин.

Альтернативной реакцией связывания является реакция Mitsunobu (диэтилазодикарбоксилат/трифенилfosфин, смотри *Synthesis*, 1981, 1). Эту химию можно использовать для конденсации фрагментов, когда функциональность склонна к этой реакции. Примером данного может быть связывание соединений схемы I, где формула VI ($L=OH$, $a>0$) и формула VII ($A=O$, $b=0$).

Температуры реакций находятся в диапазоне от $-78^{\circ}C$ до $80^{\circ}C$ и времена реакций варьируются от около 1 до 48 часов. Реакции обычно осуществляют в инертном растворителе, который обычно растворяет реагенты. Растворители включают, но ими не ограничиваются, N,N-диметилформамид, ацетон, ацетонитрил, тетрагидрофуран.

Альтернативно, реакции, указанные на схемах 1-3, можно проводить, используя фрагмент изображенной формулы. Например, как показано на схеме 4, соединение формулы (VI) (Схема I) может быть объединено с соединением формулы (VII), где формула VII необязательно содержит ArIII и Z. Эту систему обозначений, используемую для формулы VII на схеме 4, используют на протяжении данного документа и используют для представления в обобщенном виде описанной реакции. Следовательно, все из реакций схем 1-3 могут быть осуществлены, как показано, или путем использования фрагмента изображенной формулы. В некоторых случаях, когда используют фрагмент формулы, может потребоваться использование защитной группы.

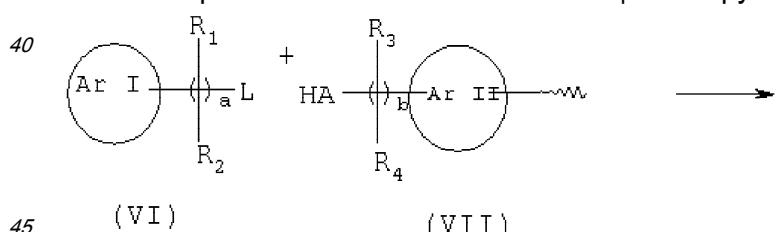


Схема 4

Один способ получения соединений, где $Z=$ тетразол, заключается во взаимодействии промежуточного соединения, где $Z=CN$, с азидом натрия и хлоридом аммония при повышенной температуре.

Один способ получения соединений, где $Z=CO_2H$, заключается в гидролизе промежуточного соединения, где Z представляет собой CN или CO₂H. Гидролиз можно проводить в кислых или основных условиях, причем предпочтителен способ проведения в

присутствии гидроксида натрия или калия в протонном растворителе, таком как водный этиanol, при температуре около 20°C до 100°C.

Альтернативный способ преобразования нитрила в карбоновую кислоту состоит в восстановлении нитрила в соответствующий альдегид, используя восстанавливающий агент, такой как дизобутилалюминийгидрид, с последующим окислением альдегида в карбоновую кислоту, используя реагент, такой как хлорит натрия, дигидрофосфат натрия, изобутен (смотри, JACS 1980, 45, 1176) или другие стандартные условия.

Другой альтернативный способ получения соединений, где $Z=CO_2H$, заключается в окислении первичного спирта, используя соответствующий окислитель, такой как PDC в 10 DMF (DMF), $RuCl_3/NaIO_4$ в смеси вода/ацетонитрил/ CCl_4 (3:2:2), или Swern систему (для получения промежуточного альдегида, затем окисление этой функциональности в карбоновую кислоту, как описано выше).

Некоторые другие способы получения соединений, где Z=CO₂H, показаны на схеме 5.

Карбоновую кислоту (2) можно генерировать непосредственно галоген-металл обменом 15 соответствующего ароматического галогенида (1) с алкиллитиевым реагентом, таким как н-бутиллитий, с последующим гашением полученного аниона диоксидом углерода.

Альтернативно, можно осуществить алcoxси-карбонилирование ароматического бромида, иодида или трифлата в атмосфере моноксида углерода в присутствии подходящего спирта (обычно метанола), используя катализатор, такой как Pd(PPh₃)₂Cl₂/Et₂NH,
20 Pd(Ph₂P(CH₂)₃PPh₂/Et₃N или альтернативно катализатор кобальта, т.е. Co(OAc)₂, плюс основание (NaN или K₂CO₃). Полученный бензоат (3) затем превращают в бензиную кислоту гидролизом, как описано выше.

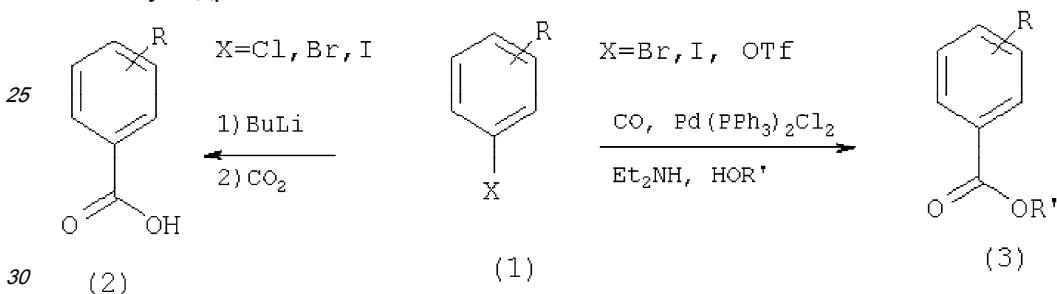


Схема 5

Получение производных фенилуксусной кислоты можно осуществить из
35 соответствующего арилгалогенида или трифлата, как иллюстрировано на схеме 6. Такое
связывание данного типа соединения с винилстанныном с использованием палладиевого
катализатора, такого как $Pd(OAc)_2$, $P(o\text{-толил})_3$ дает олефин, (5). Гидроборирование
данного производного винилбензола с последующим окислением полученного первичного
спирта окислителем, таким как реагент Джонса ($Jones'$), обеспечивает фенилуксусную
40 кислоту (6).

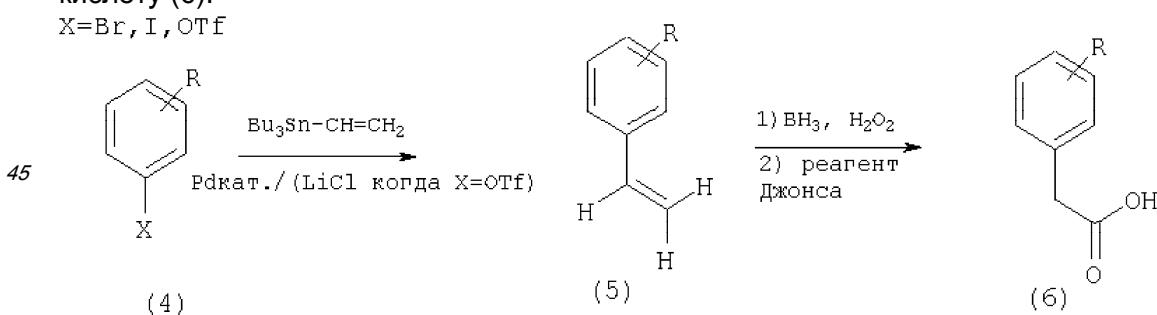
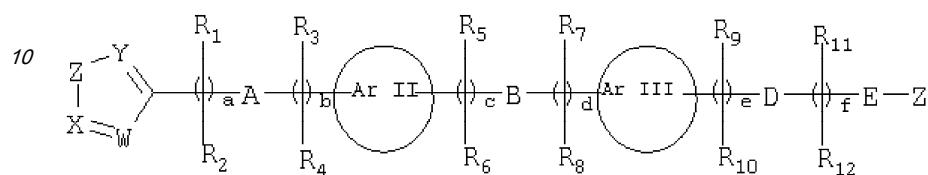
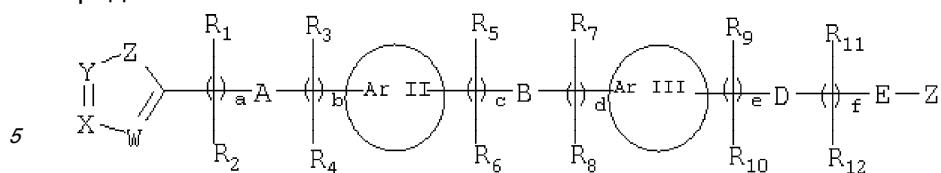


Схема 6

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, ArI может представлять пятичленный кольцевой гетероцикл, тем самым порождая структуры общей формулы,

представленные на Фиг.1.



15 $W=CR_1, N; X=CR_1, N; Z=S, O, NR_1$

Фигура 1

В частности, гетероцикл может представлять замещенный тиазол, оксазол, оксадиазол, имидазол, изоксазол, пиразол, тиадиазол или триазол. Эти системы можно получить, используя способы, известные в химической литературе (смотри обзоры Katritzky, A.R.; Rees, C.W. Eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 5; Pergamon Press (1984); Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; Scriven, E.F.V. Eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II; Vols 3&4, Pergamon Press (1996)). Более конкретно, оксазолы, имидазолы и тиазолы можно получить слиянием амида, амидина или тиоамида, соответственно, с α -галогенкетоном при температурах в диапазоне от около 40°C до 150°C (Схема 7).

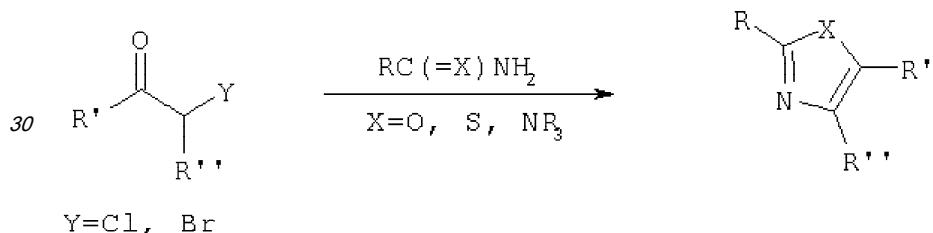


Схема 7

Эти реакции можно осуществлять в неразбавленном состоянии, или в растворителе, таком как толуол, дихлорбензол или этанол. Замещенные оксазолы можно также получить из диазокетона и нитрила, используя BF_3 -этерат (Схема 8), Ibata, T; Isogami, Y. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1989, 62, 618).

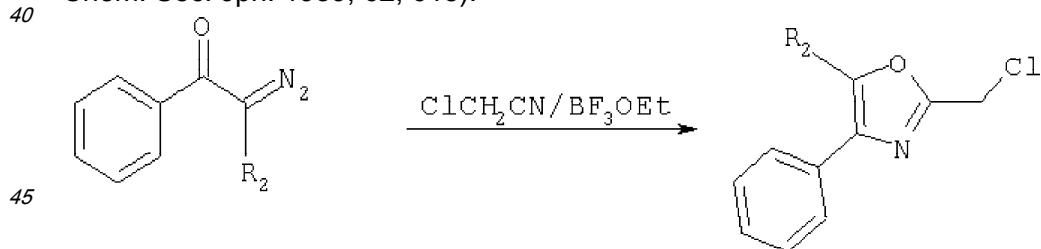


Схема 8

50 1,2,4-Оксадиазолы можно получить взаимодействием нитрила с гидроксилимином с последующей конденсацией полученного гидроксиамидина с хлорангидридом в присутствии основания и нагреванием аддукта в растворителе, таком как толуол или дихлорбензол, чтобы осуществить замыкание кольца. (Scheme 9, Banavara, L.M.; Beyer,

T.A.; Scott, P.J.; Aldinger, C.E.; Dee, M.F.; Siegel, T.W.; Zembrowsky, W.J. J. Med. Chem., 1992, 35, 457).

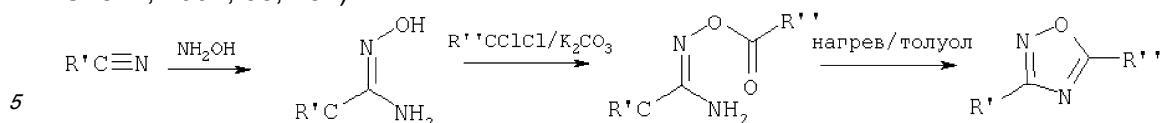


Схема 9

10 1,3,4-оксадиазолы получают (Схема 10) конденсацией ацилгидразида с синтоновой
кислотой (таким как сложный эфир, хлорангидрид карбоновой кислоты, ацилазид), затем
циклизацией полученного диацил-гидразида при нагревании в растворителе, таком как
бензол или этанол, с или без кислотного катализатора, такого как серная кислота
(примеры смотри Weidinger, H.; Kranz, J. Cheia. Ber., 1963, 96, 1049 and Vakula, T.R.;
Srinivarsan, V.R. Indian J. Chem., 1973, 11, 732).

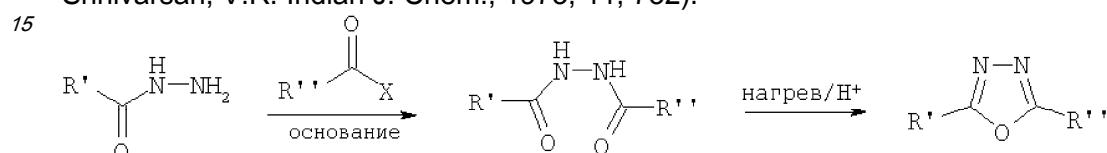


Схема 10

20 Замещенные 1,2,4-тиадиазолы можно получить конденсацией тиоамида с производным
N,N-диметиламида диметилацетала в растворителе, таком как бензол (Scheme 11, MacLeod,
A.; Baker, R.; Freedman, S.F.; Patel, S.; Merchant, K.J.; Roe, M. Saunders, J. Med.
Chem., 1990, 33, 2052, а также Patzel, M. Liebscher, J.; Siegfried, A. Schmitz, E.
Synthesis, 1990, 1071) с последующей реакцией с электрофильным аминирующим агентом,
таким как мезитилсульфонилоксиамин, в метаноле, или диалкилоксазиридин в
растворителе, таком как толуол.

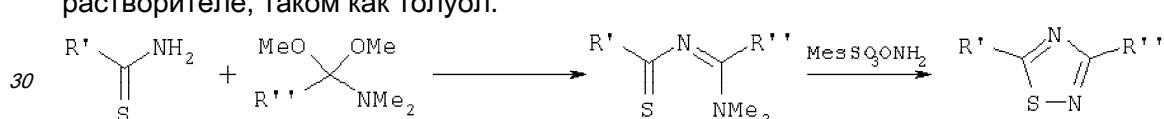


Схема 11

30 35 В другом варианте осуществления данного изобретения, ArI может быть 1,3,4-
тиадиазолом. Эту систему собирают конденсацией дитиоэфира с солью имидатного эфира
в растворителе, таком как этанол, при температуре между комнатной температурой и
температурой образования флегмы (Схема 12, Stillings, M.R.; Welbourn, A.P.; Walter,
D.S. J. Med. Cheia., 1986, 29, 2280). Предшественник дитиоэфира получают из
соответствующего реагента Гриньяра и дисульфида углерода/Mel. Имидатный эфир
получают из соответствующего нитрила реакцией с HCl-газом в присутствии
соответствующего спирта.

45

50

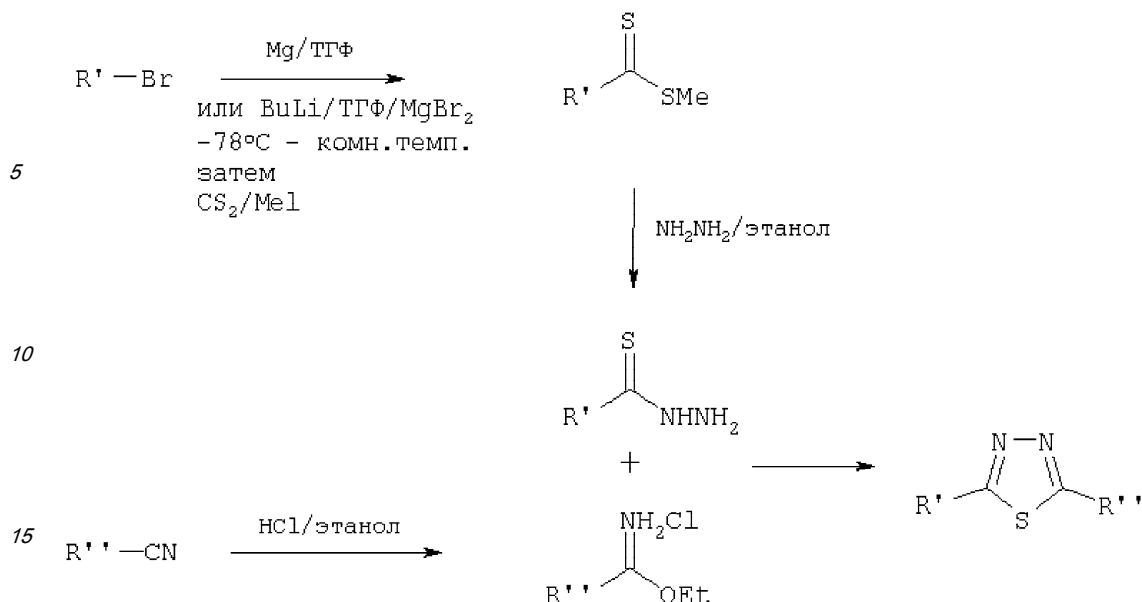


Схема 12.

Пиразолы можно получить конденсацией 1,3-дикетона (Схема 13) или синтетического эквивалента с замещенным гидразином (например, (3-аминоенон. Alberola, A.; Calvo, L.; Ortega, A.G.; Sadaba, M.L.; Sanudo, M.C.; Granda, S.G.; Rodriguez, E.G., Heterocycles, 1999, 51, 2675).

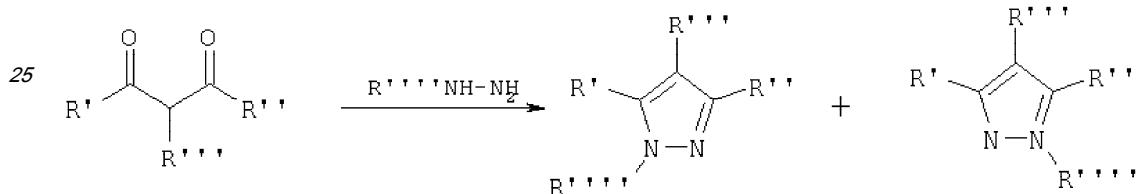


Схема 13

Аналогично, иэоксазолы можно получить взаимодействием 1,3-дикарбонильного соединения с гидроксиламином (Схема 14. Pei, Y.; Wickham, B.O.S.; Tetrahedron Letts, 1993, 34, 7509) в растворителе, таком как этанол, при температуре от 22°C до температуры образования флегмы.

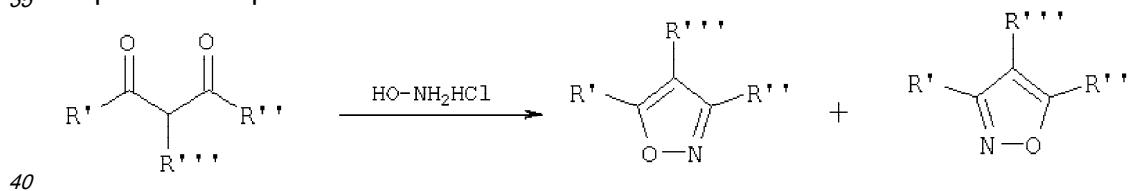


Схема 14

Альтернативно, изоксазолы можно получить конденсацией гидроксамилхлорида с алкином (Схема 15, Kano, H.; Adachi, I.; Kido, R.; Hirose, K.J. Med. Chem. 1967, 10, 411) в присутствии основания, такого как триэтиламин. Звено гидроксамилхлорида можно, в свою очередь, получить из соответствующего оксима окислением газом-хлором при низкой температуре (такой как -60°C) в растворителе, таком как простой эфир (Casanti, G. Ricca, A. Tetrahedron Lett., 1967, 4, 327).

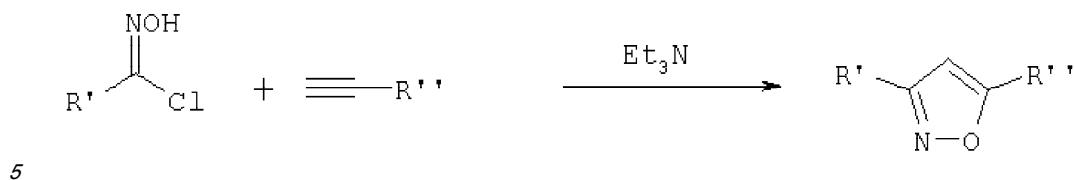


Схема 15

Триазолы получают реакцией Эйнгорн-Брунера или ее разновидностью (Схема 16)

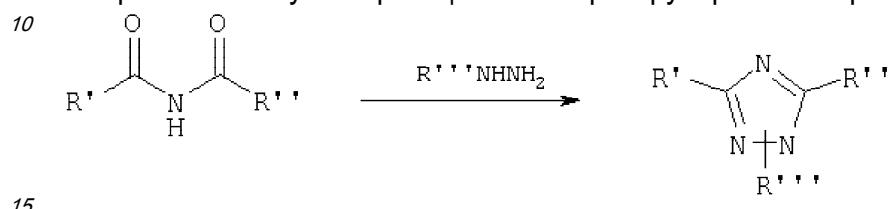


Схема 16

Кроме того, 5-гидроксиметилзамещенные 1,2,4-триазолы можно получить конденсацией имидатного эфира со звеном 2-гидроксиацетогидразида (Схема 17, Browne, E.J.; Nunn, E.E.; Polya, J.B. J. Chem. Soc., C 1970, 1515).

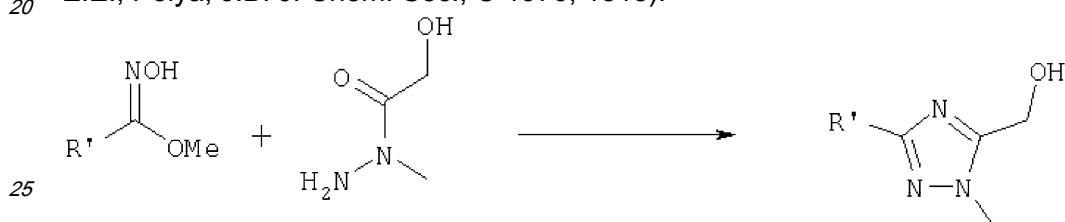


Схема 17

Полученные таким образом пятичленные гетероциклы можно, в некоторых случаях, связать непосредственно с фрагментом, содержащим ArII, используя стандартную методологию, детально описанную в другом месте описания данного изобретения (Схемы 1-4). Эти способы включают алкилирование металлаллоксидсодержащего ArII хлорметилзамещенным гетероциклом, или наоборот, алкилирование гетероцикла с прикрепленным гидроксилом (в присутствии основания) хлорметильным реагентом, содержащим ArII.

При другом подходе к конденсации фрагментов, заместители на предварительно полученном гетероцикле сначала модифицируют, чтобы включить подходящую реакционноспособную функциональность, затем эту систему связывают с фрагментом, содержащим ArII. Например (Схема 18), обработка 1,4-дизамещенного имидазола основанием, таким как н-бутиллитий, при температуре около -78°C с последующим алкилированием полученного аниона электрофилом, таким как этиленоксид, обеспечивает получение гидроксиэтил-замещенного имидазола (другими используемыми электрофилами являются ДМФ или формальдегид). Например, смотри Manoharan, T.S.; Brown, R.S. J. Org. Chem. 1989, 54, 1439). Это промежуточное соединение может затем быть связано с ArII фрагментом, содержащим ароматический спирт посредством реакции Mitsunobu.

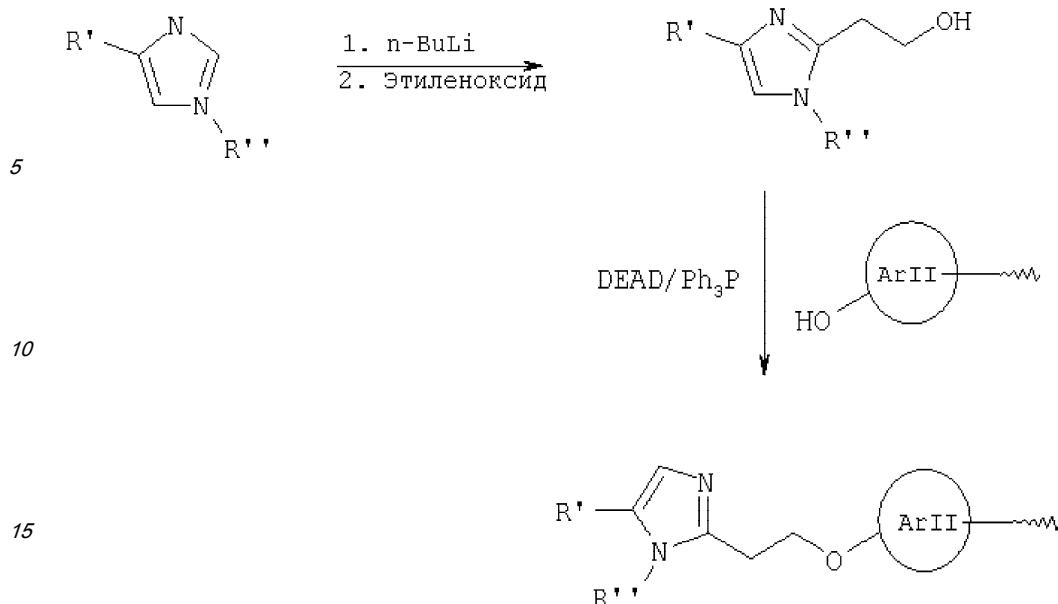


Схема 18

Другой пример такого общего подхода представлен на схеме 19. Заместитель на кольце, такой как сложный эфир, можно восстановить до соответствующего спирта, используя реагент, такой как литийалюминийгидрид или литийборгидрид, в растворителе, таком как ТГФ или простой эфир. За этим следует галогенирование полученного спирта системой реагентов, такой как NCS/Ph₃P, Ph₃P/Br₂ или PBr₃ (Pei, Y.; Wickham, B.O.S.; Tetrahedron Lett., 1993, 34, 7509). Полученный таким способом алкилгалогенид можно связать нуклеофильным заместителем, прикрепленным к ArII, используя основание, такое как K₂CO₃, в случае ароматического спирта, (тиол) или NaH в случае алифатического спирта (тиола).

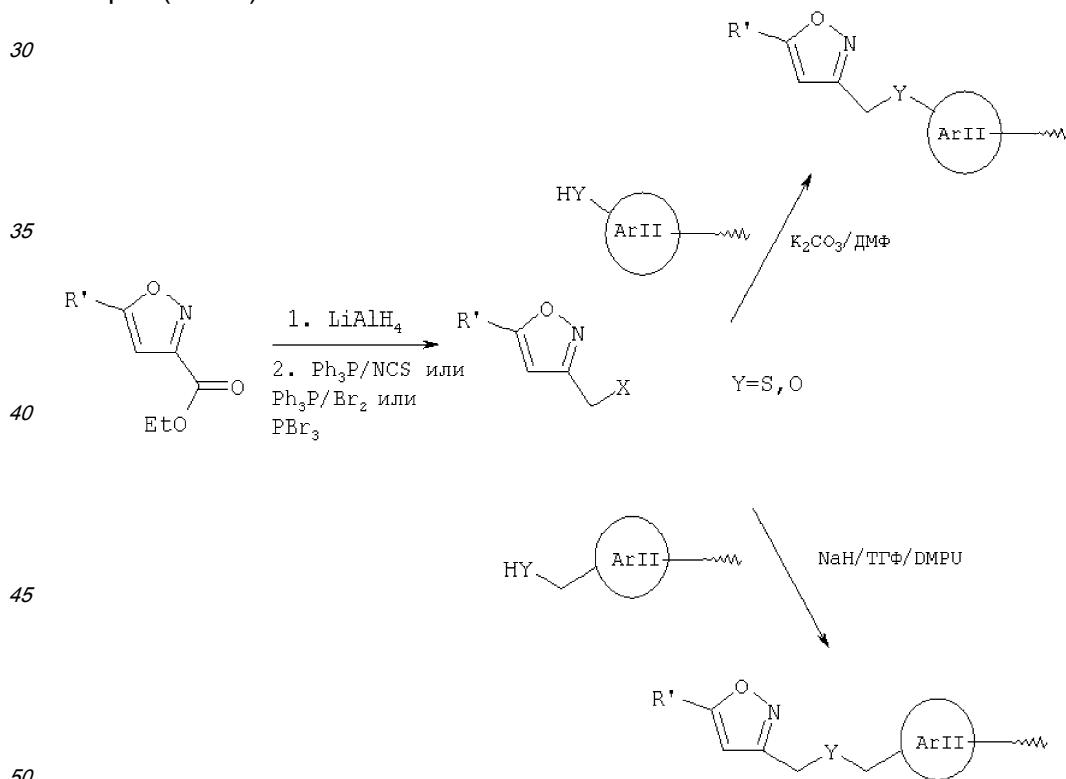


Схема 19

При третьем общем подходе к конденсации фрагментов, ArII можно включить в предшественник пятичленного гетероцикла. Например (Схема 20), аминирование 3-арил-

пропионата и осернение полученного амида обеспечивает подходящую функционализированную систему для синтеза тиазольного кольца. Аналогично, получение тиомочевины из арилметиламина (путь В) обеспечивает подходящий предшественник для слияния с β -галогенкетоном, что приводит к получению 2-аминозамещенного тиазола (Collins, J.L.; Blanchard, S.G.; Boswell, G.E.; Charifson, P.S.; Cobb, J.E.; Henke, B.R.; Hull-Ryde, E.A.; Kazmierski, W.M.; Lake, D.H.; Leesnitzer, L.M.; Lehmann, J.; Lenhard, J.M.; Orband-Miller L.A.; Gray-Nunez, Y.; Parks, D.J.; Plunkett, K.D.; Tong, Wei-Qin. J. Med. Chem. 1998, 41, 5037).

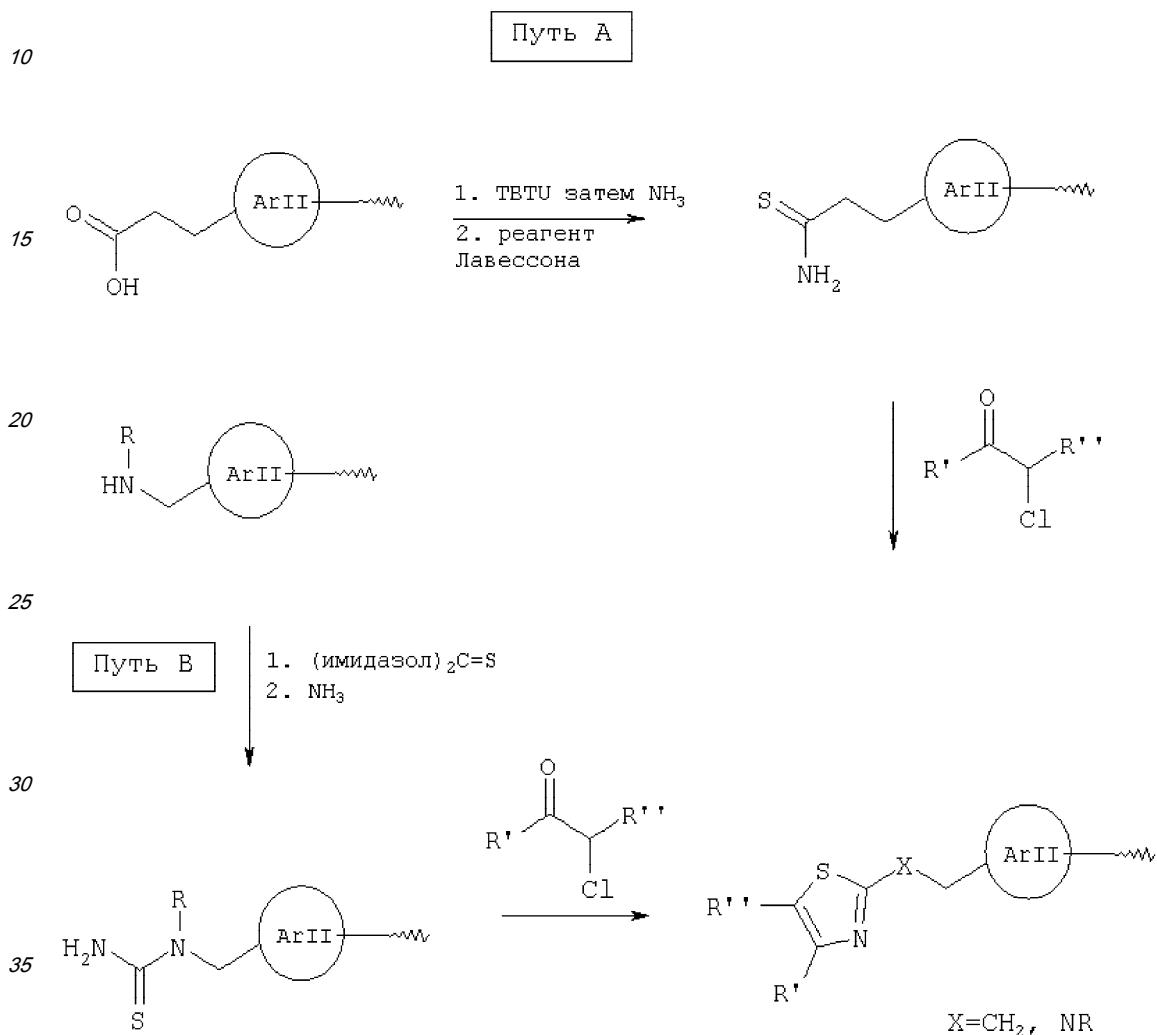
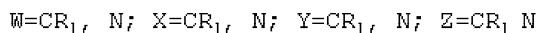
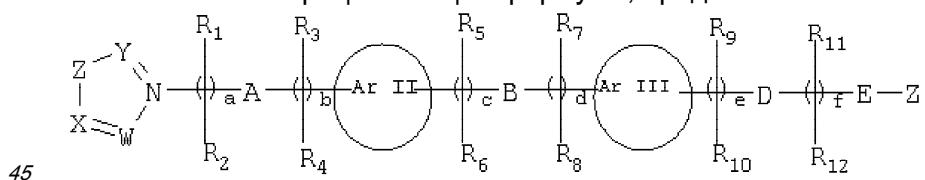


Схема 20

В другом варианте воплощения данного изобретения, ArI представляет собой 40 пятичленный гетероцикл общей формулы, представленный на Фигуре 2.



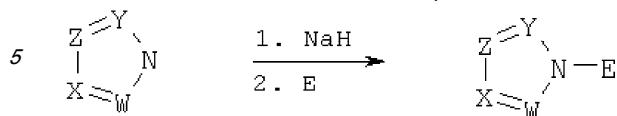
При условии, что когда $A=O, N$ или S , "a">>1

50

Фигура 2

В частности, этот гетероцикл может быть пиразолом, имидазолом или триазолом. Эти системы можно получить алкилированием N-незамещенного гетероцикла, используя

основание, такое как гидрид натрия, в растворителе, таком как ДМФ, ТГФ, DMPU или комбинации из этих растворителей, при или около 0°C, и электрофильное соединение, такое как алкилгалогенид, циклический карбонат или эпоксид (Схема 21).



10 $W=CR, N; X=CR, N; Y=CR, N; Z=CR$

Схема 21

Эти электрофилы могут включать ArII или продукты алкилирования можно далее модифицировать и связать с фрагментом, содержащим ArII, на последующей стадии, как описано выше. Например (Схема 22), 3,5-дизамещенный пиразол получают взаимодействием альдегида с β -тозилгидразинофосфонатом, используя опубликованную методику (Almirante, N.; Benicchio, A.; Cerri, A.; Fedrizzi, G.; Marazzi, G.; Santagostino, M. Synlett 1999, 299). Это промежуточное соединение затем может быть алкилировано гидридом натрия/этиленкарбонатом в ДМФ (в качестве конкретного примера смотри Collins, J.L.; Blanchard, S.G.; Boswell, G.E.; Charifson, P.S.; Cobb, J.E.; Henke, B.R.; Hull-Ryde, E.A.; Kazmierski, W.M.; Lake, D.H.; Leesnitzer, L.M.; Lehmann, J.; Lenhard, J.M.; Orband-Miller L.A.; Gray-Nunez, Y.; Parks, D.J.; Plunkett, K.D.; Tong, Wei-Qin. J. Med. Chem. 1998, 41, 5037). Это промежуточное соединение может быть, в свою очередь, связано с фрагментом, содержащим ArII, реакцией Mitsunobu, как описано выше.

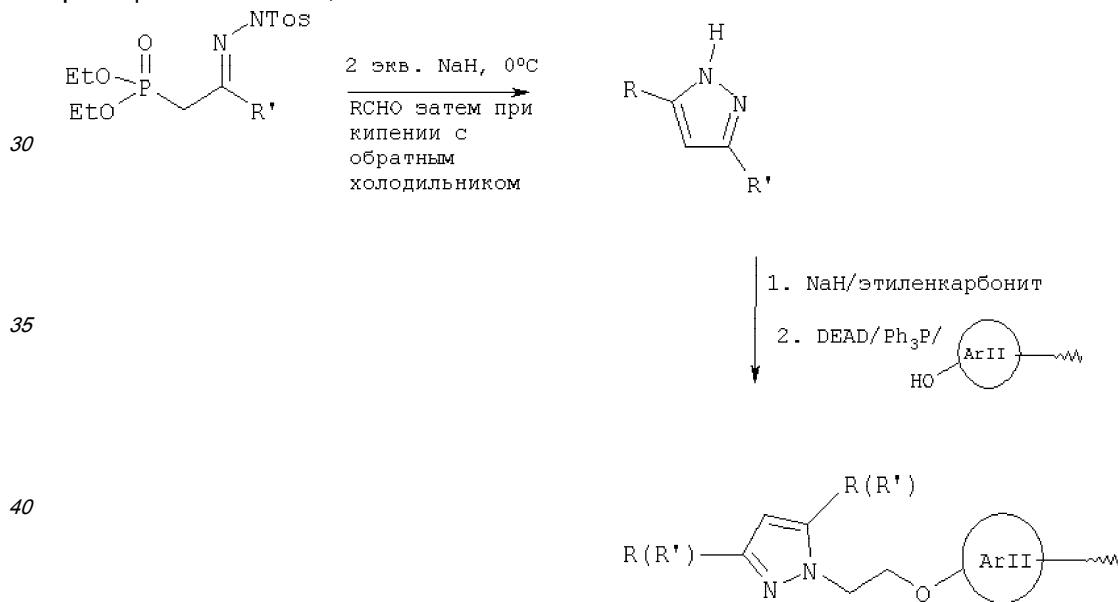
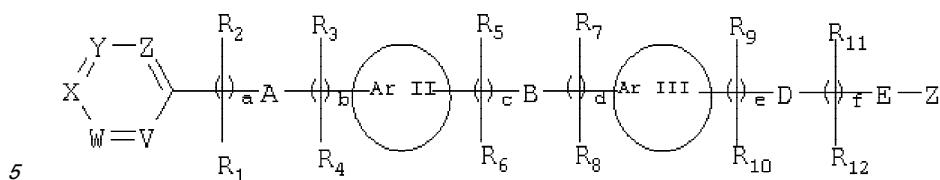


Схема 22

45 В другом варианте осуществления данного изобретения, ArI представляет собой замещенный бензол, пиридин, пиридин, пиразин или пиридазин (Фигура 3). Эти системы можно получить, применяя некоторые из общих синтетических способов, детально рассмотренных в другом месте описания данного изобретения.

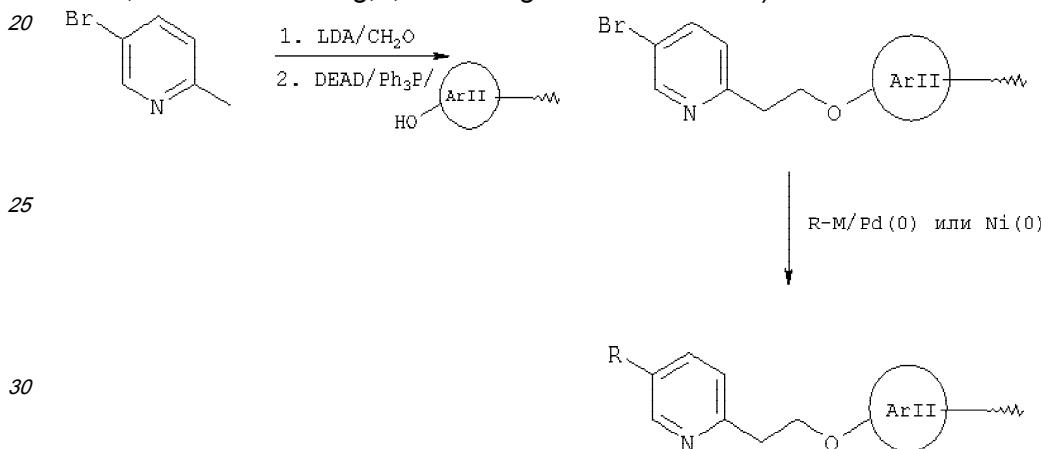
50



W=CR₁, N; X=CR₁, N; Y=CR₁, N; Z=CR₁ N

10 Фигура 3

Более конкретно (Схема 23), обработка известного 5-бром-2-метилпиридина (Graf. J. Prakt. Chem. 1932, 133, 19) LDA, затем формальдегидом в ТГФ при низкой температуре (обычно около -78°C) с последующим связыванием по Mitsunobu полученного спирта с ароматическим спиртом, содержащим ArII, дает производное бромпиридина, которое затем можно модифицировать с получением различных алкил- и арилзамещенных пиридинов перекрестным связыванием с соответствующим алкил- или арилорганометаллическим соединением в условиях катализа палладием или никелем (общие обзоры смотри Knight, D.W. and Billington, D.C. in Comprehensive Organic Synthesis Vol. 3, p.413, and 481, Trost, B.M. and Fleming, I; Eds. Pergamon Press 1993).



35 Схема 23

Аналогичные методики с использованием соответствующего 5-бром-2-метилпириимида (Kosolapoff, G.M.; Roy, C.H. J. Org. Chem. 1961, 26, 1895), 2-иод-5-метилпиразина (Hirshberg, A.; Spoerr, P.E.; J. Org. Chem., 1961, 26, 1907) и 3-бром-6-метилпириазина (Counotte-Potman, A.; van der Plas, H.C.; J. Heterocycl. Chem., 1983, 20, 1259) обеспечивают подход к получению соответствующих пириимидов, пиразинов и пириазинов, соответственно.

В другой разновидности данного общего класса, ArI представляет собой 3-гетероатом-замещенный пириазин. Например (Схема 24), обработка известного 3,6-дibromипириазина алкоxидом металла (содержащим ArII, и полученным из соответствующего спирта и гидрида натрия) в растворителе, таком как ДМСО, обеспечивает алкоxизамещенный бромипириазин. Бромид может быть трансформирован в ряд заместителей, как описано выше для пиридинов. В частности, связывание по Сузуки с бороновой кислотой в присутствии основания и палладиевого катализатора обеспечивает соответствующие арилзамещенные пириазины.

50

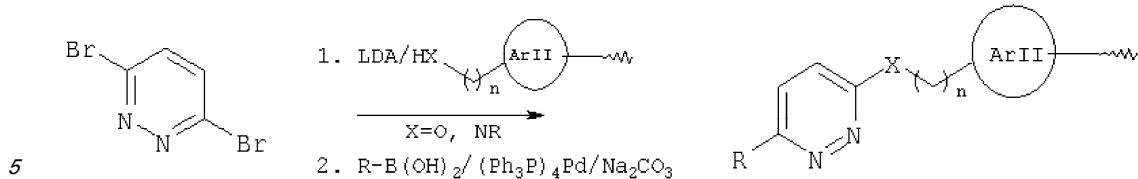
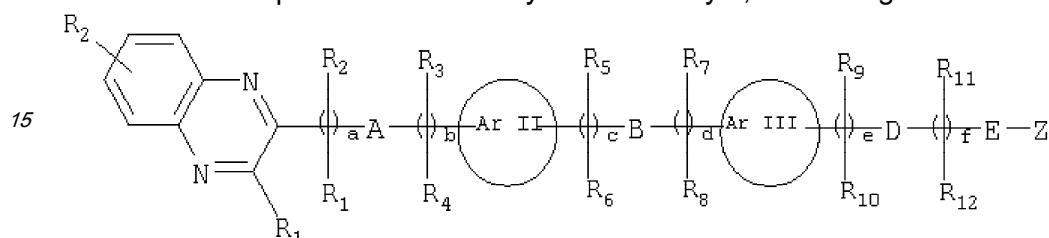


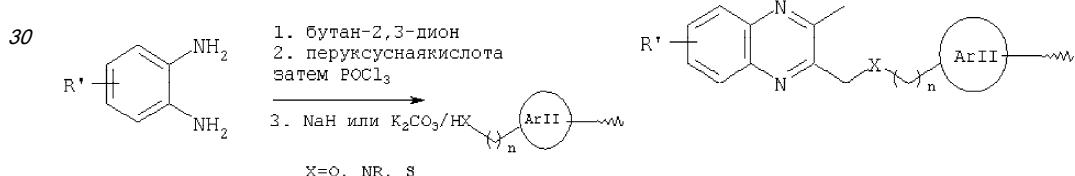
Схема 24

В другом варианте воплощения данного изобретения, ArI может быть замещенным хиноксалином (Фигура 4). Эти системы конструируются конденсацией 1,2-дикарбонильного соединения с 1,2-диаминобензолом (смотри обзор Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; Scriven, E.F.V. Eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II; Vol 6 Pergamon Press (1966)).



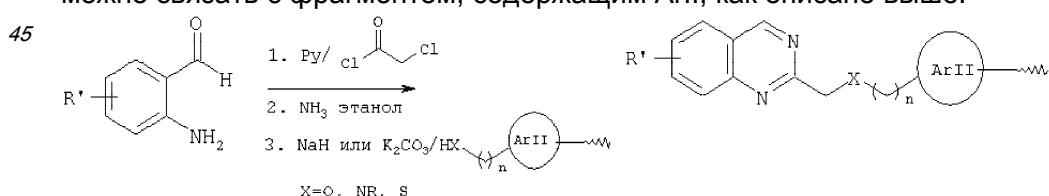
20 Фигура 4

Функционализацию (введение функциональных групп) этих систем и связывание с ArII можно осуществлять, используя способы, описанные для родственных пиразинов. Например (Схема 25), конденсация 1,2-диаминонапицола с 2,3-бутадиеном обеспечивает 2,3-диметилхиноксалин. N-окисление данного промежуточного соединения пероксикарбоновой кислотой и обработка продукта ацетилхлоридом дает 2-хлорметил-3-метилхиноксалин (Ahmed, Y.; Habib, M.S.; Bakhtiari, B. Bakhtiari, Z. J. Org. Chem., 1996, 31, 2613). Затем это промежуточное соединение связывают с фрагментом, содержащим ArII, в стандартных условиях.



35 Схема 25

В другом варианте воплощения настоящего изобретения, ArI может быть хиназолином (Схема 26). Такие системы обычно получают конденсацией производного о-амиnobензальдегида или о-аминоарилкетона с хлорангидридом карбоновой кислоты с последующим нагреванием с аммиаком. Например, конденсация о-амиnobензальдегида с хлорацетилхлоридом в присутствии пиридина с последующим взаимодействием продукта с аммиаком в растворе этанола при комнатной температуре (Armarego, W.L.F.; Smith, J.I.C. J. Chem. Soc., C, 1966, 234) дает 2-хлорметил-замещенный хиназолин, который можно связать с фрагментом, содержащим ArII, как описано выше.



50

Схема 26

Родственные кольцевые системы хиназолин-4-она (Схема 27) можно получить конденсацией о-амиnobензонитрила и хлорангидрида карбоновой кислоты с последующим

замыканием кольца, используя реагент, такой как мочевина-пероксид водорода в присутствии основания, такого как карбонат калия (Bavetsias, V. Synth. Coiamun. 1998, 28, 4547). В другой разновидности хиназолиновой системы, 4-гетероатом-замещенные хиназолины можно получить конденсацией аминобензонитрила с хлорацетонитрилом в присутствии кислоты, такой как HCl или HBr (Chhabria, M.T.; Shishoo, C. J. Heterocycles 1999, 51, 2723). Полученную систему можно связать с ArII, как описано выше. 4-Галоген-заместитель затем можно модифицировать нуклеофильным замещением алcoxидом металла в растворителе, таком как ДМСО.

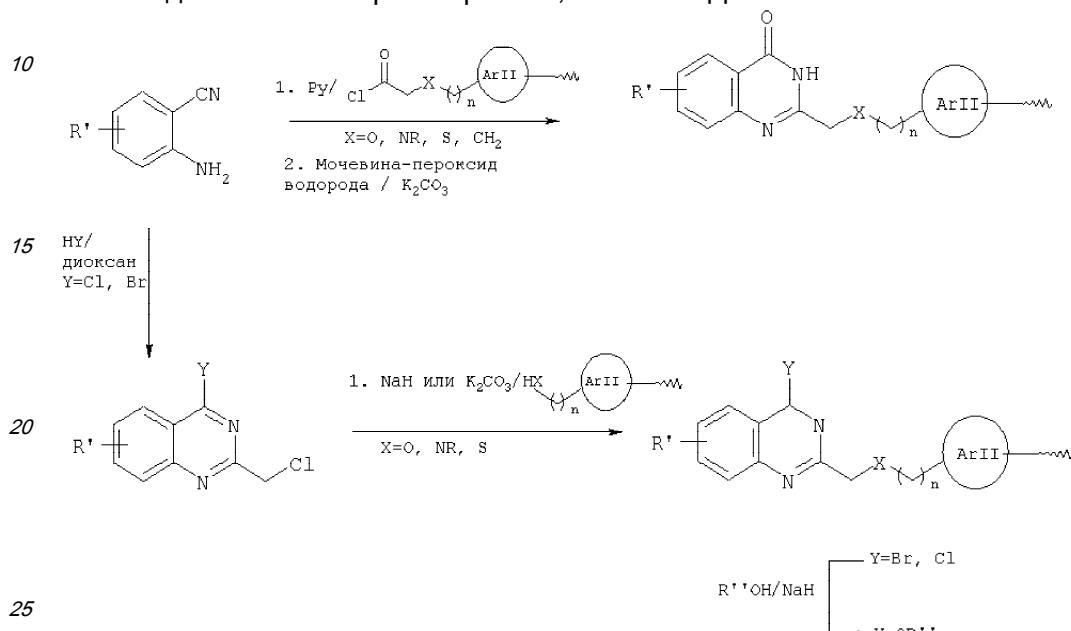


Схема 27

Общая реакция получения реагентов, таких как соединения формул VI, IX, X, XIII и XIV (схемы 1-3), представлены на схеме 28. Галогенирование метил-замещенного ароматического соединения реагентом, таким как N-бромсукцинимид, в условиях присутствия свободных радикалов обеспечивает получение галогенметил-замещенных ароматических реагентов.



Схема 28

Альтернативное получение некоторых алкилирующих реагентов представлено на схеме 29. Например, замещенные производные 2-хлорметилхинолина можно получить, используя двухстадийный способ (Смотри, J. Med. Chem. 1991, 34, 3224). Окисления азота с получением N-оксида можно достичь с помощью окислителя, такого как м-хлорнадбензойная кислота или пероксид водорода. Реакция N-оксида с реагентом, таким как толуолсульфонилхлорид, при повышенных температурах может обеспечить заданное хлорметильное производное. Эта химия может быть также распространена на производные 2-николина, где в 6-положении заместитель не является водородом.

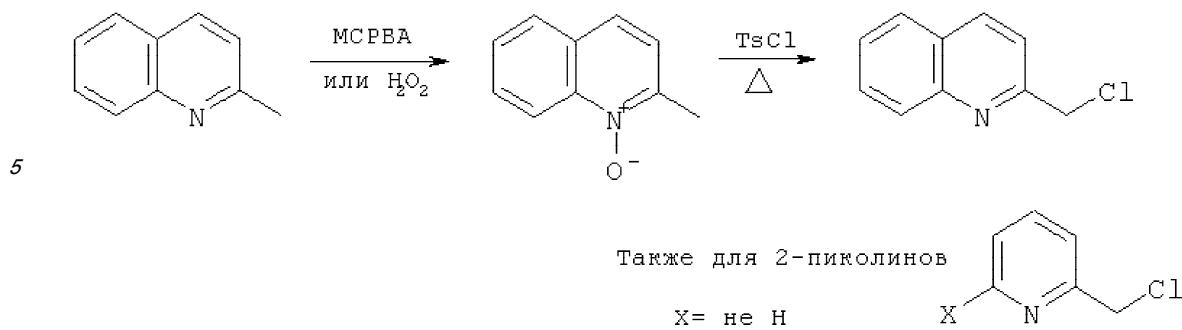
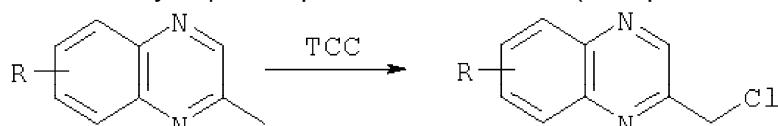


Схема 29

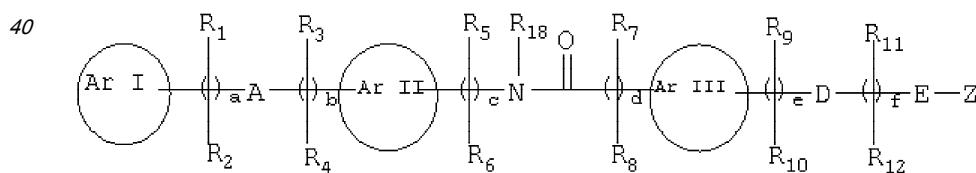
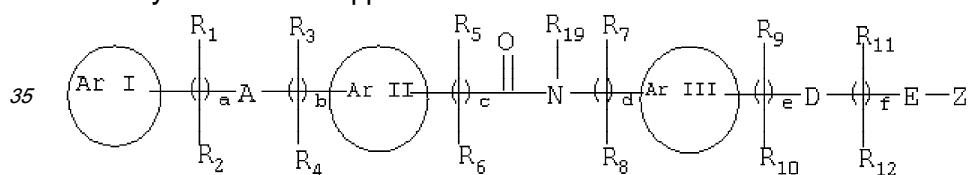
Получение реагентов, которые могут быть использованы в качестве алкилирующих агентов формулы VI (схема I) представлено на схеме 30. В случае систем хинокалинового кольца, использование трихлоризоциануровой кислоты (TCC) может дать 20 соответствующий хлорметильный аналог (смотри, Cheia. Ber. 1987, 120, 649).



20

Схема 30

В конкретном варианте воплощения данного изобретения, В формулы I может представлять амидный линкер одной из двух форм, представленных на Фигуре 5. Соединения этой формулы можно получить из фрагмента карбоновой кислоты и аминового фрагмента, используя стандартные реагенты для образования пептидной связи. Их можно также получить реакцией с активированным производным карбоновой кислоты, таким как, но не ограничиваясь им, хлорангидрид или ангидрид в комбинации с аминовым фрагментом в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин. Должно быть очевидно, что, по существу, те же самые способы можно использовать в случае, когда группа А формулы I является амидным линкером, используя соответствующую карбоновую кислоту и аминовые фрагменты.



45

Фигура 5

В частности, систему (7) 2-аминометил-6-замещенной бензойной кислоты можно получить, используя схему реакций, представленную на схеме 31. Селективное восстановление замещенного ангидрида фталевой кислоты (9) стерически затрудненным литийтриалкилборогидридом, таким как L-селектрид, обеспечивает лактон (10), региоселективно (Смотри Krishnamurthy, Heterocycles, 1982, 18, 4525). Взаимодействие данного лактона с фталимидом калия дает защищенный амин в соответствии со способом

Борнштейна, Org. Syn. Collective Vol IV, 1963, 810. Удаление фталимидной защитной группы, используя стандартные условия снятия защиты гидразином, может дать аминокислоту (7).

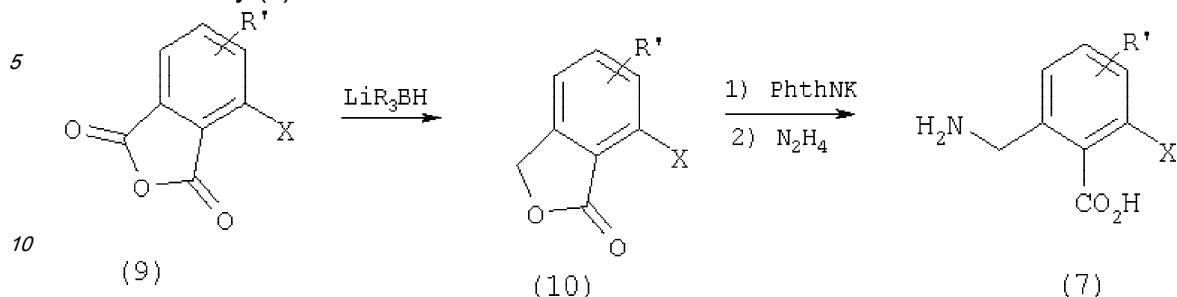


Схема 31

- 15 Полуэфиры 1,2-карбоновой кислоты, такие как 12 (Схема 32) являются предшественниками для структур, связанных амидной связью (Фигура 5), в которых фрагмент, содержащий ArIII, является ацильным донором. Эти системы можно получить несколькими путями: Алкоголиз фталевого ангидрида (9) может дать селективно изомер (11) плюс меньшее количество изомера (12). Эстерификацию с получением диэфира (13)
20 можно осуществить, используя различные условия, такие как эстерификацию по Фишеру. Гидролиз диэфира может дать региоизомер (12) в качестве основного изомера помимо изомера (11).

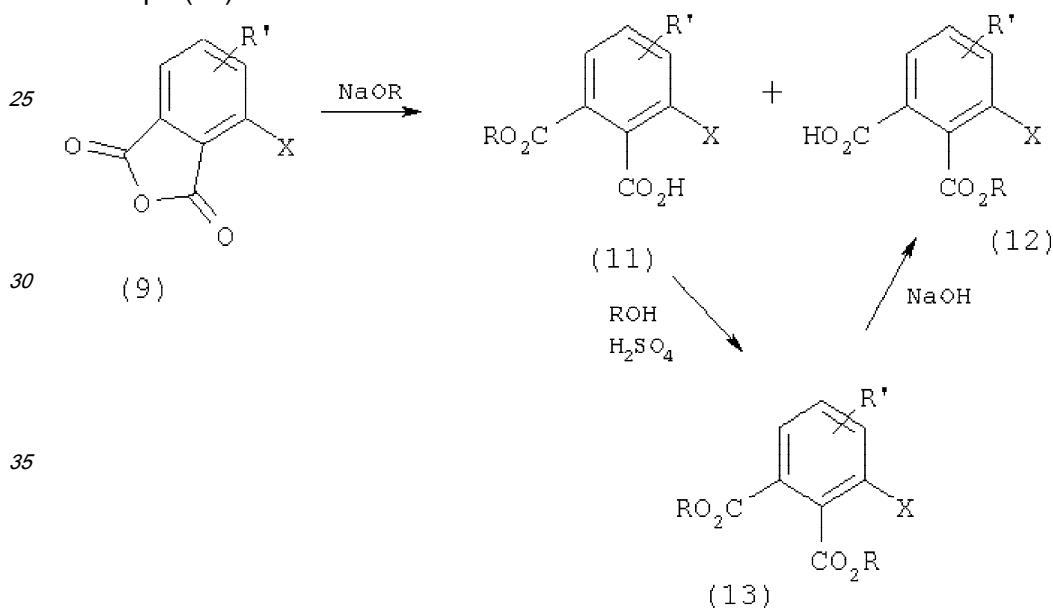


Схема 32

Производные фталевого ангидрида, такие как (9), можно, в свою очередь, получить из соответствующей двухосновной кислоты (дикислоты) (14), как показано на схеме 33, используя дегидратирующие условия, такие как, но не ограничиваясь ими, горячий уксусный ангидрид.

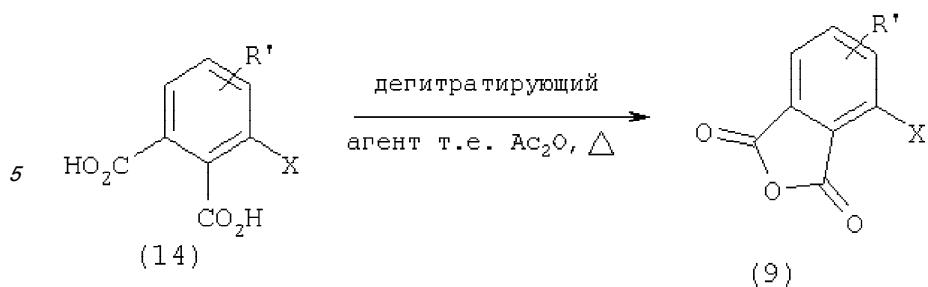


Схема 33

10 В одном варианте осуществления данного изобретения, ArIII-(CR₉R₁₀)_e-D-(CR₁₁R₁₂)_f-E-Z, взятые вместе, составляют замещенную бензойную кислоту. Используемая последовательность реакций для конструирования данного типа системы представлена на схеме 34. Лактон (полученный, как указано на схеме 31) можно подвергнуть нагреванию с бромистоводородной кислотой, чтобы получить бромметилкарбоновую кислоту.

15 Карбоксилат можно этерифицировать, получая хлорангидрид кислоты, за которым следует взаимодействие со спиртом, чтобы получить промежуточный бромид, который может быть использован, как описано на схеме 2, формула XIII.

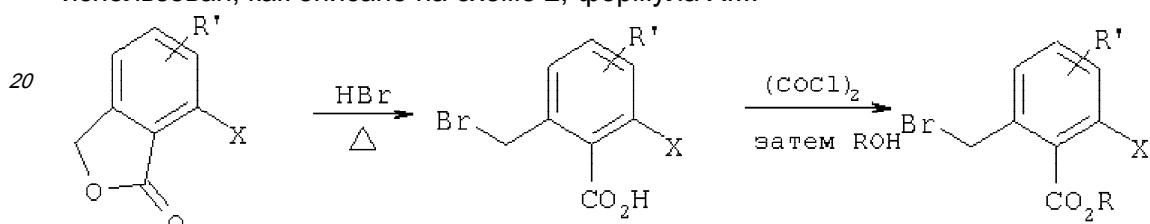


Схема 34

Альтернативная картина замещения бензоата может быть доступна с использованием реакции Альдера-Рикерта, как показано на схеме 35 (Смотри, J. Org. Chem. 1995, 60, 560). 2-Силилоксициен можно получить из енона, используя сильное основание, такое как LDA, и улавливание енолята силилирующим реагентом. Нагревание данного диена с ацетилендикарбоксилатом при повышенных температурах может дать далее продукт Альдера-Рикерта. Алкилирование фенольного гидроксила в стандартных условиях (используя алкилирующий агент R'-L, где L является удаляемой группой) с последующим омылением диэфира может дать промежуточное соединение двухосновной кислоты (дикислоты), манипулируя с которым в соответствии с химией, представленной на фигурах 31-34, можно получить полезные промежуточные соединения для получения соединений формулы I.

X=галогенид, O-алкил, алкил

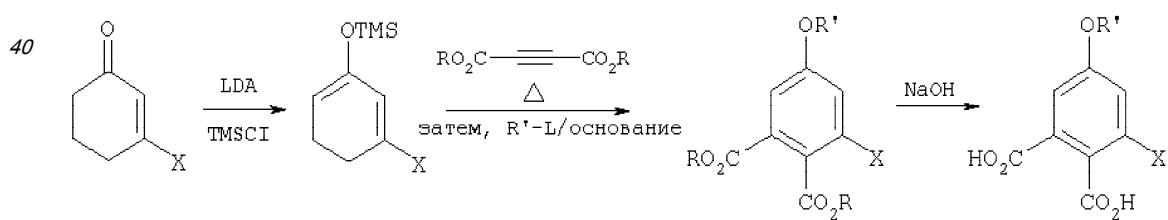


Схема 35

Другим конкретным вариантом воплощения данного изобретения представляется тот, в котором замещенная часть бензойной кислоты, описанная выше, имеет 6-алкил-2-алкокси заместитель. Получение данного типа системы илюстрируется, используя 6-метил-производное, указанное на схеме 36 (Смотри, Hamada, Tetrahedron, 1991, 47, 8635). Этилацетоацетат и кротональдегид могут быть конденсированы с получением циклического β -кетоэфира. Последующая ароматизация, опосредованная комбинацией

хлорид лития/хлорид меди(II), данного промежуточного соединения может быть осуществлена при повышенных температурах с получением заданного салицилатного сложного эфира. Далее фенольный гидроксил этой системы может быть дериватизирован алкилированием, как описано в другом месте описания данного изобретения.

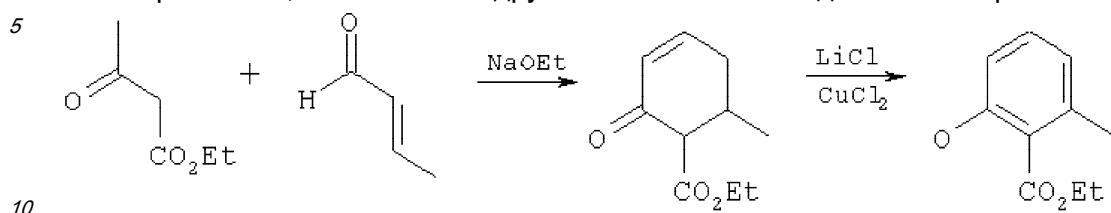
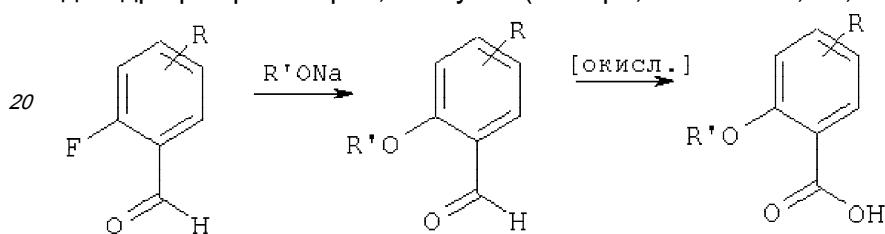


Схема 36

Кроме того, системы 6-алкил-2-алоксибензоата можно получить ароматическим нуклеофильным замещением 2-фтор-бензальдегида, при повышенных температурах, 15 аллоксидом (схема 37) с получением 2-алоксибензальдегида. Затем может быть проведено окисление альдегида в кислоту, используя условия, такие как хлорит натрия, 20 дигидрофосфат натрия, изобутен (Смотри, JACS 1980, 45, 1176).



25

Схема 37

В другом варианте воплощения данного изобретения, В формулы I может представлять атом серы, образующий тиоэфирную связь (Схема 2, Формулы (XI и XII)). Этот тип системы 30 можно получать стандартным тиолалкилированием, используя подходящее основание (такое как карбонат, гидроксид или гидрид натрия или калия, или амин, такой как 35 триэтиламин) с получением аниона тиола и затем взаимодействием этой разновидности с соответствующим электрофилом, таким как алкилгалогенид или сульфонатный сложный эфир. Аналогично, группы А и D формулы I могут также представлять, независимо, атом 40 серы. Должно быть очевидно, что такие же преобразования, как изображенные на схемах ниже, могут быть применены к соединениям формул (VII, VIII, XI, XII и XVI; схемы 1-3).

Ароматические тиолы можно получать из соответствующих фенолов. Например, 45 получение 2-тиобензоата (10) из салицилата (7) можно осуществить, как показано на схеме 38. (смотри. Guise J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1982, 8, 1637). Тионокарбамат (8) можно получить из соответствующего фенола (7), используя 50 тиокабамилхлорид. Пиролиз (8) ($>300^{\circ}\text{C}$) может дать продукт перегруппировки (9), который после гидролиза может дать тиол (10).

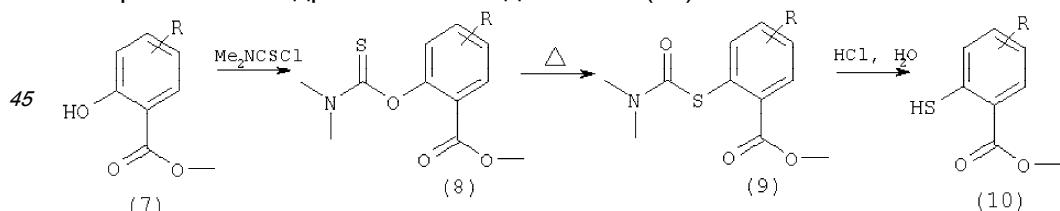


Схема 38

Другое используемое преобразование заместителя кольца заключается в 50 преобразовании анилина в ароматический тиол. Как показано на схеме 39, за диазотированием анилина, такого как (11), следует преобразование диазониевой соли (12) в дисульфид (13), используя сульфид натрия. Восстановление дисульфида

комбинацией цинк/уксусная кислота может дать тиол (14) (Смотри, Guise J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1982, 8, 1637).

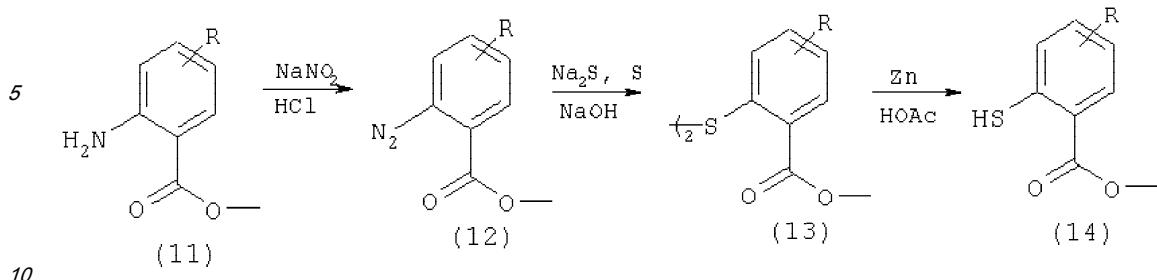


Схема 39

В конкретном варианте воплощения данного изобретения, ArIII может представлять галоген-замещенное ароматическое соединение. Синтез особо значимой системы изображен на схеме 40. Региоселективное галогенирование 2,6-дизамещенного фенола с 15 целью получения 4-галогенфенольной системы можно осуществить с галогенирующим реагентом, таким как сульфурилхлорид (Смотри, J. Het. Chem. 1989, 26, 1547). Фенольная гидроксильная группа далее может быть подвергнута преобразованию, как описано в другом месте описания данного изобретения.

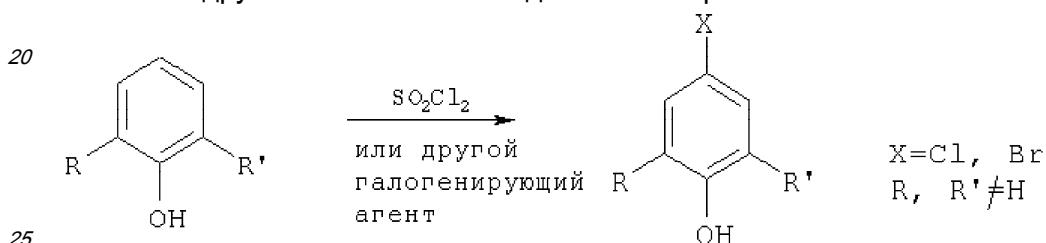


Схема 40

Альтернативный способ получения галоген (или алкокси)-замещенного бензоата представлен на схеме 41. Сначала анилин превращают в его диазониевую соль, используя азотистую кислоту, с последующим преобразованием в соответствующий нитрил, используя реагент, такой как цианид меди (II) (Смотри, Chem. Ber. 1983, 116, 1183). Затем цианогруппу гидролизуют в кислоту (смотри, Fuson, JACS 1941, 63, 1679). Затем кислоту можно защищить в виде сложного эфира, чтобы допустить дальнейшие преобразования системы, как описано в другом месте описания данного изобретения.

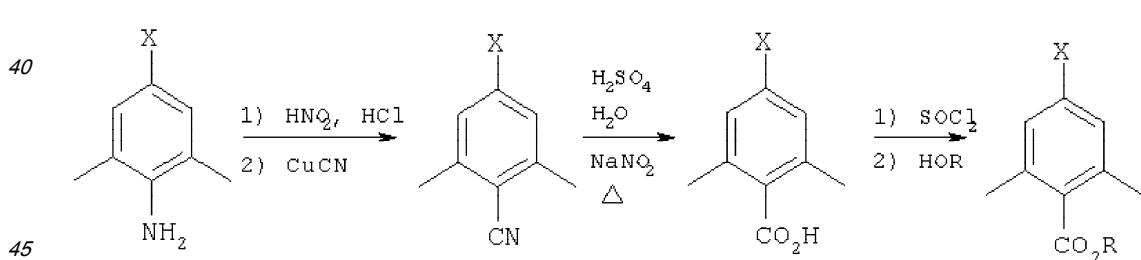


Схема 41

Орто-галогенбензоат можно получить аналогично, путем diazотирования о-
50 карбоксианилина, с последующим взаимодействием с галогенидом меди (Схема 42).

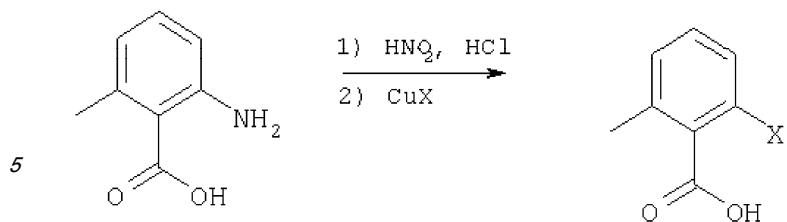
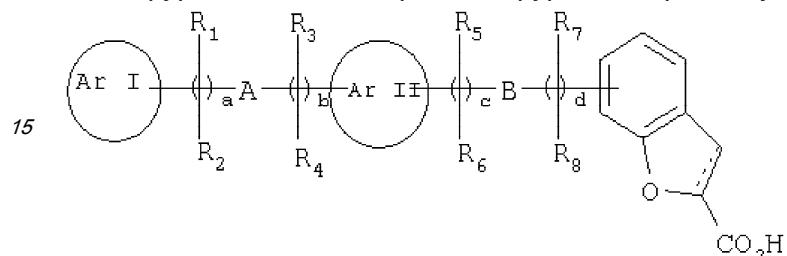


Схема 42

10 В другом варианте воплощения данного изобретения, ArIII представляет собой бензофуанил или дигидробензофуанил карбоновую кислоту, как изображено на Фигуре 6



Фигура 6

20 Бензофуран-2-карбоксилатные производные можно получить, как показано на схеме 43, циклизацией соответствующим образом замещенного 2-карбонилфеноксиацетата в основных условиях. Восстановление полученного бензофурана в соответствующий 2,3-дигидробензофуран можно осуществить, используя натриевую ртутную амальгаму в основных условиях (Смотри, J. Med. Chem. 1984, 27, 570).

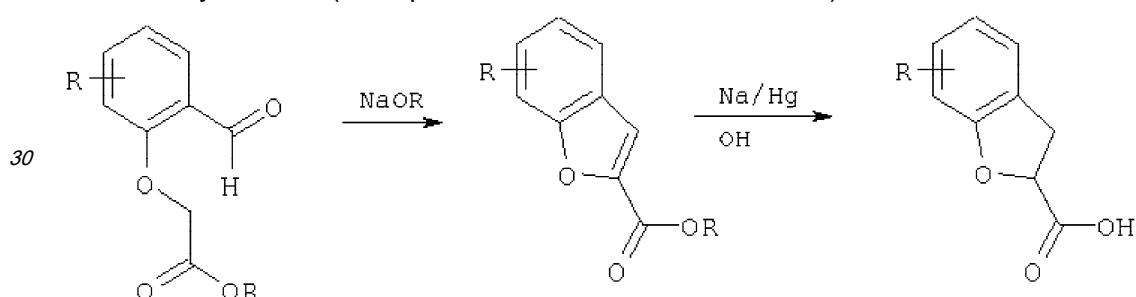


Схема 43

35 Альтернативный синтез системы 2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилатной кольцевой системы представлен на схеме 44 (Смотри, J. Med. Chem. 1981, 865). Перегруппировка Кляйзена замещенного аллилфенилового эфира при повышенной температуре, такой как 40 250°C , либо в неразбавленном состоянии, либо в растворителе, таком как диметиланилин, может дать о-аллилфенол. Окисление надкислотой данного промежуточного соединения дает 2-гидроксиметил-2,3-дигидро-бензофуран, который далее может быть окислен в карбоновую кислоту, используя целый ряд окисляющих агентов, таких как реагент Джонса.

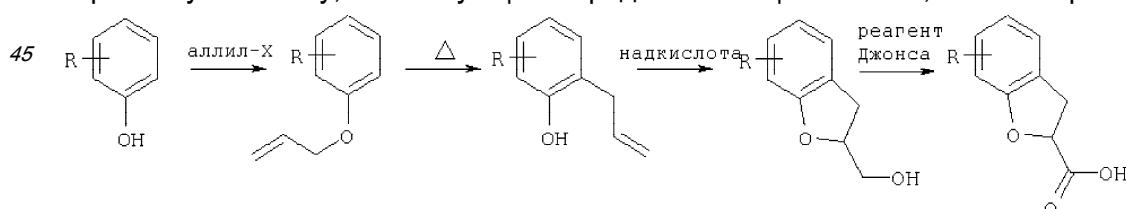
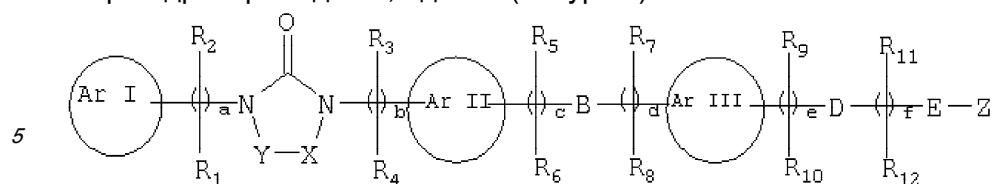


Схема 44

50 В другом варианте воплощения данного изобретения, "A" может представлять имидазолидин-2-он, тетрагидропиrimидин-2-он, имидазолин-2,4-дион или

тетрагидропиrimидин-2,4-динон (Фигура 7).



Фигура 7

Эти системы получают из амина, содержащего ArI, последовательным ацилированием, аминолизом, замыканием кольца и восстановлением, как проиллюстрировано на схеме 45 (Например смотрите, Kitazaki, T.; Asaka, A.; Tamura, N.; Matsushita, Y.; Hosono, H.; Hayashi, R.; Okonogi, K.; Itoh, K. Chem. Pharm. Bull., 1999, 47, 351 and Basha, A.; Tetrahedron Lett., 1988, 29, 2525). Связывание с ArII можно осуществить преобразованием циклической мочевины N путем обработки основанием, таким как NaH, в ТГФ при около 0°C , затем алкилированием полученного аниона электрофилом, таким как алкилбромид/трифлат, содержащий ArII.

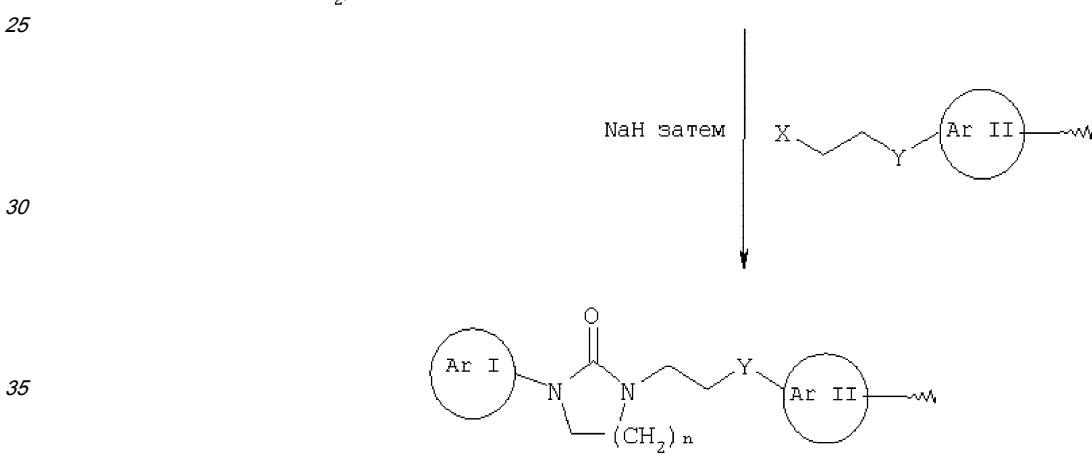
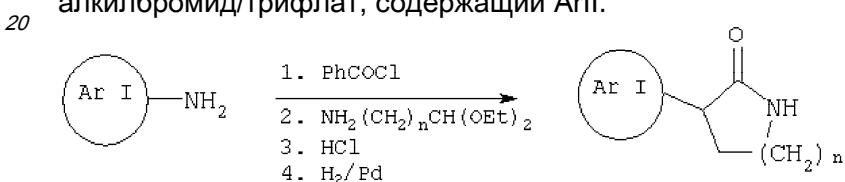
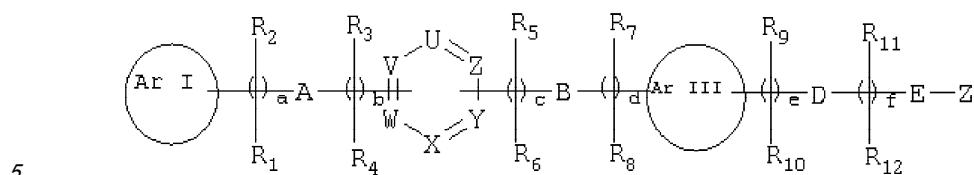


Схема 45

В другом варианте воплощения данного изобретения, ArII представляет собой шестичленное ароматическое кольцо с замещением, представленным на Фигуре 8. В частности, ArII представляет собой замещенный бензол, пиридин, пиримидин, пиридазин или пиразин.



U=CR₁, N, C-; W=CR₁, N, C-; X=CR₁, N, C-; Y=CR₁, N, C-; Z=CR₁, N, C-

Фигура 8

10 В принципе, соответствующим образом функционализированные кольцевые системы данного типа можно получить функционализацией конкретных предшественников с последующим синтезом кольца или путем преобразования предварительно полученной кольцевой системы. Существует множество подходов к синтезу и функционализации вышеупомянутых циклических каркасов в химической литературе (например, смотри (а) Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; Scriven, E.F.V. Eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Vol 5 and Vol 6. Elsevier Science 1996 and references therein).

15 Например (Схема 46) алкилирование метилгликолята алкилгалогенидом, содержащим ArI, используя основание, такое как гидрид натрия, в растворителе, таком как ТГФ или ДМСО, обеспечивает сложный эфир. Конденсация Кляйзена данного сложного эфира с т-

20 бутилацетатом при низкой температуре (обычно ниже -15°C), используя основание, такое как LDA, в ТГФ обеспечивает промежуточное соединение-кетоэфир. Его подвергают взаимодействию с формамидацетатом в присутствии основания, такого как метоксид натрия, в метаноле, получая пиримидинон (Butters, M.J. Heterocyclic Chem., 1992, 29, 1369). Этот тип замещенной ароматической системы в дальнейшем можно

25 функционализировать с целью включения ArII, как описано в другом месте описания данного изобретения.

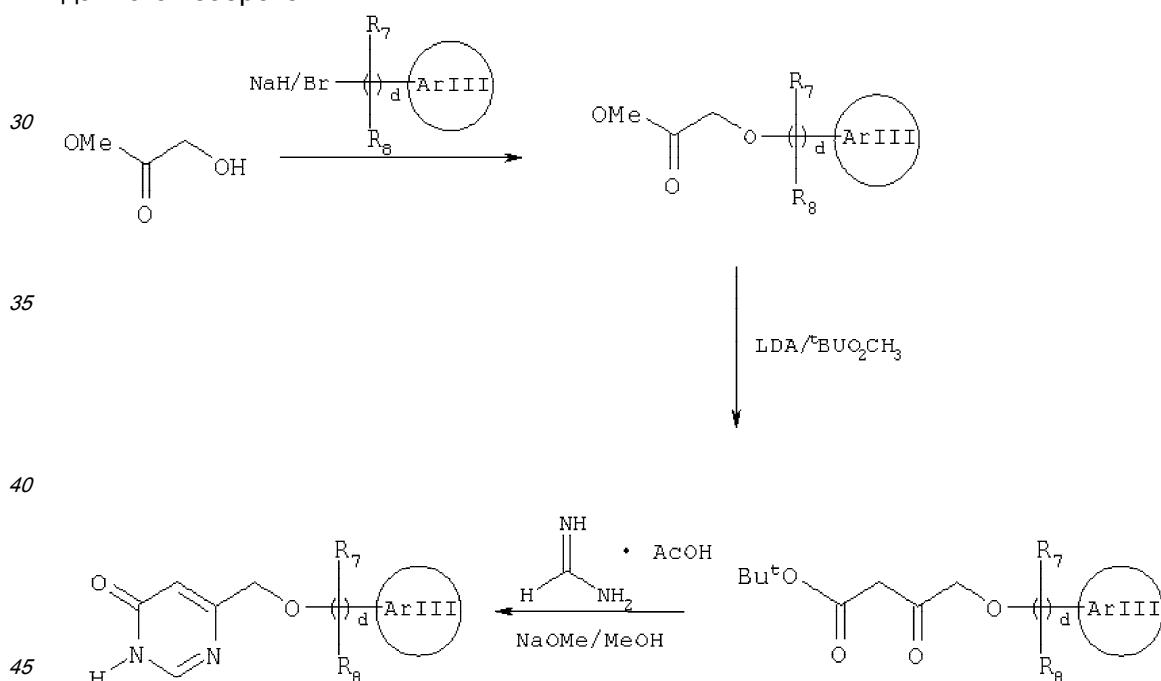


Схема 46

В некоторых случаях, ArII (на Фигуре 8) можно сконструировать трансформацией кольца другого гетероцикла, например, обработка известного 4-бром-2-метоксиfurана (Схема 47, Marini-Bettolo, R.; Flecker, P.; Tsai, T.Y.R.; Wiesner, K. Can. J. Chem. 1981, 59, 1403) алкиллитием при низкой температуре и взаимодействие данного аниона с электрофилом, содержащим ArIII (таким как бромид, альдегид, эпоксид), обеспечивает 4-замещенный furan. Окислительное расщепление данного промежуточного соединения

диоксираном с последующей обработкой гидразином обеспечивает пиридазинон, который в дальнейшем может быть модифицирован с целью включения ArI, как иллюстрировано в другом месте описания данного изобретения.

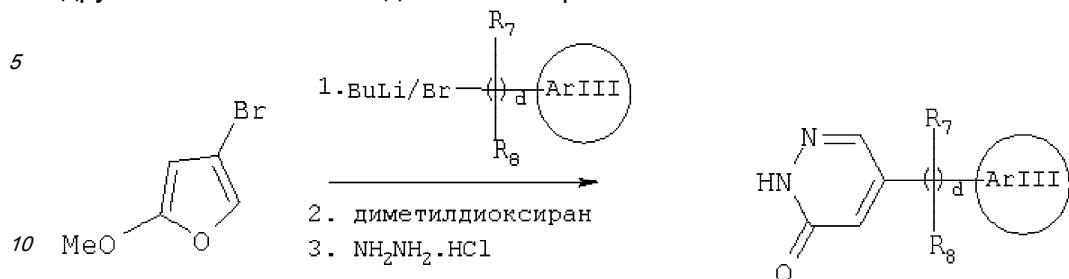


Схема 47

Особо используемый протокол в отношении функционализации гетероциклов включает
этерификацию по Mitsunobu гидроксил-замещенных гетероциклов (или кетотаутомеров),
таких как описано на схеме 48. Обработка известного 6-бромпиридин-2-она (Wibaut, J.P.;
Waayman, P.W.; Vandijk, J. Rec. Trav. Chim. Pays-Bas. 1940, 59, 202) спиртом,
содержащим ArI (или ArIII), в условиях Mitsunobu обеспечивает соответствующий бром-
замещенный пиридиловый эфир (в качестве обычных методик смотри Mitsunobu, O.,
Synthesis, 1981, 1).

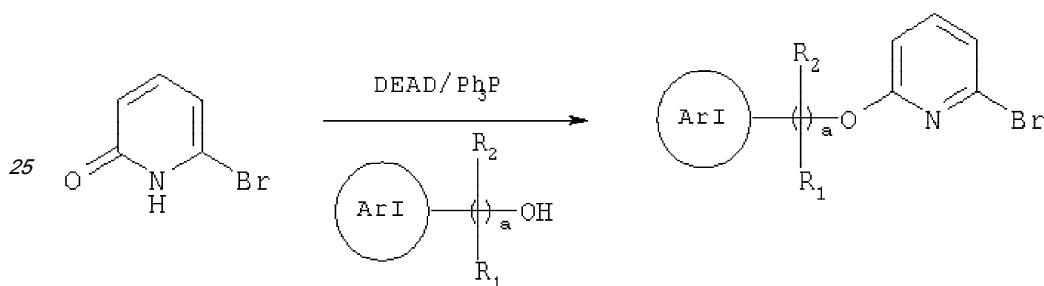


Схема 48

Гетероциклический бромид, полученный таким образом, затем может быть
функционализирован рядом путей. Например, чтобы получить системы с алкенильными
линкерами (схема 49) можно осуществить связывание с винилсттаннаном при катализе
палладием(0) (Схема 49).

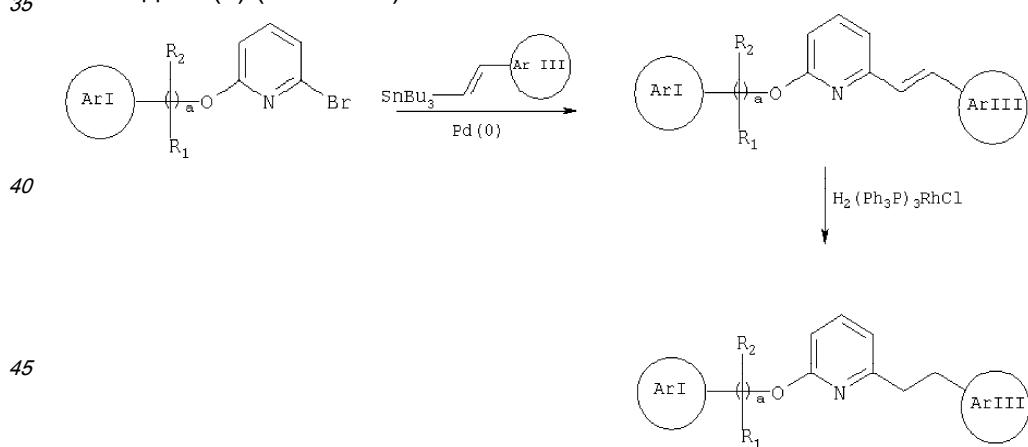


Схема 49

Выбор катализатора и температуры реакции для данного преобразования зависит от
используемого субстрата, однако чаще всего это тетракистрифенилfosфин палладий,
бис(три-фенилфосфин)палладий хлорид, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен/бис-
дибензилиденацитон палладий или 1,2-бис(дифенил-

фосфино)этан/бис(ацетонитрил)дихлорпалладий при температуре между 50°C и 150°C.

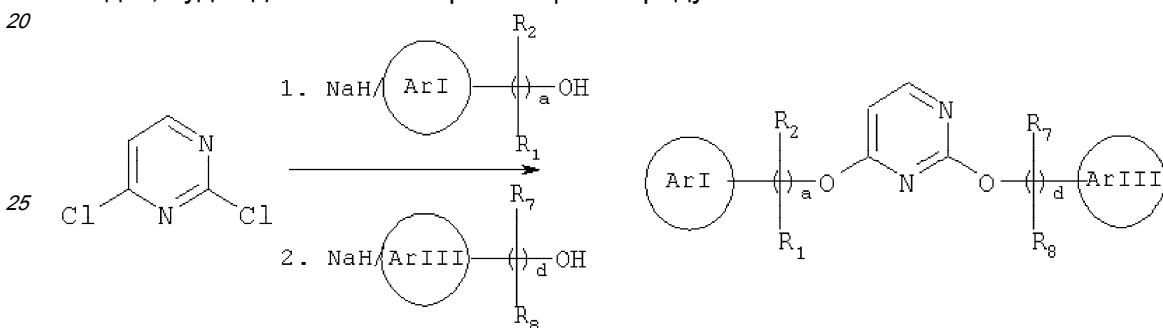
Подходящие растворители включают ДМФ, DMPU, HMPA, ДМСО, толуол и ДМЭ (например, смотри Farina, V. Krishnamurthy, V.; Scott, W.J. *Organic Reactions*, 1997, 50, 1).

Восстановление олефина, используя, например, катализатор Вилкинсона в растворителе, таком как толуол, ТГФ или спирт, при температуре между около 20°C и 80°C обеспечивает соответствующую алкан-связанную систему.

В некоторых гетероциклических системах, где бромид или хлорид расположен в орто- или пара-положении по отношению к азоту кольца, галоген может быть легко заменен на спирт (в присутствии основания, такого как гидрид натрия в растворителе, таком как

толуол, ДМСО, ТГФ, DMPU или HMPA) при комнатной температуре или выше (в качестве примеров смотри Kelly, T.R. et al. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1994, 116, 3657 and Newcome, G.R. et al. *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 1500). Например, алкоголизация 2,4-дихлорпиримидина (Схема 50), используя контролируемое стехиометрическое количество спиртового реагента, содержащего ArI (или ArIII), обеспечивает алкокси-замещенный бромпиримидин.

Последующее взаимодействие данного продукта (обычно выше комнатной температуры) с дополнительным эквивалентом другого спирта, содержащего ArIII (или ArI) обеспечивает несимметрично диалкокси-замещенный гетероцикл. Поскольку 4-положение дихлорпиримидина обычно замещается сначала, порядок, в котором алкокси-заместители вводят, будет диктовать их ориентацию в продукте.



30

Схема 50

Аналогичные способы, использующие 2,6-дигалогенированный пиримидин или 2,6-дигалогенированный пиримидазин, обеспечивают соответствующие диалкокси-замещенные пиридины и пиримидазины.

Простая алкокси-группа, расположенная в орто (положении) к азоту в этих гетероциклических системах, может быть гидролизована в соответствующий гидрокси заместитель, используя водную хлористоводородную кислоту при температуре обычно между комнатной температурой и температурой кипения с обратным холодильником. (Схема 51).

40

45

50

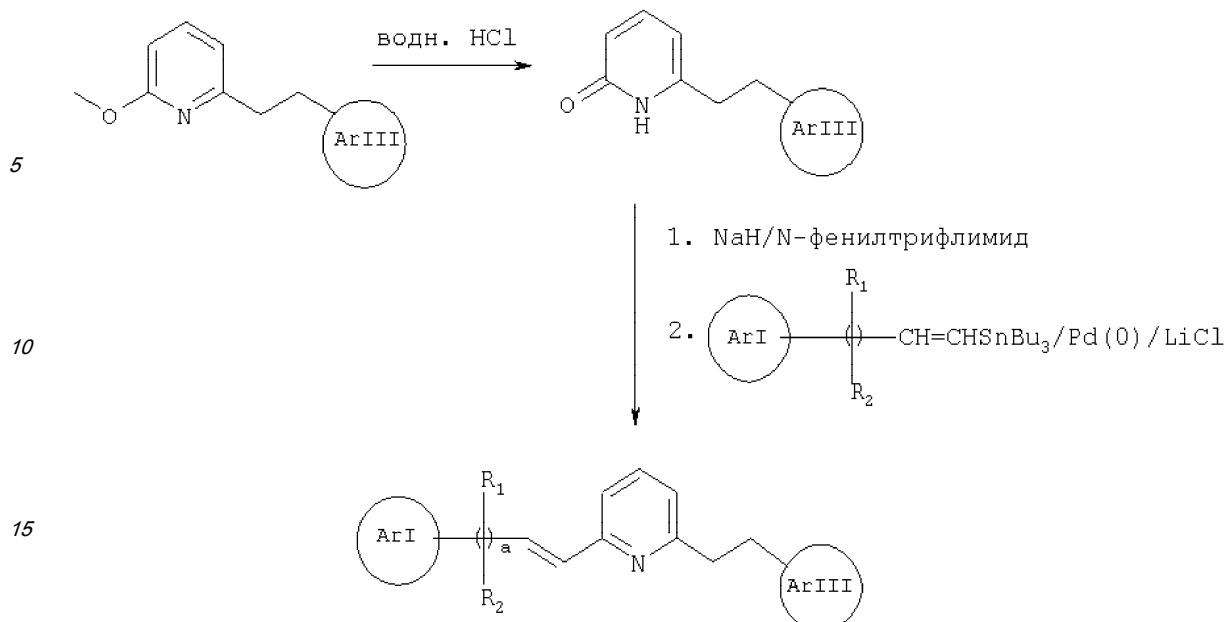


Схема 51

Например (Схема 51), обработка производного 2-метокси-6-алкил-замещенного пиридина хлористоводородной кислотой дает 6-алкил-замещенный пиридин-2-он. Это промежуточное соединение, в свою очередь, далее может быть преобразовано в соответствующий 2-алкокси- или 2-алкенил-замещенные системы, как детально описано в другом месте описания данного изобретения.

Метил, метилен или метиновая группа, расположенная в орто (положении) к азоту кольца в этих гетероциклических системах, может быть депротонирована основанием, таким как алкиллитий или LDA, в растворителе, таком как ТГФ, простой эфир или НМРА, обычно при низкой температуре (ниже 0°C) и полученный анион может быть подвергнут взаимодействию с электрофилами, такими как альдегиды, эпоксиды, алкил-галогениды или α,β -ненасыщенные карбонильные соединения, с получением целого ряда функционализированных гетероциклов.

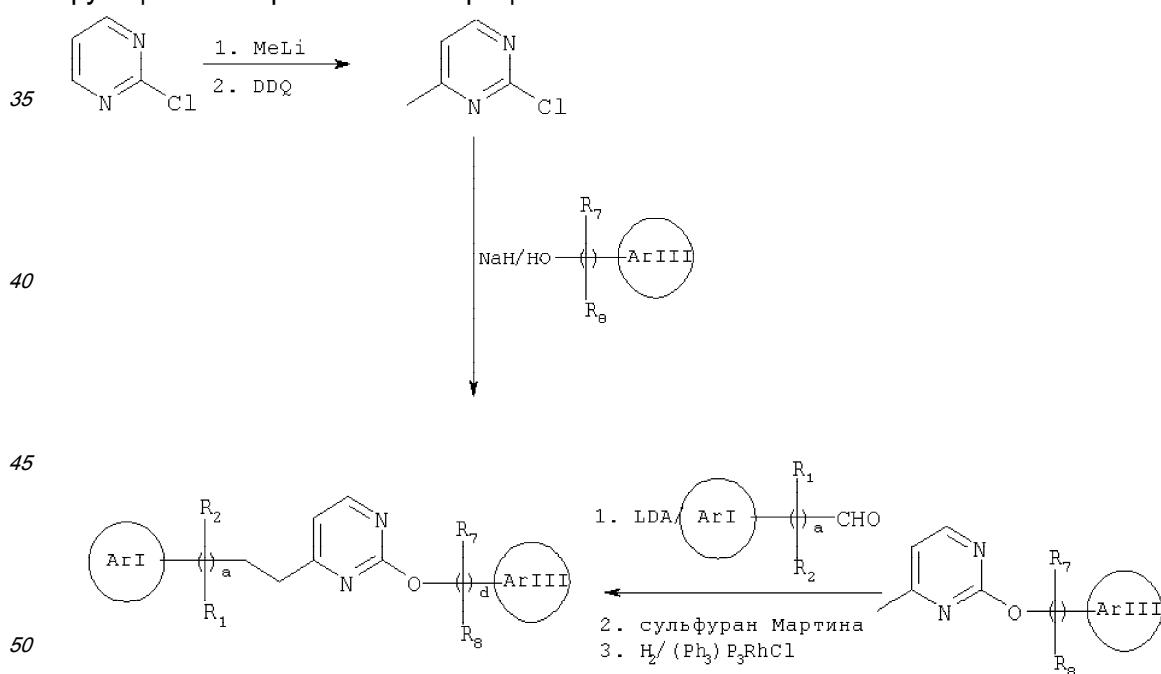
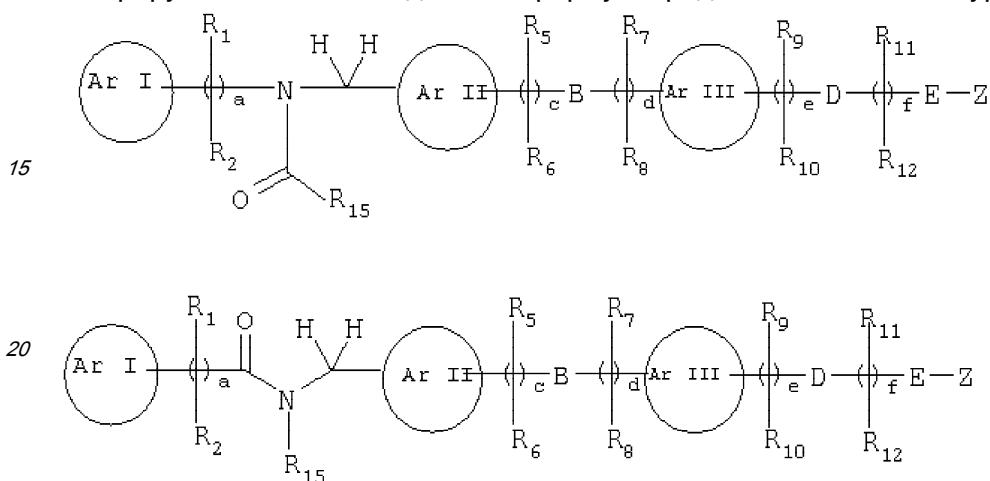


Схема 52

Например (Схема 52), 2-алкокси-4-метилпиримидин обрабатывают, последовательно, LDA и альдегидом при -78°C, получая гидроксизамещенный продукт. Последующая дегидратация данного промежуточного соединения мартин сульфуроном в растворителе, таком как дихлорметан, при температуре окружающей среды с последующим 5 гидрированием полученного олефина обеспечивает 4-Arl-содержащий-алкил-2-алкокси-пиримидин. Аналогичные методики, примененные по отношению к 2-хлор-6-метилпиразину (Karmas, G.; Spoerri, P.E.; J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 1580) приводят к получению соответствующего пиразина.

В другом варианте воплощения данного изобретения А может представлять амид, 10 генерируя тем самым соединения формул, представленных на Фигуре 9.



25
Фигура 9

Получение иллюстративного примера в пределах этой серии представлено на схеме 53. Гидроксимальдегид может быть подвергнут взаимодействию с бромалкилэфирам с 30 получением промежуточного соединения, альдегидэфира. Восстановительное аминирование альдегида с последующим ацилированием может дать амид.

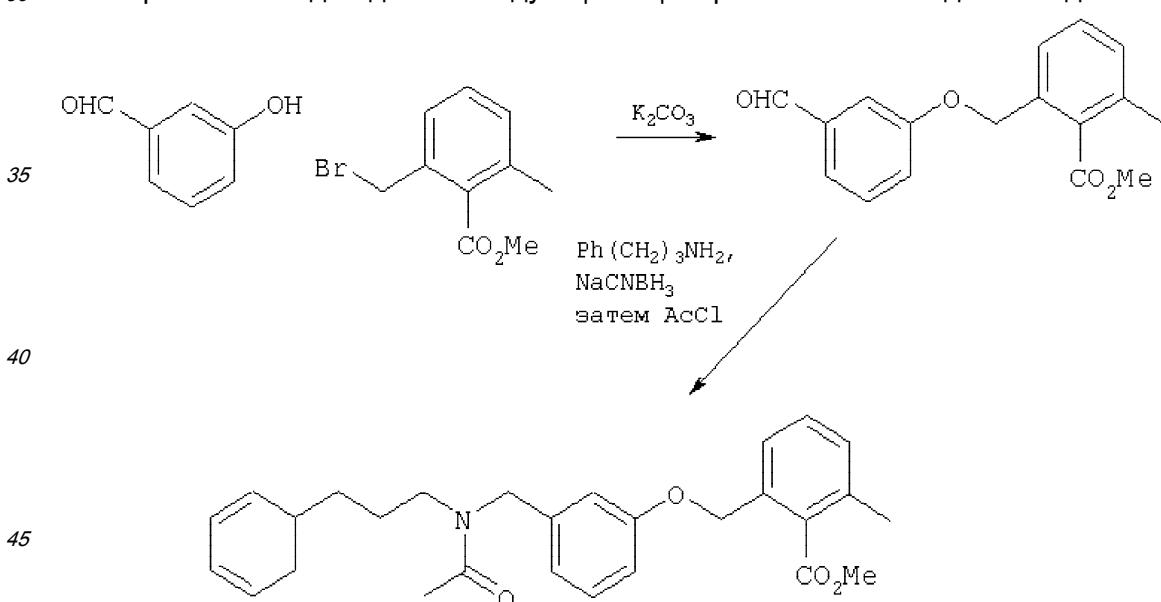


Схема 53

50 Кроме того, соединения данного изобретения можно легко синтезировать твердофазными способами, как иллюстрируется на Схемах 54 и 55, используя загрузки (XII)-(XVII), приведенных в Таблице I.

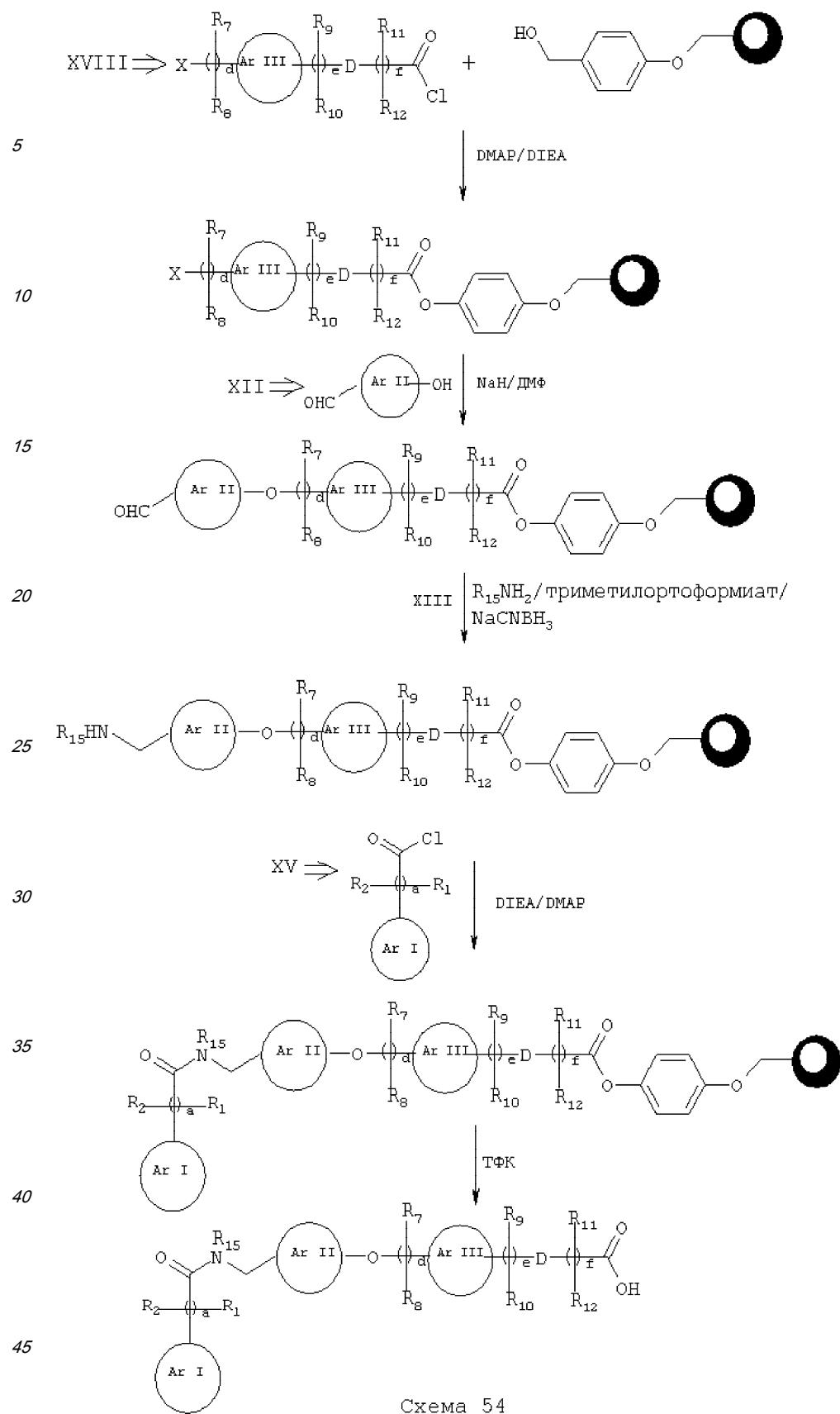


Схема 54

Z

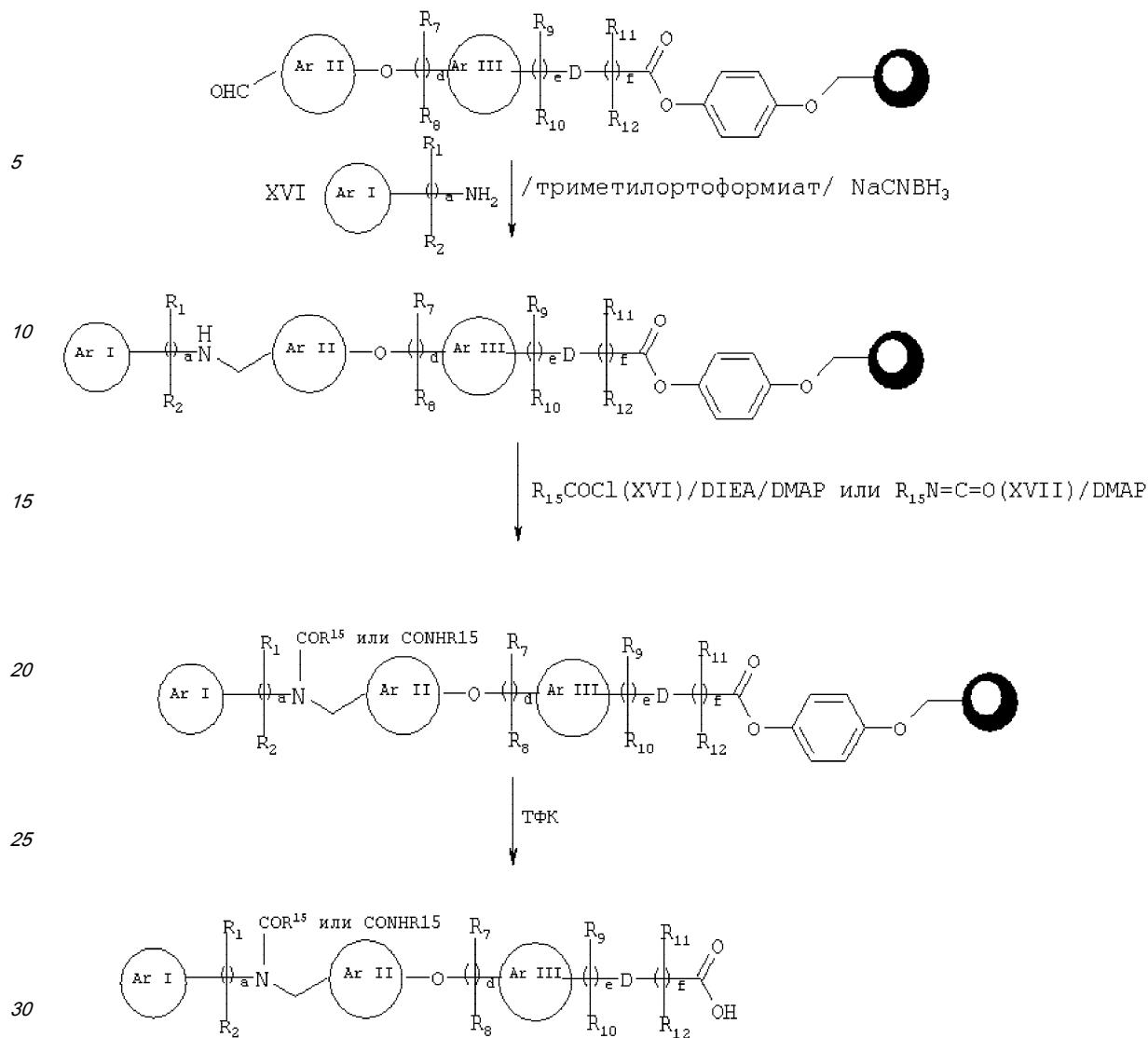


Схема 55

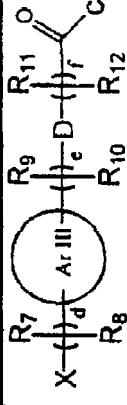
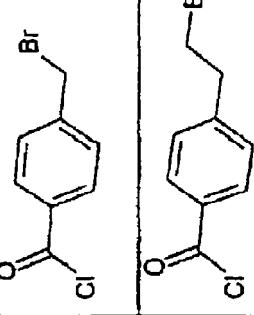
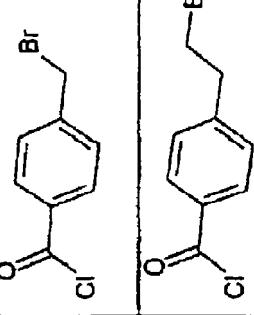
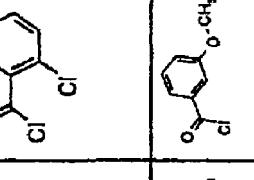
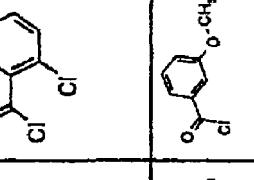
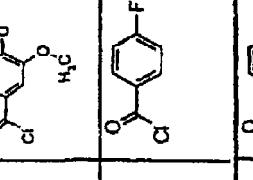
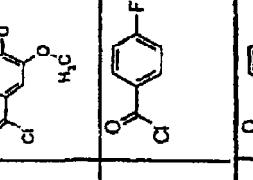
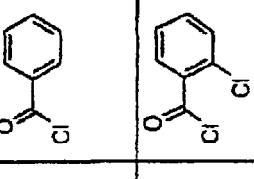
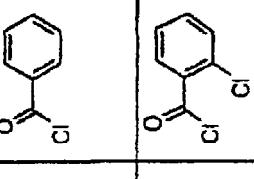
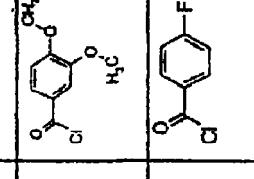
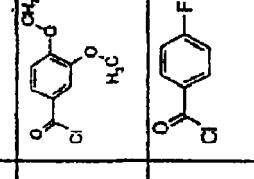
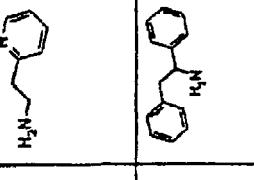
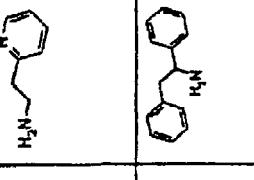
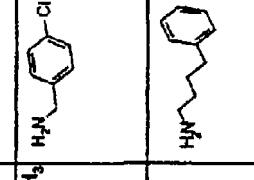
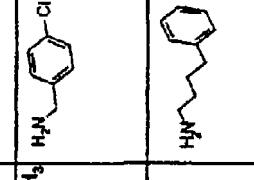
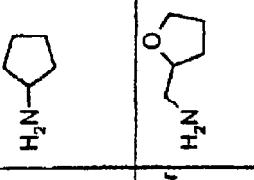
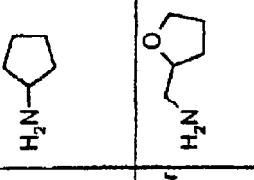
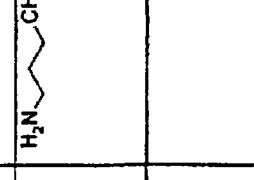
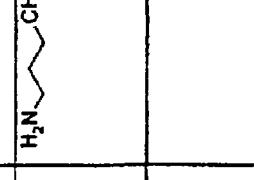
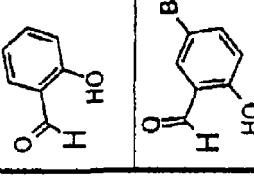
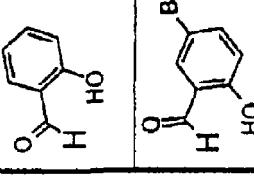
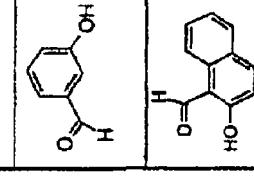
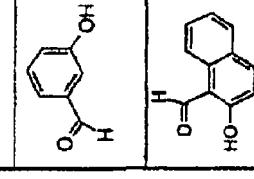
35

40

45

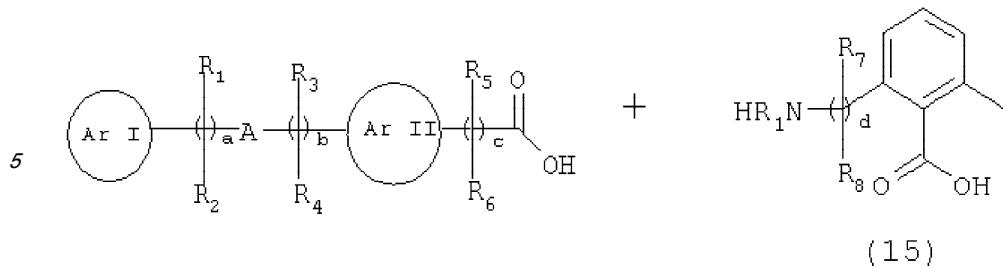
50

Таблица 1

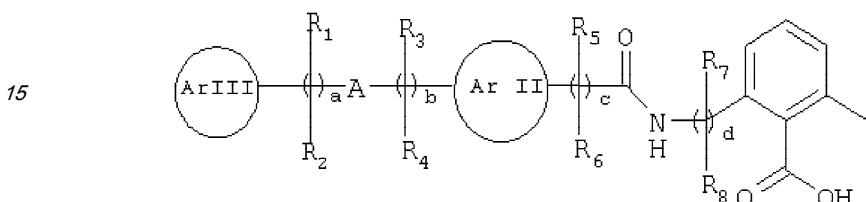
							
5	XVIII						
10							
15	R16NCO	XVI	XVI				
20	R15COCl	XVI	XVI				
25	XV	XV	XV				
30	XIV	XIV	XIV				
35	XIII	XIII	XIII				
40	XII	XII	XII				

Дополнительный иллюстративный пример амидного линкера представлен на схеме 56.

Взаимодействие активированного производного карбоновой кислоты, такого как, но не ограничиваясь им, хлорангидрид или ангидрид, с амином общей формулы (15) и подходящим основанием, таким как триэтиламин, обеспечивает амид (16). Более подробный иллюстративный пример представлен на схеме 57. Карбоновую кислоту (17) активируют оксалилхлоридом, получая хлорангидрид карбоновой кислоты и затем добавляют 2-амино-6-метилбензойную кислоту (18), получая амид (19). Альтернативно, 2-амино-метил-6-метилбензойную кислоту (20) можно использовать для получения амида (21).

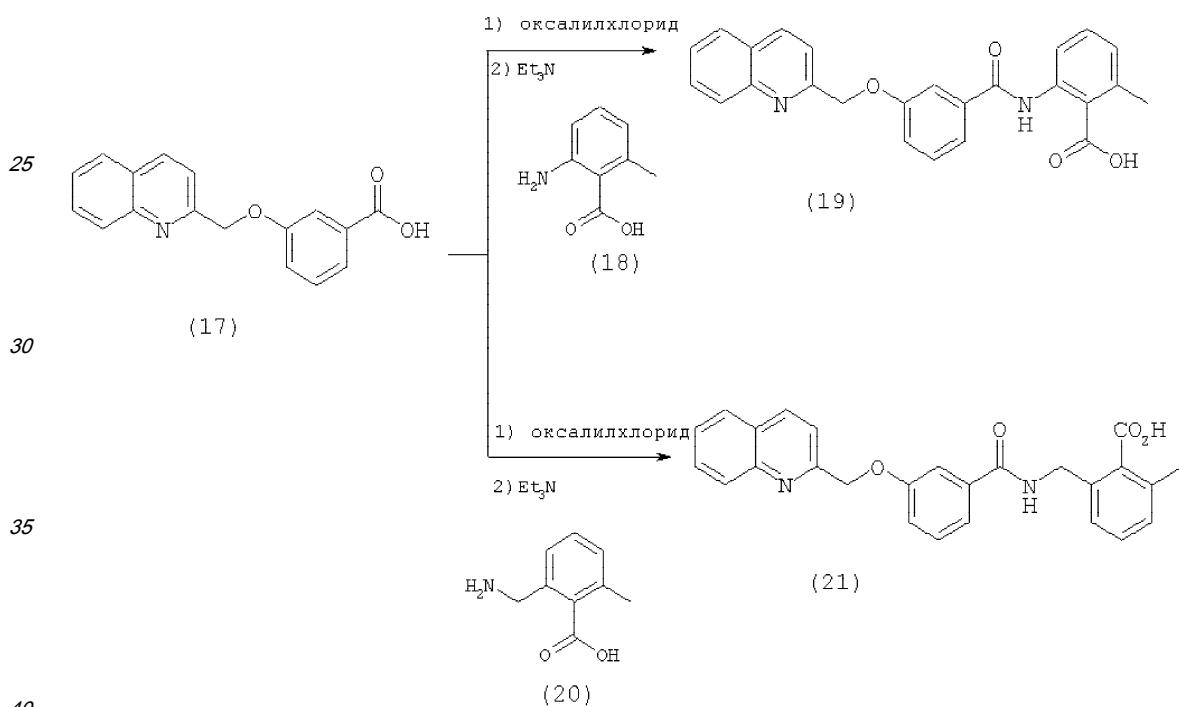


10



20

Схема 56



Scheme 57

Получение 2-аминометил-6-метилбензойной кислоты, (20), можно осуществить, используя схему реакций на схеме 31 (X=Me, R'=H).

Соединения, используемые в соответствии с изобретением, можно также получить, применяя или адаптируя известные способы, под которыми понимают способы, используемые прежде или описанные в литературе, например способы, описанные R.C.Larock in *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989.

50 В реакциях, описываемых в дальнейшем, может потребоваться защита реакционноспособных функциональных групп, например гидрокси, амино, имино, тио или карбокси групп, чтобы избежать их нежелательного участия в реакциях, в том случае если эти группы требуются в конечном продукте. Могут быть использованы обычные защитные группы в соответствии со стандартной практикой, например смотри T.W.Green and P.G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991;

J.F.W. McOmie in "Protective Groups in Organic Chemistry" Plenum Press, 1973.

В соответствии с другой особенностью настоящего изобретения, соединения, используемые согласно изобретению, можно получить взаимопреобразованием других соединений изобретения.

- 5 Соединение по изобретению, включающее группу, содержащую один или несколько кольцевых атома азота, предпочтительно имин ($=\text{N}-$), можно превратить в соответствующее соединение, где один или несколько кольцевых атомов азота группы окислены в N-оксид, предпочтительно взаимодействием с надкислотой, например, надуксусной кислотой в уксусной кислоте или м-хлорнадбензойной кислотой в инертном растворителе, таком как
10 дихлорметан, при температуре от около комнатной до температуры образования флегмы, предпочтительно при повышенной температуре.

Продукты данного изобретения можно получить в виде рацемических смесей их право- и левовращающих изомеров, поскольку, в них может присутствовать, по крайней мере, один асимметричный атом углерода. В том случае когда присутствуют два асимметричных атома
15 углерода, продукт может существовать в виде смесей диастереоизомеров, исходя из син- и антиконфигураций. Эти диастереоизомеры могут быть разделены фракционированной кристаллизацией. Затем каждый диастереоизомер может быть разделен на право- и левовращающие оптические изомеры обычными методами.

Для специалистов в данной области должно быть очевидно, что некоторые соединения
20 формулы I могут проявлять геометрическую изомерию. Геометрические изомеры включают цис- и трансформы соединений изобретения, имеющих алкенильную часть. Настоящее изобретение охватывает индивидуальные геометрические изомеры и стеризомеры и смеси их.

Такие изомеры можно выделить из их смесей, применяя или адаптируя известные
25 методы, например хроматографические методы и методики перекристаллизации, или их можно раздельно получить из соответствующих изомеров их промежуточных соединений, например применяя описанные здесь методы или приспособливая их к каждому конкретному случаю.

Разделение можно лучше всего осуществить на промежуточной стадии, где удобно
30 соединить рацемическое соединение с оптически активным соединением путем образования соли, образования сложного эфира или образования амида, чтобы получить два диастереомерных продукта. Если к оптически активному основанию добавить кислоту, то можно получить две диастереомерные соли, которые обладают различными свойствами и различной растворимостью и тогда их можно разделить фракционированной
35 кристаллизацией. После полного разделения солей неоднократной кристаллизацией, основание отделяют кислотным гидролизом и получают энантиомерно очищенные кислоты.

Соединения, используемые согласно изобретению, используют в форме свободного основания или кислоты или в форме их фармацевтически приемлемой соли. Все формы входят в объем данного изобретения.

40 Когда соединение, используемое согласно изобретению, замещают основной частью, получают аддитивные соли кислоты и они просто являются более удобной формой для использования; на практике, использование солевой формы, по существу, равнозначно использованию формы свободного основания. Кислоты, которые могут быть использованы для получения аддитивных солей кислоты, включают предпочтительно кислоты, которые
45 дают, при объединении со свободным основанием, фармацевтически приемлемые соли, т.е., соли, чьи анионы являются нетоксичными для пациента в фармацевтических дозах этих солей, так что благотворные фармацевтические действия этих соединений в свободном основании не ухудшаются побочными действиями, приписываемыми анионам. Хотя фармацевтически приемлемые соли указанных основных соединений
50 предпочтительны, все аддитивные соли кислоты используют в качестве источников формы свободного основания, даже если конкретная соль, *per se*, требуется только в качестве промежуточного продукта как, например, когда соль получают только с целью очистки и идентификации, или когда ее используют в качестве промежуточного соединения для

получения фармацевтически приемлемой соли способами ионного обмена.

Фармацевтически приемлемые соли, используемые в пределах объема данного изобретения, представляют собой соли, получаемые из следующих кислот: минеральных кислот, таких как хлористоводородная кислота, трифтормускусная кислота, серная

5 кислота, фосфорная кислота и сульфаминовая кислота; и органических кислот, таких как уксусная кислота, лимонная кислота, молочная кислота, винная кислота, малоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, циклогексилсульфаминовая кислота, хинная кислота и т.п. Соответствующие аддитивные соли кислоты включают следующие:

10 галогеноводороды, например, гидрохлорид и гидробромид, трифторацетат, сульфат, фосфат, нитрат, сульфамат, ацетат, цитрат, лактат, тартрат, малонат, оксалат, салицилат, пропионат, сукцинат, фумарат, малеат, метилен-бис-β-гидроксиантоаты, гентизаты, мезилаты, изотионаты, ди-п-толуоилтартраты, метансульфонаты, этансульфонаты, бензол-сульфонаты, п-толуолсульфонаты, циклогексилсульфамат и

15 хинат, соответственно.

Аддитивные соли кислоты соединений, используемых согласно изобретению, получают реакцией свободного основания с соответствующей кислотой, применяя или адаптируя известные методики. Например, аддитивные соли кислоты соединений данного изобретения получают либо растворением свободного основания в водном или водно-

20 спиртовом растворе или других подходящих растворителях, содержащих соответствующую кислоту, и выделением соли выпариванием раствора, или взаимодействием свободного основания и кислоты в органическом растворителе, и в этом случае соль выделяется непосредственно или ее можно получить концентрированием раствора.

Соединения, используемые в соответствии с изобретением, могут быть регенерированы 25 из аддитивных солей кислот, применяя известные способы или адаптируя их. Например, исходные соединения, используемые согласно изобретению, можно регенерировать из их аддитивных солей кислот путем обработки щелочью, например, водным раствором бикарбоната натрия или водным раствором аммиака.

Когда соединение, используемое согласно изобретению, замещено кислотной частью, 30 можно получить аддитивные соли основания и они просто являются более удобной формой для использования; на практике, использование солевой формы, по существу, равнозначно использованию формы свободного основания. Основания, которые могут быть использованы для получения аддитивных солей основания, включают предпочтительно те, которые дают, при объединении со свободной кислотой, фармацевтически приемлемые 35 соли, т.е., соли, чьи катионы являются нетоксичными для животного организма в фармацевтических дозах этих солей, так что целебные фармацевтические действия соединений настоящего изобретения в форме свободной кислоты (в плане их активности) не ухудшаются побочными действиями, приписываемыми катионам. Фармацевтически приемлемые соли, используемые согласно изобретению, включают, например, соли 40 щелочных и щелочноземельных металлов, включая соли, получаемые из следующих оснований: гидрид натрия, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, гидроксид алюминия, гидроксид лития, гидроксид магния, гидроксид цинка, аммик, этилендиамин, N-метилглюкамин, лизин, аргинин, орнитин, холин, N,N'-дibenзилэтилендиамин, хлорпрокайн, диэтаноламин, прокайн, диэтиламин, N-45 бензилфенэтиламин, пиперазин, трис(гидроксиметил)аминометан, гидроксид тетраметиламмония и т.п.

Металлические соли соединений, используемых согласно настоящему изобретению, 50 можно получить kontaktированием гидрида, гидроксида, карбоната или аналогичного реакционноспособного соединения выбранного металла с соединением в форме свободной кислоты в водном или органическом растворителе. В качестве используемого водного растворителя может быть вода или он может представлять смесь воды с органическим растворителем, предпочтительно спиртом, таким как метанол или этанол, кетоном, таким как ацетон, алифатическим простым эфиром, таким как тетрагидрофуран, или сложным

эфиром, таким как этилацетат. Такие реакции обычно проводят при комнатной температуре, однако, при необходимости, они могут проводиться при нагревании.

Амин-содержащие соли соединений, используемых согласно настоящему изобретению, можно получить контактированием амина с соединением в форме свободной кислоты в водном или органическом растворителе. Подходящие водные растворители включают воду и смеси воды со спиртами, такими как метанол или этанол, простыми эфирами, такими как тетрагидрофуран, нитрилами, такими как ацетонитрил, или кетонами, такими как ацетон. Аналогично можно получить соли аминокислот.

Аддитивные соли оснований соединений, используемых согласно изобретению, могут

10 быть регенерированы из солей, применяя известные способы или адаптируя их. Например, исходные соединения, используемые согласно изобретению, можно регенерировать из их аддитивных солей оснований обработкой кислотой, например хлористоводородной кислотой.

Кроме того, солевые формы, используемые согласно изобретению, включают

15 соединения, имеющие кватернизованный азот. Кватернизованные соли получают способами, такими как алкилирование азота, находящегося в соединениях в состоянии sp^3 - или sp^2 -гибридизации.

Как самоочевидно для специалистов средней квалификации в данной области, некоторые из соединений, используемых согласно изобретению, не образуют стабильных 20 солей. Однако, наиболее вероятно, что аддитивные соли кислот получают из соединений, используемых согласно изобретению, имеющих азотсодержащую гетероарильную группу, и/или где соединения, содержат аминогруппу в качестве заместителя. Предпочтительными аддитивными солями кислот соединений, используемых согласно изобретению, являются те соли, где не имеется кислотной лабильной группы.

25 Наряду с использованием, как таковых, в качестве активных соединений, соли соединений, используемых согласно изобретению, используются для целей очистки соединений, например методами, известными специалистам в данной области, используя различия в растворимостях солей и родственных соединений, побочных продуктов и/или исходных веществ.

30 Различные заместители в соединениях, используемых согласно изобретению, например определенные для заместителей R , R_1 и R_2 , могут присутствовать в исходных соединениях, могут быть введены в какое-либо одно из промежуточных соединений или введены после образования конечных продуктов посредством известных способов реакций замещения или преобразования. Если заместители, сами по себе, являются

35 реакционноспособными, то в соответствии с изобретением заместители могут быть подвергнуты защите. Можно использовать целый ряд защитных групп. Примеры многих из таких групп, которые можно использовать, можно найти в "Protective Groups in Organic Synthesis" by T.W.Green, John Wiley and Sons, 1981. Например, нитрогруппы могут быть введены в ароматическое кольцо нитрованием, и затем нитрогруппу можно превратить в

40 другие группы, такие как амино, восстановлением, и галоген, диазотированием аминогруппы и замещением диазо группы. Ацильные группы могут быть замещены на арильные группы ацилированием по Фриделю-Крафтсу. Ацильные группы затем могут быть преобразованы в соответствующие алкильные группы различными способами, включая восстановление по Вольфа-Кижнеру и восстановление по Клемменсону. Аминогруппы

45 могут быть алкилированы с получением моно- и диалкиламино групп; и меркапто и гидрокси группы могут быть алкилированы с получением соответствующих простых эфиров. Первичные спирты могут быть окислены окислителями, известными в данной области, с получением карбоновых кислот или альдегидов, а вторичные спирты могут быть окислены с получением кетонов. Таким образом, реакции замещения или реакции

50 преобразования могут быть использованы для того, чтобы получить целый ряд заместителей на протяжении синтеза, начиная от молекулы исходного вещества, промежуточных соединений, или конечного продукта.

Исходные вещества, промежуточные соединения и некоторые соединения изобретения

получают, применяя известные способы или адаптируя их, например, способами, описанными в патентах США №№4920132; 4920131; и 5059610; публикациях Huang, Fu Chih et al, J. Med. Chem. (1991), 34(5), 1704-7; and Huang, Fu Chih et al, J. Med. Chem. (1990), 33(4), 1194-200; и ссылочных примерах и их очевидных химических 5 эквивалентах.

Настоящее изобретение более подробно иллюстрируется примерами, но оно не ограничивается нижеследующими примерами, которые иллюстрируют получение соединений согласно изобретению.

Пример 1

Метил 2, 6-диметилбензоат

К охлаждаемому (0°C) раствору 2,6-диметилбензойной кислоты (20,2 г, 134 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляют ДМФ (1 мл) и затем оксалилхлорид (14 мл, 162 ммоль). После завершения добавления, баню для охлаждения удаляют и продолжают 15 перемешивание в течение 3 часов. Полученный раствор концентрируют в вакууме и остаток медленно добавляют к охлаждаемому (0°C) раствору, содержащему метанол (200 20 мл) и триэтиламин (40 мл). По завершении добавления реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем выливают в раствор соляной кислоты (400 мл, 2 н.), который затем экстрагируют простым эфиром. Эфирный экстракт промывают раствором соляной кислоты (1 н.), раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли и затем сушат над MgSO_4 и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение, которое 25 используют без дополнительной очистки. МС (ЭИ) [MS (EI)] 164 (M^+).

Пример 2

Метил 2-бромметил-6-метилбензоат

К раствору метил 2,6-диметилбензоата (22,0 г, 134 ммоль, пример 1) в CCl_4 (250 мл) 25 добавляют N-бромсукцинимид (19 г, 107 ммоль) и затем бензоилпероксид (1,0 г, 4,0 ммоль). Полученный раствор нагревают при кипении с обратным холодильником и перемешивают при этой температуре в течение 20 минут. Затем реакционной смеси дают возможность охладиться, затем разбавляют эфиром (200 мл), фильтруют и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией (силикагель, 4% ацетон в гексане), получая 30 указанное в заголовке соединение. Этот продукт (приблизительно 85% чистоты, остаток представляет метил 2, 6-диметилбензоат) используют без дополнительной очистки. МС (ЭИ) 242, 244 (M^+ , структура, отвечающая Br).

Пример 3

3-(Хинолин-2-илметокси)фенол

Гидрохлорид 2-хлорметилхинолина (25,0 г, 117 ммоль) и монобензоат резорцина (37,5 г, 175 ммоль) сусpendingируют в диметилсульфоксиде (180 мл) и перемешивают при помощи подвесной мешалки. Смесь охлаждают до 15°C и медленно в течение 10 минут добавляют 35 50% раствор гидроксида натрия (25 мл) при незначительном разогреве. Реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры и оставляют перемешиваться в течение ночи. Затем реакционную смесь нагревают до 95°C и добавляют 50% раствор гидроксида натрия 40 (25 мл) в течение 10 минут. Спустя 20 мин в реакционную смесь добавляют горячую воду (300 мл) и перемешивают 15 минут. Реакционную смесь фильтруют в горячем состоянии и фильтрат охлаждают, получая кирпично-красное твердое вещество, которое сушат в вакууме, получая пентагидрат натриевой соли. Часть соли (15,6 г, 43,0 ммоль) 45 нейтрализуют при нагревании в воде (30 мл) 1 н. HCl (43 мл), после чего охлаждают, получая коричневое твердое вещество. Твердое вещество растворяют в дихлорметане (550 мл) и метаноле (14 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде желтовато-коричневого 50 твердого вещества. Часть перекристаллизовывают из этилацетата, получая аналитически чистый образец; т.пл. 152-153 $^{\circ}\text{C}$, MS (ЭПИ, ESI) 252 ($M+\text{H}^+$).

Пример 4

Метил 2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]-бензоат

3-(Хинолин-2-илметокси)фенол (5,2 г, 21 ммоль, пример 3), метил 2-бромметил-6-

метилбензоат (пример 2) (5,0 г, 21 ммоль) и карбонат калия (4,4 г, 32 ммоль) объединяют в ДМФ (50 мл) и нагревают при 85°C в течение 3 часов. Реакционную смесь выливают в этилацетат (500 мл) и промывают водой (4×20 мл) и насыщенным раствором соли (100 мл). Раствор сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в 5 вакууме, получая остаток, который очищают хроматографией на колонке (силикагель, 10 до 20% этилацетата в гексане), получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭПИ) 414 ($M+H$)⁺.

Следующие соединения получают, используя, по существу, ту же самую методику, использованную в примере 4, за исключением использования указанного фенола вместо 3-¹⁰ (хинолин-2-илметокси)фенола с либо метил-, либо изобутилбензоатом (пример 2).

Пример 4а

Метил{2-метил-6-[3-(2-хинолин-2-илвинил)феноксиметил]}-бензоат

МС (ЭПИ) 410 ($M+H$)⁺. Получен из 3-(2-хинолин-2-илвинил)-фенола (пример 15).

Пример 4б

¹⁵ Метил(2-метил-6-{3-[2-(пиридин-2-илокси)этокси]фенокси-метил})бензоат

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,15 (м, 1H), 7,60 (т, 1H), 7,1-7,38 (м, 4H), 6,89 (дд, 1H), 6,81 (д, 1H), 6,56 (м, 3H), 5,08 (с, 2H), 4,70 (т, 2H), 4,32 (т, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,36 (с, 3H). Получен из 3-[2-(пиридин-2-илокси)этокси]фенола (пример 15а).

Пример 4с

Метил 2-{3-[(бензоксазол-2-илметиламино)метил]фенокси-метил}-6-метилбензоат

МС (ЭПИ) 417 ($M+H$)⁺. Получен из 3-[(N-бензоксазол-2-ил-N-метиламино)метил]фенола (пример 10а).

Пример 4д

Метил 2-метил-6-{3-[(метилхинолин-2-иламино)метил]-феноксиметил}бензоат

МС (ЭПИ) 427 ($M+H$)⁺. Получен из 3-[(N-метил-N-хинолин-2-иламино)метил]фенола (пример 10б).

Пример 4е

Изобутил 2-метил-6-[3-(хинолин-2-илоксиметил)феноксиметил]бензоат

МС (ЭПИ) 456 ($M+H$)⁺. Получен из 3-(хинолин-2-илокси-метил)фенола (пример 15б).

Пример 4ф

Метил 2-{3-[2-(5-этилпиридин-2-ил)этокси]феноксиметил}-6-метилбензоат

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,39 (шс, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,16 (м, 3H), 6,52 (м, 3H), 5,06 (с, 2H), 4,31 (т, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,22 (т, 2H), 2,63 (к, 2H), 2,38 (с, 3H), 1,24 (т, 3H). МС (ЭПИ) 406 ($M+H$)⁺. Получен из 3-[2-(5-этилпиридин-2-ил)этокси]фенола (пример 71).

Пример 4г

Метил 2-метил-6-[3-(2-пиридин-2-илэтокси)феноксиметил]-бензоат

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,56 (д, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,16 (м, 3H),

⁴⁰ 6,52 (м, 4H), 5,06 (с, 2H), 4,34 (т, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,25 (т, 2H), 2,38 (с, 3H).

МС (ЭПИ) 378 ($M+H$)⁺. Получен из 3-(2-пиридин-2-илэтокси) фенола (пример 71а).

Пример 4h

Метил 2-[3-(бензооксазол-2-иламиноэтил)феноксиметил]-6-метилбензоат

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,54 (м, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,26 (м, 3H), 7,18 (м, 2H),

⁴⁵ 7,05 (м, 1H), 6,98 (м, 2H), 6,88 (дд, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,64 (шс, 2H), 3,80 (с, 3H),

2,37 (с, 3H). МС (ЭПИ) 403 ($M+H$)⁺. Получен из 3-(бензооксазол-2-иламиноэтил)фенола (пример 10c).

Пример 4i

Метил 2-метил-6-[3-(пиридин-2-илметоксиметил)фенокси-метил]бензоат

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,56 (д, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,25 (м, 5H),

6,99 (м, 2H), 6,87 (дд, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,63 (с, 2H), 3,82 (с, 3H),

2,38 (с, 3H). МС (ЭПИ) 378 ($M+H$)⁺. Получен из 3-(пиридин-2-илметоксиметил)фенола

(пример 74).

Пример 4j

Метил 2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметоксиметил)фенокси-метил]бензоат

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,19 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,69 (м, 2H),

7,53 (м, 1H), 7,24 (м, 4H), 7,01 (м, 2H), 6,88 (дд, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,86 (с, 2H),

4,66 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,38 (с, 3H). МС (ЭПИ) (M+H)⁺. Получен из 3-(хинолин-2-илметоксиметил)фенола (пример 74a).

Пример 5

Метил 2-метил-6-[(3-гидроксифенокси)метил]бензоат

К раствору 3-гидроксифенола (1,5 г, 13,6 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляют метил 2-(бромметил)-6-метил-бензоат (0,82 г, 3,4 ммоль, пример 2), а затем K₂CO₃ (3,76 г, 27,2 ммоль). Полученную смесь нагревают до 50°C и перемешивают при этой

температуре в течение 90 мин, затем охлаждают, фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают пламенной (флэш) хроматографией (силикагель, 5% этилацетат в дихлорметане), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. МС (ЭИ) 272 (M)⁺.

Пример 6

Метил 2-метил-6-[3-(2-фенилоксазол-4-илметокси)фенокси-метил]бензоат

К раствору 4-хлорметил-2-фенилоксазола (100 мг, 0,5 ммоль, пример 19) в ДМФ (2 мл) добавляют метил 2-метил-6-[(3-гидроксифенокси)метил]бензоат (136 мг, 0,5 ммоль, пример 5), а затем K₂CO₃ (75 мг, 0,54 ммоль). Полученную смесь нагревают до 60°C и перемешивают при этой температуре в течение 8 часов. Затем эту смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют простым эфиром, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄ и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией (силикагель, 20% этилацетат в гексане), получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭПИ) 429 (M+H)⁺.

Следующие соединения получают, используя, в основном, ту же самую методику, использованную в примере 6, кроме использования указанного алкилгалогенида вместо 4-хлорметил-2-фенилоксазола с либо метил (этил или изобутил) 2-метил-6-[(3-гидроксифенокси)метил]бензоатом (пример 5).

Пример 6a

Метил 2-метил-6-[3-(2-фенилтиазол-4-илметокси)фенокси-метил]бензоат

МС (ЭПИ) 446 (M+H)⁺. Получен из 4-хлорметил-2-фенил-тиазола (пример 20).

Пример 6b

Метил 2-[3-(3,5-диметилизоксазол-4-илметокси)фенокси-метил]-6-метилбензоат

МС (ЭПИ) 382 (M+H)⁺. Получен из 3,5-диметилизоксазол-4-илметилхлорида.

Пример 6c

Метил 2-метил-6-[3-(5-фенил[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)феноксиметил]бензоат

МС (ЭПИ) 431 (M+H)⁺. Получен из 5-фенил[1,1,4]окса-диазол-3-илметилхлорида.

Пример 6d

Метил 2-[3-(2,5-диметилбензилокси)феноксиметил]-6-метилбензоат

МС (ЭПИ) 391 (M+H)⁺. Полученный из 2,5-диметилбензил-хлорида.

Пример 6e

Метил 2-[3-(2,4-дихлорбензилокси)феноксиметил]-6-метилбензоат

МС (ЭПИ) 431 (M+H, структура, отвечающая Cl₂)⁺. Получен из 2,4-дихлорбензилхлорида.

Пример 6f

Метил 2-[3-(5-трет-бутил[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-феноксиметил]-6-метилбензоат

МС (ЭПИ) 411 (M+H)⁺. Получен из 5-трет-бутил-[1,2,4]оксадиазол-3-илметилхлорида.

Пример 6g

Метил 2-{3-[3-(2,6-дихлорфенил)-5-метилизоксазол-4-илметокси]феноксиметил}-6-метилбензоат

МС (ЭПИ) 512 (M+H)⁺. Получен из (3-(2,6-дихлорфенил)-5-метилизоксазол-4-

- ил)метилхлорида.
- Пример 6h
Метил 2-метил-6-[3-(2,4,5-триметилбензилокси)фенокси-метил]бензоат
MC (ЭИ) 405 ($M+H$)⁺. Полученный из 2,4,5-триметилбензилхлорида.
- 5 Пример 6i
Метил 2-метил-6-[3-(3-метилнафталин-2-илметокси)-феноксиметил]бензоат
MC (ЭПИ) 427 ($M+H$)⁺. Полученный из (3-метилнафталин-2-ил)метилбромида.
- 10 Пример 6j
Метил 2-[3-(5-ацетил-2-метоксибензилокси)феноксиметил]-6-метилбензоат
MC (ЭПИ) 435 ($M+H$)⁺. Получен из 5-ацетил-2-метокси-бензилхлорида.
- 15 Пример 6k
Метил 2-[3-(6-фторхинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилбензоат
MC (ЭПИ) 432 ($M+H$)⁺. Получен из 6-фторхинолин-2-илметил-бромида (пример 27b).
- 20 Пример 6l
Метил 2[3-(4-трет-бутилбензилокси)феноксиметил]-6-метилбензоат
MC (ЭПИ) 419 ($M+H$)⁺. Получен из 4-(трет-бутил) бензилбромида.
- 25 Пример 6m
Метил 2-[3-(4-изопропилбензилокси)феноксиметил]-6-метилбензоат
MC (ЭПИ) 405 ($M+H$)⁺. Получен из 4-изопропилбензил-хлорида.
- 30 Пример 6n
Метил 2-метил-6-[3-(3-феноксибензилокси)феноксиметил]-бензоат
MC (ЭПИ) 455 ($M+H$)⁺. Получен из 3-феноксибензилхлорида.
- 35 Пример 6o
Метил 2[3-(4-трет-бутилциклогексилметокси)феноксиметил]-6-метилбензоат
MC 425 ($M+H$)⁺. Получен из 4-трет-бутилциклогексилметил-бромида (пример 29a).
- 40 Пример 6p
Метил 2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]-бензоат
MC 415 ($M+H$)⁺. Получен из хиноксалин-2-илметилхлорида (Смотри Chem. Ber. 1987, 120, 649-651).
- 45 Пример 6q
Метил 2-метил-6-[3-(2-метилбензилокси)феноксиметил]-бензоат
MC 377 ($M+H$)⁺. Полученный из α -бром- α -ксилона.
- 50 Пример 6r
Метил 2-метил-6-{3-[2-(5-метилтиоферен-2-ил)оксазол-4-илметокси]феноксиметил}бензоат
MC (ЭПИ) 450 ($M+H$)⁺. Получен из 2-(5-метилтиоферен-2-ил) оксазол-4-илметилхлорида (пример 19a).
- 55 Пример 6s
Метил 2-[3-(2-циклогексилоксазол-4-илметокси)фенокси-метил]-6-метилбензоат
MC (ЭПИ) 436 ($M+H$)⁺. Получен из 2-циклогексилоксазол-4-илметилхлорида (пример 19b).
- 60 Пример 6t
Метил 2-{3-[2-(3-фторфенил)оксазол-4-илметокси]фенокси-метил}-6-метилбензоат
MC (ЭПИ) 448 ($M+H$)⁺. Полученный из 2-(3-фтор-фенил)оксазол-4-илметилхлорида (пример 19c).
- 65 Пример 6u
Метил 2-{3-[2-(4-фторфенил)оксазол-4-илметокси]фенокси-метил}-6-метилбензоат
MC (ЭПИ) 448 ($M+H$)⁺. Получен из 2-(4-фторфенил)оксазол-4-илметилхлорида (пример 19d).
- 70 Пример 6v
Этил 2-[3-(6-хлорпиридин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилбензоат
MC (ЭПИ) 412, 414 ($M+H$)⁺, структура, отвечающая Cl. Получен из 2-хлорметил-6-хлорпиридина (пример 27c).

Пример 6w

Этил 2-метил-6-[3-(5-метил-2-фенилоксазол-4-илметокси)-феноксиметил]бензоат
МС (ЭПИ) 458 (M+H)⁺. Получен из 4-хлорметил-5-метил-2-фенилоксазола.

Пример 6x

5 Метил 2-(3-бензилоксифеноксиметил)-6-метилбензоат
МС (ЭИ) 362 (M)⁺. Полученный из бензилбромида.

Пример 6y

Метил 2-метил-6-[3-(пиридин-2-илметокси)феноксиметил]-бензоат.
Получен из 2-хлорметилпиридина.

Пример 6z

10 Метил 2-[3-(7-хлорхинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилбензоат
МС (ЭПИ) 447 (M+H)⁺, структура, отвечающая Cl. Получен из 7-хлорхинолин-2-илметилбромида (пример 46a).

Пример 6aa

15 Метил 2-[3-(6-метоксихинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилбензоат
МС (ЭПИ) 443 (M+H)⁺. Получен из 6-метоксихинолин-2-илметилбромида (пример 46b).

Пример 6ab

Этил 2-[3-(2,4-дизопропил-5-метилбензилокси)феноксиметил]-6-метилбензоат
20 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,14 (м, 6H), 6,62 (м, 3H), 5,10 (с, 2H), 5,00 (с, 2H),
4,32 (м, 2H), 3,20 (м, 1H), 2,86 (м, 1H), 2,40 (шс, 6H), 1,28 (м, 15H). МС (ЭИ) 484 (M)⁺.

Получен из 1-хлорметил-2,4-дизопропил-5-метилбензола.

Пример 6ac

Этил 2-[3-(2,4-бис-трифторметилбензилокси)феноксиметил]-6-метилбензоат
25 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,92 (м, 2H), 7,82 (м, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,18 (м, 2H),
6,57 (м, 3H), 5,29 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,31 (кв, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,29 (т, 3H). МС (ЭИ) 512
(M)⁺. Получен из 2,4-бис(трифторметил)бензилбромида.

Пример 6ad

Этил 2-[3-(бифенил-4-илметокси)феноксиметил]-6-метилбензоат
30 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,60 (м, 4H), 7,40 (м, 7H), 7,18 (м, 2H), 6,58 (м, 3H),
5,09 (с, 2H), 5,07 (с, 2H), 4,30 (кв, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,28 (т, 3H). МС (ЭИ) 452 (M)⁺. Получен
из 4-фенилбензилхлорида.

Пример 6ae

Этил 2-метил-6-[3-(нафталин-1-илметокси)феноксиметил]-бензоат
35 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,04 (м, 1H), 7,88 (м, 2H), 7,52 (м, 4H), 7,24 (м, 4H),
6,67 (м, 2H), 6,59 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,30 (к, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,28 (т, 3H).
МС (ЭИ) 426 (M)⁺. Получен из 1-хлорметилнафталина.

Пример 6af

Метил 2-[3-(5-этилпиридин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилбензоат
40 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,44 (шс, 1H), 7,54 (дд, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,32 (м,
2H), 7,17 (м, 2H), 6,58 (м, 2H), 5,15 (с, 2H), 5,08 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,67 (к,
2H), 2,38 (с, 3H), 1,26 (т, 3H). МС (ЭПИ) 392 (M+H)⁺. Получен из 5-этил-2-хлорметилпиридина (пример 68).

Пример 6ag

Метил 2-[3-(4-этилбензилокси)феноксиметил]-6-метилбензоат
45 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,28 (м, 8H), 6,58 (м, 3H), 5,08 (д, 2H), 5,00 (д, 2H),
3,81 (д, 3H), 2,68 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 1,24 (м, 3H). МС (ЭИ) 390 (M)⁺. Получен из 1-хлормегил-4-этилбензола.

Пример 6ah

Метил 2[3-(3-бромбензилокси)феноксиметил]-6-метилбензоат
50 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,58 (с, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,25 (м, 6H), 6,57 (м, 3H),
5,08 (с, 2H), 5,00 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,38 (с, 3H). МС (ЭИ) 440 (M)⁺. Получен из 3-

бромбензилбромида.

Пример 6ai

Этил-2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)фенилэтинил]-бензоат

Указанное в заголовке соединение получают, используя, в основном, ту же самую

5 методику, используемую в примере 6, кроме использования этил 2-(3-гидроксифенилэтинил)-6-метилбензоата (пример 15c) вместо метил 2-метил-6-[3-(3-гидроксифенокси)метил]бензоата и 2-хлорметилхинолина вместо 4-хлорметил-2-фенилоксазола. МС (ЭПИ) 422 ($M+H$)⁺.

Пример 6aj

10 Метил 2-метил-6-[3-(5-фенилпиридин-2-илметокси)фенокси-метил]бензоат

МС (ЭПИ) 440 ($M+H$)⁺. Получен из 5-фенилпиридин-2-илметилхлорида (пример 27g).

Пример 6ak

Метил 2-[3-(2-хлорбензилокси)феноксиметил]-6-метилбензоат

15 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,55 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,30 (м, 4H), 7,20 (м, 2H), 6,60 (м, 3H), 5,14 (с, 2H), 5,09 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,38 (с, 3H). МС (ЭИ) 396 (M)⁺, структура, отвечающая Cl. Получен из 2-хлорбензилхлорида.

Пример 6al

Метил 2-[3-(4-хлорбензилокси)феноксиметил]-6-метилбензоат

20 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,32 (м, 6H), 7,18 (м, 2H), 6,56 (м, 3H), 5,08 (с, 2H), 5,00 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,38 (с, 3H). МС (ЭИ) 396 (M^+), структура, отвечающая Cl. Получен из 4-хлорбензилхлорида.

Пример 6am

Метиловый эфир 2-метил-6-[3-(3-метилхиноксалин-2-илметокси)феноксиметил]

25 бензойной кислоты

МС (ЭПИ) 429 ($M+H$)⁺. Получен из 2-метил-3-хлорметил-хиноксалина (Смотри Chem. Ber. 1987, 120, 649).

Пример 6an

Метиловый эфир 2-метил-6-[3-(нафталин-2-илметокси)-феноксиметил]бензойной

30 кислоты

МС (ЭИ) 412 (M)⁺.

Пример 7

2-Метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]бензойная кислота

35 Раствор метил 2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]бензоата (1,6 г, 3,8 ммоль, пример 4) в этаноле (25 мл) нагревают с 10 н. раствором гидроксида натрия (4,0 мл, 40 ммоль) при 70°C в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждают, нейтрализуют 2 н. раствором HCl (20 мл) и концентрируют, удаляя этанол. Добавляют этилацетат и промывают водой. Водный слой насыщают хлоридом натрия и вновь экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют и 40 концентрируют, получая неочищенное твердое вещество. Твердое вещество очищают колоночной хроматографией (силикагель, 5 до 10% метанол в дихлорметане), получая указанное в заголовке соединение. Аналитически чистый образец получают перекристаллизацией из метанола: т.пл. 167-168°C, 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 5,15 (д, 2H), 7,80 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,61-7,51 (м, 2H), 7,26-7,10 (м, 3H), 7,00 (т, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,46 (д, 1H), 5,26 (с, 2H), 5,15 (с, 2H), 2,44 (с, 3H); 45 МС (ЭПИ) 400 ($M+H$)⁺.

50 Альтернативный ряд условий, которые могут быть использованы для гидролиза бензоатного сложного эфира, заключается в нагревании 0,1 М раствора сложного эфира в смеси ТГФ (THF)/метанол (1:1) с 10 эквивалентами раствора гидроксида натрия (10 н.) при 60°C в течение 3 часов или до тех пор, пока исходное вещество не исчезнет, как контролируется ТСХ (TLC) анализом.

Следующие соединения получают, используя в основном, ту же методику, что в примере 7, кроме использования указанного сложного эфира вместо метил 2-метил-6-[3-(хинолин-2-

илметокси)феноксиметил]бензоата.

Пример 7а

2-Метил-6-[3-(2-хинолин-2-илвинил)феноксиметил]-бензойная кислота

- ⁵ ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,87 (шд, 1H), 8,14-8,36 (м, 4H), 8,00 (т, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,34-7,48 (м, 5H), 7,29 (шд, 1H), 7,08 (м, 1H), 5,22 (с, 2H), 2,35 (с, 3H). МС (ЭПИ) 396 (M+H)⁺. Получена из метил {2-метил-6-[3-(2-хинолин-2-илвинил)феноксиметил]бензоата (пример 4а).

Пример 7б

2-Метил-6-{3-[2-(пиридин-2-илокси)этокси]феноксиметил}-бензойная кислота

- ¹⁰ ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,17 (д, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,04-7,19 (м, 3H), 6,99 (дд, 1H), 6,86 (д, 1H), 6,55 (м, 3H), 5,13 (с, 2H), 4,53 (шс, 2H), 4,28 (шс, 2H), 2,25 (шс, 3H). МС (ЭПИ) 380 (M+H)⁺. Получена из метил (2-метил-6-{3-[2-(пиридин-2-илокси)этокси]феноксиметил})-бензоата (пример 4б).

Пример 7с

2-{3-[(Бензоксазол-2-илметиламино)метил]феноксиметил}-6-метилбензойная кислота

- ¹⁵ ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,27 (шд, 1H), 7,07-7,3 (м, 5H), 7,03 (т, 1H), 6,80 (м, 3H), 5,10 (шс, 2H), 4,61 (шс, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,38 (шс, 3H). МС (ЭПИ) 403 (M+H)⁺. Получена из метил 2-{3-[(бензоксазол-2-илметиламино)метил]-феноксиметил}-6-метилбензоата (пример 4с).

Пример 7д

2-Метил-6-{3-[(метилхинолин-2-иламино)метил]феноксиметил}бензойная кислота

- ²⁰ ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,20 (м, 4H), 6,85 (м, 3H), 6,65 (д, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,75 (с, 2H), 3,29 (с, 3H), 2,05 (с, 3H). МС (ЭПИ) 413 (M+H)⁺. Получена из метил 2-метил-6-{3-[(метилхинолин-2-иламино)метил]феноксиметил}бензоата (пример 4д).

Пример 7е

2-Метил-6-[3-(2-фенилоксазол-4-илметокси)феноксиметил]-бензойная кислота

- ³⁰ ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,30 (с, 1H), 8,00 (м, 2H), 7,55 (м, 3H), 7,30 (м, 2H), 7,22 (м, 2H), 6,66 (м, 2H), 6,60 (д, 1H), 5,10 (с, 2H), 5,06 (с, 2H), 2,34 (с, 3H). МС (ЭПИ) 416 (M+H)⁺. Получена из метил 2-метил-6-[3-(2-фенилоксазол-4-илметокси)феноксиметил]бензоата (пример 6).

Пример 7f

2-Метил-6-[3-(2-фенилтиазол-4-илметокси)феноксиметил]-бензойная кислота

- ³⁵ ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,95 (м, 2H), 7,43 (м, 3H), 1,32 (м, 2H), 7,24 (д, 1H), 7,20 (м, 1H), 7,14 (т, 1H), 6,66 (м, 1H), 6,56 (м, 1H), 5,20 (с, 2H), 5,15 (с, 2H), 2,41 (с, 3H). МС (ЭПИ) 432 (M+H)⁺. Получена из метил 2-метил-6-[3-(2-фенилтиазол-4-илметокси)феноксиметил]бензоата (пример 6а).

Пример 7g

2-[3-(3,5-Диметилизоксазол-4-илметокси)феноксиметил]-6-метилбензойная кислота

- ⁴⁰ ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,34 (м, 2H), 7,20 (м, 1H), 7,15 (т, 1H), 6,56 (м, 3H), 5,19 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,22 (с, 3H). МС (ЭПИ) 368 (M+H)⁺. Получена из метил 2-[3-(3,5-диметилизоксазол-4-илметокси)-феноксиметил]-6-

- ⁴⁵ метилбензоата (пример 6б).

Пример 7h

2-Метил-6-[3-(5-фенил-[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-феноксиметил]бензойная кислота

- ⁵⁰ ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,15 (м, 2H), 7,59 (м, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,33 (м, 2H), 7,20 (м, 1H), 7,14 (т, 1H), 6,70 (м, 1H), 6,61 (м, 2H), 5,19 (с, 2H), 2,44 (с, 3H). МС (ЭПИ) 417 (M+H)⁺. Получена из метил 2-метил-6-[3-(5-фенил-[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)феноксиметил]бензоата (пример 6с).

Пример 7i

2-[3-(2,5-Диметилбензилокси)феноксиметил]-6-метилбензойная кислота

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,35 (м, 2H), 7,13-7,24 (м, 3H), 7,09 (д, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,60 (м, 3H), 5,17 (с, 2H), 4,90 (с, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,26 (с, 3H).

МС (ЭПИ) 375 (M-H)⁺. Получена из метил 2-[3-(2,5-диметилбензилокси)феноксиметил]-6-метилбензоата (пример 6d).

5 Пример 7j

2-[3-(2,4-Дихлорбензилокси)феноксиметил]-6-метилбензойная кислота

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,40 (м, 2H), 7,34 (м, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,17 (т, 1H), 6,59 (м, 3H), 5,19 (с, 2H), 5,03 (с, 2H), 2,45 (с, 3H). МС (ЭПИ) 415 (M-H, структура, отвечающая Cl₂). Получена из метил 2-[3-(2,4-дихлор-бензилокси)феноксиметил]-6-метилбензоата (пример 6e).

10 Пример 7k

2-[3-(5-трет-Бутил[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-феноксиметил]-6-метилбензойная кислота

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,32 (м, 2H), 7,19 (м, 1H), 7,15 (т, 1H), 6,66 (д, 1H), 6,60 (д, 1H), 6,59 (д/ 1H), 5,17 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 1,45 (с, 9H). МС (ЭПИ) 395 (M-H)⁺. Получена из метил 2-[3-(5-трет-бутил[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)феноксиметил]-6-метилбензоата (пример 6f).

15 Пример 7l

2-{3-[3-(2,6-Дихлорфенил)-5-метилизоксазол-4-илметокси]феноксиметил}-6-метилбензойная кислота

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,24-7,41 (м, 5H), 7,21 (м, 1H), 7,08 (т, 1H), 6,53 (м, 1H), 6,40 (м, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,41 (с, 3H). МС (ЭПИ) 496 (M-H)⁺. Получена из метил 2-{3-[3-(2,6-дихлорфенил)-5-метил-изоксазол-4-илметокси]

25 феноксиметил}-6-метилбензоата (пример 6g).

Пример 7m

2-Метил-6-[3-(2,4,5-триметилбензилокси)феноксиметил]-бензойная кислота

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,35 (м, 2H), 7,20 (м, 1H), 7,15 (т, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,60 (м, 3H), 5,16 (с, 2H), 4,87 (с, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,20 (с, 3H). МС (ЭПИ) 389 (M-H)⁺. Получена из метил 2-метил-6-[3-(2,4,5-триметилбензилокси)феноксиметил]бензоата (пример 6h).

Пример 7n

2-Метил-6-[3-(3-метилнафталин-2-илметокси)феноксиметил]-бензойная кислота

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,77 (м, 3H), 7,64 (с, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,33 (м, 2H), 7,19 (м, 2H), 6,61 (м, 3H), 5,17 (с, 2H), 5,09 (с, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,43 (с, 3H). МС (ЭПИ) 411 (M-H)⁺. Получена из метил 2-метил-6-[3-(3-метилнафталин-2-илметокси)феноксиметил] бензоата (пример 6i).

Пример 7o

2-[3-(5-Ацетил-2-метоксибензилокси)феноксиметил]-6-метилбензойная кислота

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (шс, 1H), 7,93 (шд, 1H), 7,33 (м, 2H), 7,20 (м, 1H), 7,13 (т, 1H), 6,91 (д, 1H), 6,60 (м, 3H), 5,16 (с, 2H), 5,03 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,43 (с, 3H). МС (ЭПИ) 419 (M-H)⁺. Получена из метил 2-[3-(5-ацетил-2-метоксибензилокси)феноксиметил]-6-метилбензоата (пример 6j).

Пример 7p

2-[3-(6-Фторхинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилбензойная кислота

т.п. 153-154°C. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,12 (м, 2H), 7,61 (д, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,28 (м, 2H), 7,17 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,51 (м, 2H), 5,26 (с, 2H), 5,14 (с, 2H), 2,45 (с, 3H). МС (ЭПИ) 418 (M+H)⁺. Получена из метил 2-[3-(6-фторхинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилбензоата (пример 6k).

Пример 7q

2-[3-(4-трет-Бутилбензилокси)феноксиметил]-6-метилбензойная кислота

т.пл. 122-123°C. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,41-7,28 (м, 5H), 7,23-7,12 (м, 3H),

6,61-6,55 (м, 3Н), 5,16 (с, 2Н), 4,95 (с, 2Н), 2,45 (с, 3Н), 1,32 (с, 9Н). МС (ЭПИ) 405 ($M+H$)⁺. Получена из метил 2-[3-(4-трет-бутилбензилокси)феноксиметил]-6-метилбензоата (пример 61).

Пример 7r

5 2-[3-(4-Изопропилбензилокси)феноксиметил]-6-метилбензойная кислота
т.пл. 132-133°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,35 (м, 5Н), 7,22 (м, 2Н), 7,17 (м, 1Н), 6,58 (м, 3Н), 5,15 (с, 2Н), 4,97 (с, 2Н), 2,92 (м, 1Н), 2,46 (с, 3Н), 1,25 (д, 6Н). МС (ЭПИ) 391 ($M+H$)⁺. Получена из метил 2-[3-(4-изопропилбензилокси)феноксиметил]-6-метилбензоата (пример 6m).

10 Пример 7s

2-Метил-6-[3-(3-феноксибензилокси)феноксиметил]бензойная кислота
 ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,31 (м, 5Н), 7,15 (м, 1Н), 7,12-6,98 (м, 6Н), 6,93 (м, 1Н), 6,54 (м, 3Н), 5,13 (с, 2Н), 4,94 (с, 2Н), 2,43 (с, 3Н). МС (ЭПИ) 441 ($M+H$)⁺. Получена из метил 2-метил-6-[3-(3-феноксибензилокси)феноксиметил]бензоата (пример 6n).

15 Пример 7t

2-[3-(4-трет-Бутилциклогексилметокси)феноксиметил]-6-метилбензойная кислота
 ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,34 (м, 2Н), 7,21 (м, 1Н), 7,12 (м, 1Н), 6,50 (м, 3Н), 5,16 (с, 2Н), 3,67 (д, 2Н), 2,45 (с, 3Н), 1,92-1,75 (м, 4Н), 1,64 (м, 2Н), 0,98 (м, 4Н), 0,84 (с, 9Н). МС 411 ($M+H$)⁺. Получена из метил 2-[3-(4-трет-бутилциклогексилметокси)феноксиметил]-6-метилбензоата (пример 6o).

20 Пример 7u

2-Метил-6-[3-(хиоксалин-2-илметокси)феноксиметил]-бензойная кислота
т.пл. 57-60°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,96 (с, 1Н), 8,08 (м, 2Н), 7,74 (м, 2Н), 7,24 (м, 2Н), 7,12 (м, 1Н), 7,00 (м, 1Н), 6,64 (с, 1Н), 6,49 (м, 2Н), 5,24 (с, 2Н), 5,14 (с, 2Н), 2,39 (с, 3Н). МС 401 ($M+H$)⁺. Получена из метил 2-метил-6-[3-(хиоксалин-2-илметокси)феноксиметил]бензоата(пример 6p).

25 Пример 7v

2-Метил-6-[3-(2-метилбензилокси)феноксиметил]бензойная кислота
 ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,35 (м, 3Н), 7,20 (м, 5Н), 6,59 (м, 3Н), 5,17 (с, 2Н), 4,95 (с, 2Н), 2,44 (с, 3Н), 2,32 (с, 3Н). МС(APCl) 385 ($M+H+Na$)⁺. Получена из метил 2-метил-6-[3-(2-метилбензилокси)феноксиметил]бензоата (пример 6q).

30 Пример 7w

2-Метил-6-{3-[2-(5-метилтиофен-2-ил)оксазол-4-илметокси]феноксиметил}бензойная кислота
т.пл. 129-130°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,54 (с, 1Н), 7,48 (д, 1Н), 7,27 (м, 2Н), 7,11 (м, 2Н), 6,74 (м, 1Н), 6,66 (с, 1Н), 6,53 (м, 2Н), 5,12 (с, 2Н), 4,95 (с, 2Н), 2,51 (с, 3Н), 2,39 (с, 3Н). МС (ЭПИ) 436 ($M+H$)⁺. Получена из метил 2-метил-6-{3-[2-(5-метилтиофен-2-ил)оксазол-4-илметокси]-феноксиметил}бензоата (пример 6r).

35 Пример 7x

2-[3-(2-Циклогексилоксазол-4-илметокси)феноксиметил]-6-метилбензойная кислота
т.пл. 158-159°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,57 (с, 1Н), 7,30 (м, 2Н), 7,20 (м, 1Н), 7,12 (м, 1Н), 6,72 (м, 1Н), 6,53 (м, 2Н), 5,13 (с, 2Н), 4,95 (с, 2Н), 2,84 (м, 1Н), 2,45 (с, 3Н), 2,06 (м, 2Н), 1,81 (м, 2Н), 1,73-1,20 (м, 6Н). Получена из метил 2-[3-(2-циклогексилоксазол-4-илметокси)-феноксиметил]-6-метилбензоата (пример 6s).

40 Пример 7y

2-{3-[2-(3-Фторфенил)оксазол-4-илметокси]феноксиметил}-6-метилбензойная кислота
т.пл. 152-154°C. ^1H ЯМР (300 МГц, 5:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$): δ 7,84 (д, 1Н), 7,80(с, 1Н), 7,74 (д, 1Н), 7,46 (м, 1Н), 7,31 (м, 2Н), 7,19 (м, 3Н), 6,64 (м, 3Н), 5,17 (с, 2Н), 5,04 (с, 2Н), 2,44 (с, 3Н). МС (ЭПИ) 434 ($M+H$)⁺. Получена из метил 2-{3-[2-(3-фторфенил)оксазол-4-илметокси]феноксиметил}-6-метилбензоата (пример 6t).

45 Пример 7z

2-[3-[2-(4-Фторфенил)оксазол-4-илметокси]феноксиметил]-6-метилбензойная кислота
т.пл. 159-160°С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,03 (м, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,32 (д, 2H), 7,16 (м, 3H), 6,93 (м, 1H), 6,69 (м, 1H), 6,55 (м, 2H), 5,16 (с, 2H), 5,03 (с, 2H), 2,44 (с, 3H). МС (ЭПИ) 434 ($M+\text{H}$) $^+$. Получена из метил 2-[3-[2-(4-фторфенил)оксазол-4-илметокси]феноксиметил]-6-метилбензоата (пример бу).

Пример 7aa

2-[3-(6-Хлорпиридин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилбензойная кислота
т.пл. 97-98°С. ^1H ЯМР (300 МГц, 5:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$): δ 7,73 (м, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,28 (м, 3H), 7,16 (м, 2H), 6,60 (м, 3H), 5,16 (с, 2H), 5,12 (с, 2H), 2,42 (с, 3H). МС (ЭПИ) 384, 386 ($M+\text{H}$) $^+$, структура, отвечающая С1. Получена из этил 2-[3-(6-хлорпиридин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилбензоата (пример бv).

Пример 7ab

2-Метил-6-[3-(5-метил-2-фенилоксазол-4-илметокси)-феноксиметил]бензойная кислота
т.пл. 144-145°С. ^1H ЯМР (300 МГц, 3:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$): δ 7,99 (м, 2H), 7,42 (м, 3H), 7,30 (м, 2H), 7,19 (м, 2H), 6,63 (м, 3H), 5,17 (с, 2H), 4,95 (с, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,43 (с, 3H). МС (ЭПИ) 430 ($M+\text{H}$) $^+$. Получена из этил 2-метил-6-[3-(5-метил-2-фенилоксазол-4-илметокси)феноксиметил]бензоата (пример бw).

Пример 7ac

2-(3-Бензилоксифеноксиметил)-6-метилбензойная кислота
 ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) d 7,40-7,19 (м, 8H), 7,14 (т, 1H), 6,61-6,51 (м, 3H), 5,07 (с, 2H), 5,03 (с, 2H), 2,40 (с, 3H); МС (ЭИ) 348 (M) $^+$. Получена из метил 2-(3-бензилокси-феноксиметил)-6-метилбензоата (пример бx).

Пример 7ad

2-Метил-6-[3-(пиридин-2-илметокси)феноксиметил]бензойная кислота
 ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) d 8,53 (д, 1H), 7,87 (т, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,37-7,13 (м, 5H), 6,64-6,59 (м, 3H), 5,15 (д, 4H), 2,40 (с, 3H); МС (ЭПИ) 350 ($M+\text{H}$) $^+$. Получена из метил 2-метил-6-[3-(пиридин-2-илметокси)феноксиметил]бензоата (пример бy).

Пример 7ae

2-[3-(7-Хлорхинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метил-бензойная кислота
т.пл. 188-193°С; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) d 8,47 (д, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,69 (дд, 2H), 7,29-7,14 (м, 4H), 6,68-6,56 (м, 3H), 5,34 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 2,31 (с, 3H); МС (ЭПИ) 434, 436 ($M+\text{H}; \text{Cl}$) $^+$. Получена из метил 2-[3-(7-хлорхинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилбензоата (пример 4bc).

Пример 7af

2-[3-(6-Метоксихинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилбензойная кислота
т.пл. 176-179°С; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) d 8,29 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,42-7,39 (м, 2H), 7,28-7,14 (м, 4H), 6,67-6,55 (м, 3H), 5,27 (с, 2H), 5,09 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 2,31 (с, 3H); МС (ЭПИ) 430 ($M+\text{H}$) $^+$. Получена из метил 2-[3-(6-метоксихинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилбензоата (пример 6aa).

Пример 7ag

2-Метил-6-[3-(хинолин-2-илоксиметил)феноксиметил]-бензойная кислота
т.пл. 68-72°С; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) d 8,25 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,67 (дд, 1H), 7,43 (дд, 1H), 7,30-7,05 (м, 7H), 6,89 (д, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 2,30 (с, 3H); МС (ЭПИ) 400 ($M+\text{H}$) $^+$. Получена из изобутил 2-метил-6-[3-(хинолин-2-илоксиметил)феноксиметил]бензоата (пример 4e).

Пример 7ah

2-Метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилоксиметил]-бензойная кислота
т.пл. 39-65°С; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,44 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 7,85-7,75 (м, 3H), 7,59 (дд, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,23 (ошс, 2H), 7,15-7,10 (м, 2H), 6,88 (дд, 1H), 6,71 (д, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 2,64 (с, 3H); МС (ЭПИ) 414 ($M+\text{H}$) $^+$. Получена из метил 2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилоксиметил]бензоата (пример

53).

Пример 7ai

2-[3-(Хинолин-2-илметокси)бензилокси]бензойная кислота

т.пл. 149-154°C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,19 (д, 1H), 8,15 (дд, 1H), 8,11 (д,

- 5 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,77-7,71 (м, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,58-7,53 (м, 1H), 7,52-7,46 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 7,18-7,17 (м, 1H), 7,11 (т, 1H), 7,07-7,00 (м, 3H), 5,41 (с, 2H), 5,24 (с, 2H); МС (ЭПИ) 386 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Получена из метил 2-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]бензоата (пример 60).

Пример 7aj

3-Метокси-2-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]бензойная кислота

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,20 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,74 (т, 1H),

- 10 7,69-7,65 (м, 2H), 7,56 (т, 1H), 7,30 (т, 1H), 7,20-7,12 (м, 3H), 7,02 (д, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,22 (с, 2H), 3,93 (с, 3H); МС (ЭПИ) 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Получена из метил 3-метокси-2-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]бензоата (пример 60a).

Пример 7ak

4-Метокси-2-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]бензойная кислота

т.пл. 117-118°C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,20 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,09 (д, 1H),

- 15 7,83 (д, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,56 (дд, 1H), 7,34 (т, 1H), 7,14-7,13 (м, 1H), 7,06-7,01 (м, 2H), 6,64 (дд, 1H), 6,56 (д, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,21 (с, 2H), 3,84 (с, 3H); МС (ЭПИ) 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Получена из метил 4-Метокси-2-[3-(хинолин-2-илметокси)-бензилокси]бензоата (пример 60b).

Пример 7al

5-Метокси-2-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]бензойная кислота

т.пл. 248-249°C; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,40 (д, 1H), 8,01 (т, 2H), 7,78 (т, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,61 (т, 1H), 7,28-7,21 (м, 2H), 7,04 (д, 1H), 6,94 (дд, 1H), 6,78-6,71 (м, 2H), 6,56 (дд, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,98 (с, 2H), 3,64 (с, 3H); МС (ЭПИ) 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Получена из метил 5-метокси-2-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]бензоата (пример 60c).

Пример 7am

2-Метокси-6-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]бензойная кислота

т.пл. 149-152°C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,34 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,55 (т, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,27 (т, 1H), 7,18 (т, 1H), 6,91-87 (м, 2H), 6,60 (д, 2H), 5,45 (с, 2H), 5,08 (с, 2H), 3,89 (с, 3H); МС (ЭПИ) 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 30 Получена из метил 2-метокси-6-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]бензоата (пример 60d).

Пример 7an

2-Метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]бензойная кислота

т.пл. 154-156°C, ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,37 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,95-(д,

- 40 1H), 7,81-7,71 (м, 2H), 7,63-7,59 (т, 1H), 7,31-7,15 (м, 3H), 7,06-6,97 (м, 2H), 6,87 (д, 1H), 6,82 (д, 1H), 5,35 (с, 2H), 5,12 (с, 2H), 2,31 (с, 3H); МС (ЭПИ) 400 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Получена из этил-2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси) бензилокси]бензоата (пример 60e).

Пример 7ao

5-[3-(Хинолин-2-илметокси)бензилокси]никотиновая кислота

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,90 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,12 (д, 1H),

- 45 7,87-7,70 (м, 4H), 7,55 (т, 1H), 7,30 (т, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,01 (т, 2H), 5,44 (с, 2H), 5,10 (с, 2H); МС (ЭПИ) 387 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Получена из метил 5-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]никотината (пример 62).

Пример 7ap

2-[3-(2,4-Дизопропил-5-метилбензилокси)феноксиметил]-6-метилбензойная кислота

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,35 (м, 2H); 7,08 (м, 4H); 6,60 (м, 3H); 5,18 (с, 2H);

- 50 4,98 (с, 2H); 3,19 (м, 1H); 2,86 (м, 1H); 2,44 (с, 3H); 2,35 (с, 3H); 1,22 (м, 12H). МС (ЭИ) 484 (M) $^+$. Получена из этил 2-[3-(2,4-дизопропил-5-

метилбензилокси)феноксиметил]-6-метилбензоата (пример 6ab).

Пример 7aq

2-[3-(2,4-бис-Трифторметилбензилокси)феноксиметил]-6-метилбензойная кислота

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,91 (с, 1H), 7,80 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,18 (м, 2H),

⁵ 6,60 (м, 2H), 6,52 (дд, 1H), 5,24 (C, 2H), 5,17 (с, 2H), 2,45 (с, 3H). МС (ЭИ) 484 (M)⁺.

Получают из этил 2-[3-(2,4-бис-трифторметилбензилокси)-феноксиметил]-6-метилбензоата (пример 6ac).

Пример 7ar

2-[3-(Бифенил-4-илметокси)феноксиметил]-6-метилбензойная кислота

¹⁰ ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,58 (м, 4H), 7,44 (м, 4H), 7,35 (м, 3H), 7,18 (м, 2H),

6,60 (м, 3H), 5,17 (с, 2H), 5,02 (с, 2H), 2,44 (с, 3H). МС (ЭИ) 424 (M+H)⁺. Получают из этил 2-[3-(бифенил-4-илметокси)феноксиметил]-6-метилбензоата (пример 6ad).

Пример 7as

2-Метил-6-[3-(нафталин-1-илметокси)феноксиметил]-бензойная кислота

¹⁵ ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,00 (м, 1H), 7,85 (м, 2H), 7,47 (м, 4H), 7,34 (м, 2H),

7,17 (м, 2H), 6,62 (м, 3H), 5,40 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 2,43 (с, 3H). МС (ЭИ) 398 (M)⁺. Получают из этил 2-метил-6-[3-(нафталин-1-илметокси)феноксиметил]бензоата (пример 6ae).

Пример 7at

²⁰ 2-[3-(5-Этилпиридин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилбензойная кислота

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,42 (шс, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 6,63 (шс,

1H), 6,56 (м, 2H), 2,60 (к, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,21 (т, 3H). МС (ЭПИ) 378 (M+H)⁺. Получают из метил 2-[3-(5-Этилпиридин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилбензоата (пример 6af).

Пример 7au

²⁵ 2-[3-(4-Этилбензилокси)феноксиметил]-6-метилбензойная кислота

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,42 (шс, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 6,63 (шс,

2,64 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,17 (т, 3H). МС (ЭПИ) 375 (M-H)⁻. Получают из метил 2-[3-(4-этилбензилокси)феноксиметил]-6-метилбензоата (пример 6ag).

Пример 7av

³⁰ 2-[3-(3-Бромбензилокси)феноксиметил]-6-метилбензойная кислота

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 7,62 (шс, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,33 (д, 1H),

7,08 (м, 4H), 6,67 (шс, 1H), 6,54 (м, 2H), 5,13 (с, 2H), 5,08 (с, 2H), 2,28 (с, 3H).

МС (ЭПИ) 425 (M-H)⁻. Получают из метил 2-[3-(3-бромбензилокси)феноксиметил]-6-

³⁵ метилбензоата (пример 6ah).

Пример 7aw

2-{3-[2-(5-Этилпиридин-2-ил)этокси]феноксиметил}-6-метилбензойная кислота

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,36 (шс, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,14 (м, 5H), 6,49 (м, 3H),

5,11 (шс, 2H), 4,27 (т, 2H), 3,09 (т, 2H), 2,56 (к, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,17 (т, 3H).

⁴⁰ МС (ЭПИ) 392 (M+H)⁺. Получают из метил 2-{3-[2-(5-этилпиридин-2-ил)этокси]

феноксиметил}-6-метилбензоата (пример 4f).

Пример 7ax

2-Метил-6-[3-(2-хинолин-2-илэтокси)феноксиметил]-бензойная кислота

¹Н ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,28 (д, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,74 (т, 1H),

⁴⁵ 7,51 (м, 1H), 7,26 (д, 2H), 7,16 (м, 2H), 7,02 (м, 1H), 6,38 (м, 3H), 5,10 (с, 2H),

3,83 (т, 2H), 3,22 (т, 2H), 2,39 (с, 3H). Получают из метил 2-метил-6-[3-(2-хинолин-2-

илэтокси)феноксиметил]бензоата (пример 21b).

Пример 7ay

2-Метил-6-[3-(2-пиридин-2-илэтокси)феноксиметил]-бензойная кислота

⁵⁰ ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,49 (д, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,26 (м, 3H), 7,04 (м, 2H),

6,38 (м, 4H), 5,03 (с, 2H), 3,67 (т, 2H), 2,94 (т, 2H), 2,31 (с, 3H). МС (ЭПИ) 364 (M+H)⁺.

Получают из метил 2-метил-6-[3-(2-пиридин-2-илэтокси)феноксиметил] бензоата (пример 4g).

Пример 7az

2-[3-(Бензооксазол-2-иламинометил)феноксиметил]-6-метилбензойная кислота

⁵ ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,61 (шт, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,04 (м, 10H), 5,12 (с, 2H), 4,47 (шд, 2H), 2,29 (3H). МС (ЭПИ) 389 (M+H)⁺. Получают из метил 2-[3-(бензооксазол-2-иламинометил)феноксиметил]-6-метилбензоата (пример 4h).

Пример 7ba

2-Метил-6-[3-(пиридин-2-илметоксиметил)феноксиметил]-бензойная кислота

¹⁰ ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,52 (шд, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,20 (м, 5H), 6,94 (м, 3H), 5,12 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 2,30 (с, 3H). МС (ЭПИ) 364 (M+H)⁺. Получают из метил 2-метил-6-[3-(пиридин-2-илметоксиметил)-феноксиметил]бензоата (пример 4i).

Пример 7bb

2-Метил-6-[3-(хинолин-2-илметоксиметил)феноксиметил]-бензойная кислота

¹⁵ ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,40 (д, 1H), 7,98 (д, 2H), 7,76 (м, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,31 (м, 5H), 7,00 (м, 2H), 6,92 (дд, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 2,32 (с, 3H). МС (ЭПИ) 414 (M+H)⁺. Получают из метил 2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметоксиметил)феноксиметил]бензоата (пример 4j).

Пример 7bc

²⁰ 2-Метил-6-{3-[2-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)этокси]-феноксиметил}бензойная кислота

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,03 (м, 2H), 7,43 (м, 3H), 7,26 (м, 2H), 7,17 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,51 (м, 2H), 5,18 (с, 2H), 4,22 (м, 2H), 2,96 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,36 (с, 3H). МС (ЭПИ) 444 (M+H)⁺. Получают из метил 2-метил-6-{3-[2-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)этокси]феноксиметил}бензоата (пример 21a).

Пример 7bd

2-Метил-6-[3-(6-фенилпироридин-2-илметокси)феноксиметил]-бензойная кислота

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,88 (м, 2H), 7,63 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,37 (м, 4H), 7,18 (м, 2H), 6,99 (м, 2H), 6,60-6,36 (м, 3H), 5,14 (с, 2H), 5,00 (с, 2H), 2,23 (с, 3H). МС (ЭПИ) 426 (M+H)⁺. Получают из этил 2-метил-6-[3-(6-фенилпироридин-2-илметокси)феноксиметил]бензоата (пример 33).

Пример 7be

2-Метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)фенилсульфанилметил]-бензойная кислота

³⁵ ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,40 (д, 1H), 7,99 (т, 2H), 7,78 (т, 1H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,20-7,01 (м, 6H), 6,85 (т, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,25 (с, 2H), 2,26 (с, 3H); МС (ЭПИ) 415 (M+H)⁺. Получают из изобутил 2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)фенилсульфанилметил] бензоата, (пример 84).

Пример 7bf

2-Метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)фенилсульфинилметил]-бензойная кислота

⁴⁰ ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,43 (д, 1H), 8,01 (т, 2H), 7,78 (т, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,48 (т, 1H), 7,25-7,22 (м, 4H), 7,10 (д, 1H), 6,94 (т, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,22 (д, 1H), 4,11 (д, 1H), 2,33 (с, 3H); МС (ЭПИ) 432 (M+H)⁺. Получают из изобутил 2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси) фенилсульфинилметил] бензоата (пример 85).

Пример 7bg

2-Метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)фенилсульфонилметил]-бензойная кислота

⁴⁵ ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,43 (д, 1H), 8,05-7,98 (м, 2H), 7,77 (т, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,60 (т, 1H), 7,51 (т, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,26-7,20 (м, 3H), 6,95-6,92 (м, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 2,32 (с, 3H); МС (ЭПИ) 448 (M+H)⁺. Получают из изобутил 2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)фенилсульфонилметил]бензоата (пример 86).

Пример 7bh

2-Метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)фенилэтинил]бензойная кислота

⁵⁰ ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,19 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,73 (дт, 2H), 7,64 (т, 2H), 7,54 (т, 1H), 7,26 (т, 1H), 6,94 (дд, 1H), 6,81-6,85 (м,

2H), 5,34 (c, 2H), 2,76 (c, 3H); МС (ЭПИ) 394 (M+H)⁺. Получают из этил-2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)фенилэтинил]бензоата (пример 6ai).

Пример 7bi

2-Метил-6-[3-(5-фенилпиридин-2-илметокси)феноксиметил]-бензойная кислота

т.пл. 80-83°C. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃:CD₃OD): δ 8,76 (c, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,48 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,68 (c, 1H), 6,62 (d, 2H), 5,21 (c, 2H), 5,17 (c, 2H), 2,44 (c, 3H). МС (ЭПИ) 426 (M+H)⁺. Получают из метил 2-метил-6-[3-(5-фенилпиридин-2-илметокси)феноксиметил]-бензоата (пример 6aj).

Пример 7bj

2-[3-(2-Хлорбензилокси)феноксиметил]-6-метилбензойная кислота

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 7,56 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,67 (c, 1H), 6,58 (m, 2H), 5,13 (шд, 4H), 2,28 (c, 3H). МС (ЭИ) (M)⁺. структура, отвечающая Cl. Получают из 2-[3-(2-хлорбензил-окси)феноксиметил]-6-метилбензоата (пример 6ak).

Пример 7bk

2-[3-(4-Хлорбензилокси)феноксиметил]-6-метилбензойная кислота

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 7,42 (m, 3H), 7,08 (m, 5H), 6,66 (c, 1H), 6,54 (m, 2H), 5,13 (c, 2H), 5,07 (c, 2H), 2,28 (c, 3H). МС (ЭИ) 382 (M)⁺, структура, отвечающая Cl.

Получают из 2-[3-(4-хлорбензилокси)феноксиметил]-6-метилбензоата (пример 6al).

Пример 7bl

2-Метил-6-[3-(3-метилхиноксалин-2-илметокси)феноксиметил]-бензойная кислота

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,05 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,75 (C, 1H), 6,61 (m, 2H), 5,41 (c, 2H), 5,11 (c, 2H), 2,76 (c, 3H), 2,27 (c, 3H). МС (ЭПИ) 415 (M+H)⁺.

Получают из метилового эфира 2-метил-6-[3-(3-метилхиноксалин-2-илметокси)феноксиметил]-бензойной кислоты (пример 6am).

Пример 7bm

2-Метил-6-[3-(нафталин-2-илметокси)феноксиметил]-бензойная кислота

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 7,94 (m, 4H), 7,54 (m, 3H), 7,16 (m, 4H), 6,69 (c, 1H), 6,58 (m, 2H), 5,24 (c, 2H), 5,11 (c, 2H), 2,29 (c, 3H). Получают из метилового эфира 2-метил-6-[3-(нафталин-2-илметокси)феноксиметил]-бензойной кислоты (пример 6an).

Пример 8

3-[(2-Метоксиэтокси)метокси]бензонитрил

К охлаждаемой суспензии (0°C) гидрида натрия (840 мг, 60% дисперсия в минеральном масле, 21 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют раствор, содержащий 3-гидроксибензонитрил (2,4 г, 20 ммоль), МЕМ хлорид (2,25 мл, 20 ммоль) и DMPU (2 мл) в ТГФ (20 мл). По окончании добавления, баню для охлаждения удаляют и продолжают перемешивание в течение 3 часов. Затем реакционную смесь разбавляют простым эфиром, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄ и концентрируют. Остаток очищают пламенной (флэш) хроматографией (силикагель, 30% этилацетат 10% дихлорметан в гексане), получая указанное в заголовке соединение в виде масла. МС (ЭПИ) 207 (M+H)⁺.

Пример 8а

3-[(2-Метоксиэтокси)метокси]бензальдегид

Указанное в заголовке соединение получают, используя, в основном, ту же методику, что в примере 8, кроме использования 3-гидроксибензальдегида вместо 3-гидроксибензонитрила. МС (ЭИ) 210 (M)⁺.

Пример 9

3-[(2-Метоксиэтокси)метокси]бензиламин

К охлаждаемому (0°C) раствору 3-[(2-метоксиэтокси)-метокси]бензонитрила (3,9 г, 18,8 ммоль, пример 8) в ТГФ (40 мл) добавляют LAH (40 мл, 1 M в ТГФ). Полученный раствор перемешивают в течение 10 мин, затем холодную баню удаляют и продолжают

перемешивание в течение 2 часов. Полученную смесь охлаждают до 0°C, затем добавляют по каплям воду (1,5 мл), а затем раствор NaOH (1,5 мл, 5 M) и воду (1,5 мл).

Полученную суспензию разбавляют простым эфиром, затем фильтруют через целит.

Фильтрат концентрируют, получая указанное в заголовке соединение, которое используют

5 без дополнительной очистки. МС (ЭПИ) 211 ($M+H$)⁺.

Пример 10

3-(Хинолин-2-иламинометил)фенол

К раствору 3-[(2-метоксиэтокси)метокси]бензиламина (422 мг, 2 ммоль, пример 9) в ДМСО (4 мл) добавляют 2-хлор-хинолин (328 мг, 2 ммоль). Полученный раствор нагревают 10 до 140°C и перемешивают при этой температуре в течение 3 часов. Полученную смесь охлаждают, разбавляют водой, затем экстрагируют этилацетатом. Органический экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄ и концентрируют. Остаток поглощают метанолом (10 мл), затем добавляют моногидрат п-толуолсульфокислоты (190 мг, 1 ммоль). Эту смесь нагревают до 60°C и перемешивают при этой температуре в 15 течение 2 часов. Затем реакционную смесь охлаждают, концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают фланш-хроматографией (силикагель, 30% этилацетат в дихлорметане), получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭПИ) 251 ($M+H$)⁺.

Ниже следующие соединения получают, используя, в основном, ту же методику, что в 20 примере 10, кроме использования указанного хлорида и амина вместо 2-хлор-хинолина и 3-[(2-метоксиэтокси)метокси]бензиламина.

Пример 10а

3-[(N-Бензоксазол-2-ил-N-метиламино)метил]фенол

25 МС (ЭПИ) 255 ($M+H$)⁺. Получают из 3-[(метиламино)метил]-(2-метоксиэтоксиметокси)бензола (пример 28) и 2-хлор-бензоксазола. Кроме того, без нагревания до 140°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре.

Пример 10б

3-[(N-Метил-N-хинолин-2-иламино)метил]фенол

30 МС (ЭПИ) 265 ($M+H$)⁺. Получают из 3-[(метиламино)метил]-(2-метоксиэтоксиметокси)бензола (пример 28) и 2-хлорхинолина.

Пример 10с

3-(Бензооксазол-2-иламинометил)фенол

Указанное в заголовке соединение получают, используя, в основном, ту же самую методику, как в примере 10 за исключением того, что используют 2-хлорбензоксазол 35 вместо 2-хлорхинолина. Кроме того, без нагревания до 140°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. МС (ЭПИ) 241 ($M+H$)⁺.

Пример 11

2-(3-([2-Метоксиэтокси]метокси)фенокси)этанол

40 К охлаждаемому (0°C) раствору т-бутил (3-([2-метоксиэтокси]метокси)фенокси)ацетата (1,2 г, 3,8 ммоль, пример 12) в ТГФ (10 мл) добавляют раствор литийалюминийгидрида (5 мл, 1 М в ТГФ). Полученный раствор перемешивают в течение 10 мин, затем по каплям добавляют воду (0,2 мл), с последующими добавлением раствора NaOH (0,2 мл, 5 M) и воды (0,2 мл). Полученную смесь разбавляют простым эфиром, фильтруют через целит и фильтрат концентрируют, получая указанное в заголовке 45 соединение в виде масла, которое используют без дополнительной очистки. МС (ЭИ) 242 (M)⁺.

Пример 11а

2-(5-Метил-2-фенилоксазол-4-ил)этанол

50 Указанное в заголовке соединение получают, используя, в основном, ту же методику, как в примере 11, кроме использования метил 2-(5-Метил-2-фенилоксазол-4-ил)ацетата (пример 32) вместо т-бутил (3-([2-метоксиэтокси]метокси)-фенокси)ацетата. МС (ЭПИ) 204 ($M+H$)⁺.

Пример 12

т-Бутил(3-([2-метоксиэтокси]метокси)фенокси)ацетат

Указанное в заголовке соединение получают, используя, в основном, ту же самую методику, как в примере 4, кроме использования 3-([2-метоксиэтокси]метокси)фенола (пример 13) вместо 3-(хинолин-2-илметокси)фенола и т-бутил бромацетата вместо метил 2-бромметил-6-метилбензоата. МС (ЭИ) 312 (M)⁺.

Пример 13**3-[(2-Метоксиэтокси)метокси]фенол**

К охлаждаемой (0°C) суспензии NaH (440 мг, 60% дисперсия в масле, 11 ммоль) в ТГФ (10 мл) медленно добавляют раствор, содержащий 3-бензоилфенол (2,14 г, 10 ммоль), МЕМ хлорид (1,28 мл, 10,5 ммоль) и DMPU (3 мл) в ТГФ (20 мл). По окончании добавления холодную баню удаляют и продолжают перемешивание в течение 2,5 часов. Добавляют насыщенный раствор NH₄Cl и смесь разбавляют простым эфиром, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄ и концентрируют. Остаток поглощают метанолом (10 мл) и ТГФ (10 мл), добавляют ТГФ (10 мл), затем добавляют раствор гидроксида натрия (10 мл, 2 н.). Эту смесь перемешивают в течение 20 мин, затем добавляют соляную кислоту (10 мл, 2 н.). Затем смесь разбавляют простым эфиром, промывают насыщенным раствором NaHCO₃ и насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄ и концентрируют. Остаток очищают пламенной (флэш) хроматографией (силикагель, 30% этилацетат в гексане), получая указанное в заголовке соединение в виде масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,00 (т, 1H), 6,52 (шд, 1H), 6,48 (шс, 1H), 6,38 (шд, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,71 (м, 2H), 3,47 (м, 2H), 3,30 (с, 3H).

Пример 14**[(2-Метоксиэтокси)метокси]-3-[2-(пиридин-2-илокси)-этокси]бензол**

К раствору 2-(3-([2-метоксиэтокси]метокси)фенокси)-этанола (242 мг, 1 ммоль, пример 11) в ДМСО (1,5 мл) добавляют гидрид натрия (44 мг, 60% дисперсия в минеральном масле, 1,1 ммоль) с последующим добавлением 2-фторпиридина (176 мл, 2 ммоль). Полученный раствор нагревают до 60°C и перемешивают при этой температуре в течение 3 часов, охлаждают, разбавляют простым эфиром, промывают водой насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄ и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией (силикагель, 30% этилацетат в гексане), получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭПИ) 320 (M+H)⁺.

Пример 15**3-(2-Хинолин-2-илвинил)фенол**

К раствору 1-(2-метоксиэтокси)метокси-3-(2-Хинолин-2-илвинил) бензола (120 мг, 0,35 ммоль, пример 16) добавляют моногидрат п-толуолсульфокислоты (74 мг, 0,39 ммоль). Полученный раствор нагревают до 60°C и перемешивают при этой температуре в течение 4 часов. Затем реакционную смесь охлаждают, концентрируют и остаток поглощают дихлорметаном. Этот раствор промывают насыщенным раствором NaHCO₃, сушат над MgSO₄, затем концентрируют, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества. МС (ЭПИ) 248 (M+H)⁺.

Следующие соединения получают, используя, в основном, ту же методику, как в примере 15, кроме использования указанного МЕМ простого эфира вместо 1-(2-метоксиэтокси)метокси-3-(2-хинолин-2-илвинил)бензола.

Пример 15a**3-[2-(пиридин-2-илокси)этокси]фенол**

МС (ЭПИ) 232 (M+H)⁺. Получают из [(2-метоксиэтокси)-метокси]-3-[2-(пиридин-2-илокси)этокси]бензола (пример 14).

Пример 15b**3-(Хинолин-2-илоксиметил)фенол**

МС (ЭПИ) 252 (M+H)⁺. Получают из 2-[3-(2-метоксиэтокси-метокси)бензилокси]хинолина (пример 81).

Пример 15c

Этил 2-(3-гидроксифенилэтинил)-6-метилбензоат

МС (ЭИ) 280 (M)⁺. Получают из этил-2-[3-(2-метокси-этоксиметокси)фенилэтинил]-6-метилбенzoата (пример 98).

Пример 16

5 1-(2-Метоксиэтокси)метокси-3-(2-хинолин-2-илвинил)бензол

К охлаждаемой (-78°C) суспензии трифенил(хинолин-2-илметил)fosфонийхлорида (1,76 г, 4 ммоль, пример 17) в ТГФ (24 мл) добавляют, по каплям, раствор н-бутиллития (1,7 мл, 2,5 М в гексане). Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем добавляют раствор 3-[(2-метоксиэтокси)-метокси]бензальдегида (756 мг, 3,6 ммоль, пример 8а) в 10 ТГФ (3 мл). Эту смесь перемешивают в течение 30 мин, затем холодную баню удаляют и продолжают перемешивание в течение 2 часов. Затем реакционную смесь разбавляют этилацетатом, промывают насыщенным раствором ацетат аммония и насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄ и концентрируют. Остаток очищают фланш-хроматографией (силикагель, 40% этилацетат в гексане), получая указанное в заголовке 15 соединение в виде масла. МС (ЭПИ) 336 (M+H)⁺.

Пример 17

Трифенил(хинолин-2-илметил)fosфонийхлорид

К раствору 2-хлорметилхинолина (2,9 т, 20 ммоль) в ацетонитриле (32 мл) добавляют 20 трифенилфосфин (4,49 г, 17 ммоль). Полученную смесь нагревают до 60°C и перемешивают при этой температуре в течение 15 часов. Эту смесь охлаждают, разбавляют простым эфиrom, затем фильтруют. Твердое вещество промывают простым эфиrom, затем сушат в высоком вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,20 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,95 (м, 6H), 7,42-7,8 (м, 13H), 6,10 (д, 2H).

Пример 18

{2-Метил-6-[3-(2-хинолин-2-илэтил)феноксиметил]фенокси}-уксусная кислота

К раствору {2-метил-6-[3-(2-хинолин-2-илвинил)феноксиметил]фенокси}уксусной кислоты (94 мг, 0,23 ммоль, пример 41а) в ДМФ (1,5 мл) добавляют хлорид тристиренилфосфин родия (25 мг, 0,027 ммоль). Полученный раствор помещают в атмосферу водорода, нагревают до 60°C и перемешивают при этой температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и затем систему продувают азотом и концентрируют в вакууме. Остаток очищают ВЭЖХ (HPLC) с обращенной фазой, получая указанное в заголовке соединение в виде трифторацетатной соли. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,57 (д, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,0 (м, 2H), 7,80 (т, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,24 (шд, 1H), 7,14 (м, 2H), 7,04 (т, 1H), 6,93 (шс, 1H), 6,83 (д, 1H), 6,74 (д, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,68 (т, 2H), 3,20 (т, 2H), 2,28 (с, 3H). МС (ЭПИ) 428 (M+H)⁺.

Следующее соединение получают, используя, в основном, ту же самую методику, как в примере 18, кроме использования указанной кислоты вместо {2-метил-6-[3-(2-хинолин-2-илвинил)феноксиметил]фенокси}уксусной кислоты.

Пример 18а

2-Метил-6-[3-(2-хинолин-2-илэтил)феноксиметил]бензойная кислота

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (д, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,0 (м, 2H), 7,80 (т, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 6,94 (шс, 1H), 6,76 (шд, 1H), 45 6,68 (д, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,70 (т, 2H), 3,18 (т, 2H), 2,40 (с, 3H). МС (ЭПИ) 398 (M+H)⁺.

Получают из {2-метил-6-[3-(2-хинолин-2-илвинил)феноксиметил]бензойной кислоты (пример 4а).

Пример 19

4-Хлорметил-2-фенилоксазол

50 Бензамид (1,21 г, 10 ммоль) смешивают с 1,3-дихлор-ацетоном (1,26 г, 10 ммоль) и смесь нагревают до 130°C и перемешивают при этой температуре в течение 1 часа. Затем полученную смесь охлаждают, разбавляют этилацетатом, промывают раствором K₂CO₃ (насыщенным), затем насыщенным раствором соли, сушат над

MgSO_4 и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества, которое используют без дополнительной очистки. МС (ЭПИ) 194 ($\text{M}+\text{H}$), структура, отвечающая Cl^+ .

Следующие соединения получают, используя, в основном, ту же самую методику, как в

5 примере 19, кроме использования указанного амида вместо бензамида.

Пример 19a

2-(5-Метилтиофен-2-ил)оксазол-4-илметилхлорид

МС (ЭПИ) 214, 216 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, структура, отвечающая Cl . Получают из 5-метилтиофен-2-карбоксамида.

10 Пример 19b

2-Циклогексилоксазол-4-илметилхлорид

МС (ЭПИ) 200, 202 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, структура, отвечающая Cl . Получают из циклогексанкарбоксамида.

Пример 19c

2-(3-Фторфенил)оксазол-4-илметилхлорид

МС (ЭПИ) 212, 214 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, структура, отвечающая Cl . Получают из 3-фторобензамида.

Пример 19d

2-(4-Фторфенил)оксазол-4-илметилхлорид

МС (ЭПИ) 212, 214 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, структура, отвечающая Cl . Получают из 4-фторобензамида.

20 Пример 20

4-Хлорметил-2-фенилтиазол

Раствор тиобензамида (1,37 г, 10 ммоль) и 1,3-дихлор-ацетона (1,27 г, 10 ммоль) в этаноле (25 мл) нагревают до 75°C и перемешивают при этой температуре в течение 1

25 часа. Полученный раствор охлаждают, выливают в лед, затем доводят до pH 8 (насыщенным) раствором K_2CO_3 . Эту смесь экстрагируют этилацетатом, сушат над MgSO_4 и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение. Этот продукт используют без дополнительной очистки. МС (ЭПИ) 210 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 21

{2-метил-6-[3-(2-пиридин-2-илэтокси)феноксиметил]-фенокси}ацетонитрил

К раствору [2-метил-6-(3-гидроксиленоксиметил)фенокси]-ацетонитрила (135 мг, 0,5 ммоль, пример 25) и 2-(пиридин-2-ил)этанола (126 мл, 0,94 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляют трифенилfosфин (262 мг, 1 ммоль) с последующим добавлением DEAD (118 мл, 0,75 ммоль). Полученный раствор перемешивают в течение 2 ч, затем концентрируют и остаток очищают флэш-хроматографией (силикагель, 50% этилацетат в гексане), получая указанное в заголовке соединение в виде масла. МС (ЭПИ) 375 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Следующее соединение получают, используя, в основном, ту же самую методику, как в примере 21, кроме использования указанного спирта и фенола вместо 2-(пиридин-2-ил)этанола и [2-метил-6-(3-гидроксиленоксиметил)фенокси]-ацетонитрила, соответственно.

40 Пример 21a

Метил 2-метил-6-{3-[2-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)этокси]феноксиметил}бензоат

МС (ЭПИ) 458 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Получают из 2-(5-метил-2-фенил-оксазол-4-ил)этанола (пример На) и метил 2-(3-гидрокси-феноксиметил)-6-метилбензоата (пример 5).

Пример 21b

Метил 2-метил-6-[3-(2-хинолин-2-илэтокси)феноксиметил]-бензоат

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,08 (м, 2H), 7,80 (д, 1H), 7,70 (т, 1H), 7,51 (т, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,29 (м, 2H), 7,16 (м, 2H), 6,53 (м, 3H), 5,06 (с, 2H), 4,46 (т, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,45 (т, 2H), 2,37 (с, 3H). МС (ЭПИ) 428 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Получают из 2-хинолин-2-илэтанола (пример 69а) и 2-(3-гидрокси-феноксиметил)-6-метилбензоата (пример 5).

50 Пример 22

2-Цианометокси-3-метилбензальдегид

Смесь 2-гидрокси-3-метилбензальдегида (10,2 г, 75,0 ммоль, Aldrich), бромацетонитрила (5,70 мл, 82,5 ммоль) и карбоната калия (11,4 г, 82,5 ммоль) в ДМФ

(150 мл) нагревают до 55°C в течение 3 часов, охлаждают, затем разбавляют простым эфиром. Смесь промывают дистиллированной водой, насыщенным раствором NaCl, затем органический слой сушат над MgSO₄ и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 10,20 (с, 5 1H), 7,70 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,29 (м, 1H), 4,81 (с, 2H), 2,42 (с, 3H).

Следующие соединения получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 22, кроме использования указанного фенола вместо 2-гидрокси-3-метилбензальдегида.

Пример 22a

2-Цианометокси-3,5-дихлорбензальдегид

МС (ЭИ) 229, 231 (M)⁺. Получают из 3,5-дихлорсалицилальдегида.

Пример 22b

2-Цианометокси-5-хлор-3-метоксибензальдегид

МС (ЭИ) 225 (M)⁺. Получают из 5-хлор-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (пример 44).

Пример 22c

Метил 2-(2-формил-6-метилфенокси)пропионат

Указанное в заголовке соединение получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 22, кроме использования метил 2-бромпропионата вместо бромацетонитрила.

Пример 23

(2-Гидроксиметил-6-метилфенокси)ацетонитрил

2 М триглим раствор боргидрида натрия (16,0 мл, 32,1 ммоль) медленно добавляют к охлаждаемому раствору (-78°C) 2-цианометокси-3-метилбензальдегида (11,25 г, 64,2

ммоль, пример 22) в ТГФ (180 мл). После перемешивания в течение одного часа, реакционную смесь нагревают до 0°C в течение двух часов, затем гасят 2 н. HCl (16,8 мл) и разбавляют простым эфиром. Органический слой отделяют и промывают дважды дистиллированной водой и насыщенным раствором соли, затем сушат над MgSO₄.

Органический раствор концентрируют, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого масла.

Следующие соединения получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 23, кроме использования указанного альдегида вместо 2-цианометокси-3-метилбензальдегида.

Пример 23a

(2,4-Дихлор-6-гидроксиметилфенокси)ацетонитрил

Получают, используя 2-цианометокси-3,5-дихлорбензальдегид (пример 22a).

Пример 23b

(4-Хлор-2-гидроксиметил-6-метоксифенокси)ацетонитрил

МС (ЭИ) 227 (M)⁺. Получают, используя 2-цианометокси-5-хлор-3-метоксибензальдегид (пример 22b).

Пример 23c

Метиловый эфир 2-(2-гидроксиметил-6-метилфенокси)-пропионовой кислоты

МС (ЭИ) 194 (M)⁺. Получают, используя метил 2-(2-формил-6-метилфенокси)пропионат (пример 22c).

Пример 24

(2-Бромметил-6-метилфенокси)ацетонитрил

Трифенилfosфин (15,2 г, 57,8 ммоль) добавляют к 2-цианометокси-3-метилбензилалкоголю (9,3 г, 52,5 ммоль, пример 23) в ТГФ (175 мл). Смесь перемешивают до тех пор, пока она не станет гомогенной и охлаждают до 0°C, с последующим

добавлением, тремя порциями, N-бромсукциниамида (10/3 г, 57,8 ммоль). Спустя 90 минут, реакционную смесь концентрируют и остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, 5:1 гекс:EtOAc), получая указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого кристаллического твердого вещества. МС (ЭИ) 239, 241 (M)⁺, структура,

отвечающая Br.

Следующие соединения получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 24, кроме использования указанного спирта вместо 2-цианометокси-3-метилбензилалкоголя.

5 Пример 24a

(2-Бромметил-4,6-дихлорфенокси)ацетонитрил

МС (ЭИ) 277 (M-16)⁺. Получают из (2,4-дихлор-6-гидроксиметилфенокси)ацетонитрила (пример 23a).

Пример 24b

10 (2-Бромметил-4-хлор-6-метоксифенокси)ацетонитрил

МС (ЭИ) 289 (M)⁺. Получают из (4-хлор-2-гидроксиметил-6-метоксифенокси)ацетонитрила (пример 23b).

Пример 24c

Метил 2-(2-бромметил-6-метилфенокси)пропионат

15 МС (ЭИ) 286 (M)⁺, структура, отвечающая брому. Получают из метил 2-(2-гидроксиметил-6-метилфенокси)пропионата (пример 23c).

Пример 25

(2-[3-Гидроксифеноксиметил]-6-метилфенокси)ацетонитрил

20 Нагревают (60°C) смесь 2-цианометокси-3-метилбензилбромида (10,2 г, 42,7 ммоль, пример 24), резорцина (18,8 г, 171 ммоль) и карбоната калия (47,2 г, 342 ммоль) в ацетонитриле (140 мл) в течение двух часов. Реакционную смесь разбавляют простым эфиром и промывают три раза дистиллированной водой, один раз насыщенным раствором соли и сушат над MgSO₄. Органический слой отделяют и концентрируют, и полученный остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, 5% EtOAc/CH₂Cl₂), получая указанное в заголовке соединение в виде белого кристаллического твердого вещества. МС (ЭИ) 269 (M)⁺.

Следующие соединения получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 25, кроме использования указанного бромида вместо 2-цианометокси-3-метилбензилбромида.

30 Пример 25a

[4-Хлор-2-(3-гидроксифеноксиметил)-6-метилфенокси]-ацетонитрил

Получают из (2-бромметил-4-хлор-6-метилфенокси)ацетонитрила (пример 43).

Пример 25b

[4,6-Дихлор-2-(3-гидроксифеноксиметил)фенокси]-ацетонитрил

Получают из (2-бромметил-4,6-дихлорфенокси)ацетонитрила (пример 24a).

Пример 26

2-Метил-6,7-дифторхинолин

40 Кипящему (с обратным холодильником) раствору 3,4-дифторанилина (2,30 мл, 23,2 ммоль), тетрахлор-1,4-бензохинона (5,70 г, 23,2 ммоль) и концентрированной соляной кислоты (6 мл) в 2-бутаноле (40 мл) добавляют кротональдегид (1,92 мл, 23,2 ммоль). Спустя 2,5 часа, реакционную смесь концентрируют и полученный остаток перемешивают в теплом (50°C) ТГФ (15 мл). Эту смесь охлаждают (0°C) и твердое вещество собирают фильтрованием и промывают холодным ТГФ. Твердое вещество перемешивают в дистиллированной воде (200 мл), и полученный раствор подщелачивают K₂CO₃ и экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Органические экстракты объединяют и сушат над сульфатом натрия и затем концентрируют, получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭПИ) 180 (M+H)⁺.

50 Следующие соединения получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 26, кроме использования указанного анилина вместо 3,4-дифторанилина.

Пример 26a

2-Метил-6,8-дифторхинолин

МС (ЭПИ) 180 (M+H)⁺. Получают, используя 2,4-дифторанилин.

Пример 27

6,8-Дифторхинолин-2-илметилбромид

- Раствор 2-метил-6,8-дифторхинолина (0,147 г, 0,820 ммоль, пример 26а), бензоилпероксида (9,93 мг, 0,0410 ммоль) и N-бромсукциниамида (0,168 г, 0,943 ммоль) в 5 четыреххлористом углероде (20 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрируют и образовавшийся остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, 3:1 CH₂Cl₂:гексан, затем CH₂Cl₂), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. МС (ЭПИ) 258, 260 (M+H)⁺, структура, отвечающая Br.
- 10 Следующие соединения получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 27, кроме использования указанного метил-содержащего соединения вместо 6,8-дифтор-2-метилхинолина.

Пример 27а

6,7-Дифторхинолин-2-илметилхлорид

- 15 МС (ЭПИ) 214, 216 (M+H)⁺, структура, отвечающая Cl. Получают из 6,7-дифторхинолина (пример 26) и NCS вместо NBS.

Пример 27б

6-Фторхинолин-2-илметилбромид

- 20 МС (ЭПИ) 240, 242 (M+H)⁺, структура, отвечающая Br. Получают из 6-фтор-2-метилхинолина.

Пример 27с

2-Хлорметил-6-хлорпиридин

- 25 МС (ЭПИ) 162, 164, 166 (M+H)⁺, структура, отвечающая Cl₂. Получают из 6-хлор-2-пиколин и NCS вместо NBS.

Пример 27д

2-Бромметилбензонитрил

- 30 МС (ЭИ) 195 (M)⁺, структура, отвечающая Br. Получают из о-толунитрила.

Пример 27е

Метил 3-бромметилтиофен-2-карбоксилат

- 35 МС (ЭИ) 234 (M)⁺, структура, отвечающая Br. Получают из метил 3-метилтиофен-2-карбоксилата.

Пример 27f

6,7-Дихлор-2-хлорметилхинолин

- 40 МС (ЭПИ) 246 (M+H)⁺. Получают из 6,7-дихлорхинальдина и NCS вместо NBS.

Пример 27g

5-Фенилпиридин-2-илметилхлорид

- 45 МС (ЭПИ) 204, 206 (M+H)⁺, структура, отвечающая Cl. Получают из 5-фенил-2-метилпиридина (пример 104) и NCS вместо NBS.

Пример 28

3-[(Метиламино)метил]-(2-метоксиэтоксиметокси)бензол

- К раствору 3-(2-метоксиэтоксиметокси)бензальдегида (2,10 г, 10 ммоль, пример 8а) в ТГФ (60 мл) добавляют метиламин (20 мл, 2М в ТГФ) с последующим добавлением палладия на углероде (210 мг, 10% Pd). Полученную смесь перемешивают в течение 24 часов в атмосфере газообразного водорода, затем продувают азотом, фильтруют через целин и фильтрат концентрируют. Остаток очищают фланш-хроматографией (силикагель, 10% метанол в дихлорметане), получая указанное в заголовке соединение в виде масла.

Пример 29

1-Метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-илметилбромид

- 50 Раствор 1-Метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-илметанола (112 мг, 0,592 ммоль, Coppola, G.M. J. Heterocyclic Chem., 1986, 23 г 1717) и трибромида фосфора (56,2 мкл, 0,592 ммоль) в смеси 3:1 CH₂Cl₂:ДМФ (20 мл) перемешивают 18 часов и добавляют другую порцию (20 мкл) трибромида фосфора. Спустя 24 часов, добавляют дистиллированную

воду (10 мл) и экстрагируют EtOAc. Органический слой концентрируют и полученный остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, 20:1 CH₂Cl₂:МeОН), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. МС (ЭПИ) 252, 254 (M+H)⁺, структура, отвечающая Br.

5 Следующее соединение получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 29, кроме использования указанного спирта вместо 1-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-илметанола.

Пример 29а

4-трет-Бутилциклогексилметилбромид

10 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 3,27 (д, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,81 (м, 2H), 1,54 (м, 2H), 0,98 (м, 4H), 0,84 (с, 9H). Получают из 4-трет-бутилциклогексилметанола (пример 30).

Пример 30

4-трет-Бутилциклогексилметанол

15 К охлаждаемому (0°C) раствору 4-трет-бутилциклогексан-карбоновой кислоты (3,00 г, 16,3 ммоль) в ТГФ (30 мл) медленно добавляют раствор комплекса боран-ТГФ в ТГФ (1,0 М, 21,2 мл, 21,2 ммоль). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов, затем гасят раствором 2 н. раствором HCl (30 мл) и экстрагируют EtOAc.

20 Органический слой отделяют, промывают 1 н. NaOH, сушат над сульфатом натрия и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 2,06 (д, 2H), 1,82 (м, 4H), 1,52 (м, 2H), 0,88 (м, 4H), 0,83 (с, 9H).

Пример 31

Метил 4-бром-3-оксопентаноат

25 К охлаждаемому (0°C) раствору метил 3-оксопентаноата (9,62 мл, 76,8 ммоль, Acros) в тетрахлориде углерода (60 мл) добавляют по каплям в течение периода 45 минут раствор брома (3,96 мл, 76,8 ммоль) в тетрахлориде углерода (10 мл). Спустя 30 минут, допускают перемешивание при комнатной температуре в течение одного часа. Барботируют N₂ через реакционную смесь в течение двадцати минут. Концентрируют, получая указанное в заголовке соединение в виде коричневого масла. МС (ЭИ) 208, 210 (M)⁺, структура, отвечающая Br.

Пример 32

Метил 2-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)ацетат

30 Раствор бензамида (0,606 г, 5,00 ммоль) и метил 4-бром-3-оксопентаноата (1,05 г, 5,00 ммоль, пример 31) нагревают в толуоле (6 мл) до 120°C в течение 18 часов. Затем 35 реакционную смесь очищают колоночной хроматографией (силикагель, 4:1 гекс:EtOAc), получая указанное в заголовке соединение в виде прозрачного масла, МС (APCl) 232 (M+H)⁺.

Пример 33

Этил 2-метил-6-[3-(6-фенилпиридин-2-илметокси)феноксиметил]бензоат

40 Раствор фенилбороновой кислоты (74,0 мг, 0,607 ммоль), этил 2-[3-(6-хлорпиридин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метил-бензоата (250 мг, 0,607 ммоль, пример 6v) и карбоната натрия (77,8 мг, 1,21 ммоль) в смеси 1:1 H₂O:AcCN (8 мл) перемешивают в вакууме в течение пяти минут. Реакционную смесь помещают в атмосферу азота и добавляют тетракис(трифенилfosфин)палладий(0) (60,7 мг) с последующим нагреванием до 90°C.

45 Спустя два часа, добавляют другую порцию (15 мг) фенилбороновой кислоты. Спустя еще час нагревание останавливают. Добавляют дистиллированную воду (10 мл), с последующей экстракцией метиленхлоридом (дважды 20 мл). Органические экстракты объединяют и концентрируют, и полученный остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, 6:1 гекс:EtOAc), получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭПИ) 454 (M+H)⁺.

Пример 34

1-Оксихинолин-2-илметилхлорид

50 2-(Хлорметил)хинолин гидрохлорид (1,00 г, 4,67 ммоль) распределяют между

метиленхлоридом (15 мл) и раствором гидроксида натрия (1 М, 15 мл), чтобы получить свободное основание. Органический слой отделяют и охлаждают (0°C), с последующим добавлением 3-хлорнадбензойной кислоты (57-86%, 1,13 г, $\sim 4,67$ ммоль). После 5 перемешивания при комнатной температуре 18 часов, реакционную смесь промывают разбавленным гидроксидом натрия. Органический слой отделяют и концентрируют. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, 1:1 гекс:EtOAc), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. МС (ЭПИ) 194, 196 ($M+\text{H}$)⁺, структура, отвечающая Cl.

Пример 35

{2-[3-(Хинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метил-фенокси}ацетонитрил 10
 3-(Хинолин-2-илметокси)фенол (1,3 г, 5,4 ммоль, пример 3), (2-бромметил-6-метилфенокси)ацетонитрил (1,56 г, 6,5 ммоль, пример 24), тетрабутилаамоний иодид (99 мг, 0,27 ммоль) и карбонат калия (0,45 г, 3,3 ммоль) нагревают при кипении с обратным холодильником в ацетоне (20 мл) в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтруют, 15 промывают дихлорметаном, концентрируют и очищают колоночной хроматографией (силикагель, 1% простого эфира в дихлорметане), получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭПИ) 411 ($M+\text{H}$)⁺.

Следующие соединения получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 35, кроме использования указанного фенола вместо 3-(хинолин-2-илметокси)фенола. 20

Пример 35a

{2-Метил-6-[3-(хинолин-2-иламинометил)феноксиметил]- фенокси}ацетонитрил
 МС (ЭПИ) 409 ($M+\text{H}$)⁺. Получают из 3-(хинолин-2-иламинометил) фенола (пример 10).

Пример 35b

{2-Метил-6-[3-(2-[хинолин-2-илвинил]феноксиметил]-фенокси}ацетонитрил
 МС (ЭПИ) 407 ($M+\text{H}$)⁺. Получают из 3-(2-хинолин-2-илвинил)фенола (пример 15).

Пример 35c

(2-метил-6-{3-[2-(пиридин-2-илокси)этокси]феноксиметил}-фенокси)ацетонитрил
 МС (ЭПИ) 391 ($M+\text{H}$)⁺. Получен из 3-[2-(пиридин-2-илокси)-этокси]фенола (пример 15a).

Пример 35d

{2-[3-(Бензооксазол-2-иламинометил)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетонитрил
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,15 (м, 1H), 5,36 (шс, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,67 (с, 4H), 2,37 (с, 3H). МС (ЭПИ) 400 ($M+\text{H}$)⁺. Получают из 3-(бензооксазол-2-иламинометил)

фенола (пример 10c).

Пример 35e

{2-[3-(4-Хлорхинолин-2-илметоксиметил)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетонитрил
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,22 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,76 (м, 2H), 7,63 (м, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,23 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 7,04 (м, 2H), 6,94 (м, 1H), 5,09 (с, 2H),

40 4,83 (с, 2H), 4,72 (с, 2H), 4,68 (с, 2H), 2,39 (с, 3H). МС (ЭПИ) 459 ($M+\text{H}$)⁺. Получают из 3-(4-хлорхинолин-2-илметоксиметил) фенола (пример 74b).

Пример 35f

{2-[3-(6-Метоксихинолин-2-илметоксиметил)феноксиметил]-6-метилфенокси}
 ацетонитрил

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,19 (м, 8H), 6,92 (дд, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,84 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 2,39 (с, 3H). МС (ЭПИ) 455 ($M+\text{H}$)⁺. Получают из 3-(6-метоксихинолин-2-илметоксиметил)фенола (пример 74c).

Пример 35g

{2-Метил-6-[3-(хинолин-2-илметоксиметил)феноксиметил]-фенокси}ацетонитрил
 Получают из 3-(хинолин-2-илметоксиметил)фенола (пример 74a).

Следующие соединения получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 35, кроме использования указанного бромида вместо (2-бромметил-6-

метилфенокси)-ацетонитрила.

Пример 36a

Метиловый эфир 2-{2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)-феноксиметил]фенокси}пропионовой кислоты

5 МС (ЭПИ) 457 ($M+H$)⁺. Получают, используя метил 2-(2-бромметил-6-метилфенокси)пропионат (пример 24c).

Пример 36b

{2,4-Дихлор-6-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]-фенокси}ацетонитрил

10 МС (ЭПИ) 465 ($M+H$)⁺, структура, отвечающая Cl_2 . Получают из (2-бромметил-4,6-дихлорфенокси)ацетонитрила (пример 24a).

Пример 36c

{4-Хлор-2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]-фенокси}ацетонитрил

15 МС (ЭПИ) 445 ($M+H$)⁺. Получают из (2-бромметил-4-хлор-6-метилфенокси)ацетонитрила (пример 43).

Пример 36d

{2-трет-Бутил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]-фенокси}ацетонитрил

20 МС (ЭПИ) 453 ($M+H$)⁺. Получают из (2-бромметил-6-трет-бутилфенокси)ацетонитрила (пример 43a).

Пример 36e

{4-Хлор-2-метокси-6-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил] фенокси}ацетонитрил

25 МС (ЭПИ) 461 ($M+H$)⁺, структура, отвечающая Cl . Получают из (2-бромметил-4-хлор-6-метоксифенокси)ацетонитрила (пример 24b).

Пример 36f

2-[3-(Хинолин-2-илметокси)феноксиметил]бензонитрил

25 МС (ЭПИ) 386 ($M+H$)⁺. Получают из 2-бромметилбензонитрила (пример 27d).

Пример 36g

Метил 2-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]тиофен-2-карбоксилат

30 МС (ЭПИ) 406 ($M+H$)⁺. Получают из метил 3-бромметил-тиофен-2-карбоксилата (пример 27e).

Пример 36h

Этил {2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]-фенокси}ацетат

35 МС (ЭПИ) 457 ($M+H$)⁺. Получают из этил (2-бромметил-6-метилфенокси)ацетата (пример 43b).

Пример 36i

Этил 7-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]бензофуран-2 -карбоксилат

40 МС (ЭПИ) 354 ($M+H$)⁺. Получают из этил 7-бромметилбензо-фуран-2-карбоксилата (пример 94).

Пример 36j

Этил{2-метил-6-[3-метил-5-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]фенокси}ацетат

45 Указанное в заголовке соединение получают, используя, в основном, ту же самую методику, как в примере 35, кроме использования 3-метил-5-(хинолин-2-илметокси)фенола (пример 55) вместо 3-(хинолин-2-илметокси)фенола и этил (2-бромметил-6-метилфенокси)ацетата (пример 43b) вместо (2-бромметил-6-метилфенокси)ацетонитрила.

Следующие соединения получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 35, кроме использования указанного фенола вместо 3-(хинолин-2-илметокси)фенола и (2-бромметил-4-хлор-6-метилфенокси)ацетонитрила (пример 43) вместо (2-бромметил-6-метилфенокси)ацетонитрила.

Пример 36k

{4-Хлор-2-метил-6-[3-(2-пиридин-2-илэтокси)феноксиметил] фенокси}ацетонитрил

50 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,56 (д, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,18 (м, 3H), 6,57 (м, 4H), 4,99 (с, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,36 (т, 2H), 3,27 (т, 2H), 2,36 (с, 3H).

МС (ЭПИ) 409 ($M+H$)⁺. Получают из 3-(2-пиридин-2-илэтокси) фенола (пример 71a).

Пример 36

{2-[3-(Бензоксазол-2-иламинометил)феноксиметил]-4-хлор-6-метилфенокси}ацетонитрил
¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,14 (м, 10Н), 5,35 (шс, 1Н), 5,04 (с, 2Н), 4,67 (д, 2Н), 4,63 (с, 2Н), 2,34 (с, 3Н). МС (ЭПИ) 434 (M+H)⁺. Получают из 3-(бензоксазол-2-иламино-метил)фенола (пример 10c).

Пример 37

2-[3-(2-Хлорметилбензилокси)феноксиметил]хинолин

Указанное в заголовке соединение получают, используя, в основном, ту же самую методику, как в примере 35, кроме использования избытка 1,2-бис-хлорметилбензола вместо (2-бромметил-6-метилфенокси)ацетонитрила и не используя иодид тетрабутиламмония. МС (ЭПИ) 390 (M+H)⁺, структура, отвечающая Cl.

Пример 38

2-[3-(Хинолин-2-илметокси)феноксиметил]фенил}ацетонитрил

Цианид натрия (14 мг, 0,28 ммоль) добавляют в раствор 2-[3-(2-хлорметилбензилокси)феноксиметил]хинолина (110 мг, 0,28 ммоль, пример 37) в ДМСО (5 мл) и реакционную смесь перемешивают в течение 5 часов. Реакционную смесь распределяют между водой и этилацетатом, органическую фазу промывают водой, сушат и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение, которое используют без дополнительной очистки. МС (ЭПИ) 381 (M+H)⁺.

Пример 39

{2-[3-(Хиноксалин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метил-фенокси}ацетонитрил

Раствор (2-[3-гидроксифеноксиметил]-6-метилфенокси)-ацетонитрила (100 мг, 0,37 ммоль, пример 25), хиноксалин-2-илметилхлорида [72 мг, 0,40 ммоль (See Chem. Ber. 1987, 120, 649-651)] в ДМФ (1 мл) нагревают с карбонатом калия (105 мг, 0,75 ммоль) при 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтруют и подвергают распределению между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом магния, концентрируют и очищают колоночной хроматографией (силикагель, 30% этилацетат в гексане), получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭПИ) 412 (M+H)⁺.

Следующие соединения получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 39, кроме использования указанного галогенида вместо хиноксалин-2-илметилхлорида.

Пример 39a

{2-[3-(7-Хлоризохинолин-3-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетонитрил

МС (ЭПИ) 445 (M+H, структура, отвечающая Cl)⁺. Получают из {2-метил-6-[(3-гидроксифенокси)метил]фенокси}ацетонитрила (пример 25) и (7-хлоризохинолин-3-ил)метилбромида (смотри Ewing, William R.; Becker, Michael R.; Choi-Sledeski, Yong Mi; Pauls, Heinz W.; He, Wei; Condon, Stephen M.; Davis, Roderick S.; Hanney, Barbara A.; Spada, Alfred P.; Burns, Christopher J.; Jiang, John Z.; Li, Aiwen; Myers, Michael R.;

Lau, Wan F.; Poli, Gregory B; Substituted piperazinone derivatives and other oxoazaheterocyclyl compounds useful as factor Xa inhibitors. PCT Int. Appl., (1999), WO 9937304.

Пример 39b

{2-Метил-6-[3-(нафталин-2-илметокси)феноксиметил]-фенокси}ацетонитрил

МС (ЭПИ) 410 (M+H)⁺. Получают из нафталин-2-илметил-хлорида.

Пример 39c

{2-[3-(4-трет-Бутилбензилокси)феноксиметил]-6-метил-фенокси}ацетонитрил

МС (ЭПИ) 416 (M+H)⁺. Получают из 4-трет-бутилбензилхлорида.

Пример 39d

{2-Метил-6-[3-(2-феноксиэтокси)феноксиметил]фенокси}-ацетонитрил

МС (ЭПИ) 390 (M+H)⁺. Получают из 2-феноксиэтилбромида.

Пример 39e

- {2-Метил-6-[3-(3-фенилпропокси)феноксиметил]фенокси}-
ацетонитрил
МС (ЭПИ) 388 (M+H)⁺. Получают из 3-фенилпропилбромида.
- Пример 39f
- 5 {2-Метил-6-[3-(3-феноксибензилокси)феноксиметил]-фенокси}ацетонитрил
МС (ЭПИ) 452 (M+H)⁺. Получают из 3-феноксибензил-хлорида.
Пример 39g
- 10 {2-[3-(3-Метоксибензилокси)феноксиметил-6-метилфенокси]-ацетонитрил
МС (ЭПИ) 390 (M+H)⁺. Получают из 3-метоксибензилхлорида.
Пример 39h
- 15 {2-[3-(3,4-Дихлорбензилокси)феноксиметил-6-метил-фенокси]ацетонитрил
МС (ЭПИ) 428 (M+H)⁺. Получают из 3,4-дихлорбензилхлорида.
Пример 39i
- 20 {2-[3-(6,7-Дифторхинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетонитрил
МС (ЭПИ) 446 (M+H)⁺. Получают из 6,7-дифторхинолин-2-илметилхлорида (пример 27).
Пример 39j
- 25 {2-[3-(6,8-Дифторхинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетонитрил
МС (ЭПИ) 446 (M+H)⁺. Получают из 6,8-дифторхинолин-2-илметилбромида (пример 27a).
Пример 39k
- 30 {2-Метил-6-[3-(1-оксихинолин-2-илметокси)феноксиметил]-фенокси}ацетонитрил
МС (ЭПИ) 427 (M+H)⁺. Получен из 1-оксихинолин-2-илметилхлорида (пример 34).
Пример 39l
- 35 {2-[3-(6-Фторхинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метил-фенокси}ацетонитрил
МС (ЭПИ) 429 (M+H)⁺. Получают из 6-фторхинолин-2-илметилбромида (пример 27b).
Пример 39m
- 40 {2-Метил-6-[3-(1-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-илметокси)феноксиметил]фенокси}
ацетонитрил
МС (ЭПИ) 441 (M+H)⁺. Получают из 1-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-
илметилбромида (пример 29).
Пример 39n
- 45 {2-[3-(4-Хлорхинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетонитрил
МС (ЭПИ) 445 (M+H)⁺. Получают из 4-хлорхинолин-2-илметилхлорида (пример 46).
Пример 39o
- 50 {2-[3-(7-Хлорхинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетонитрил
МС (ЭПИ) 445 (M+H)⁺. Получают из 7-хлорхинолин-2-илметилхлорида (пример 46a).
Пример 39p
- {2-[3-(6-Метоксихинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетонитрил
МС (ЭПИ) 441 (M+H)⁺. Получен из 6-метоксихинолин-2-илметилхлорида (пример 46b).
Пример 39q
- {2-Метил-6-[3-(пиридин-4-илметокси)феноксиметил]-фенокси}ацетонитрил
¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (шд, 2H), 7,24 (м, 6H), 6,62 (м, 3H), 5,08 (с, 2H),
5,06 (с, 2H), 4,70 (с, 2H), 2,39 (с, 3H). МС (ЭПИ) 361 (M+H)⁺. Получают из 4-
хлорметилпиридингидрохлорида.
Пример 39r
- {2-Метил-6-[3-(пиридин-2-илметокси)феноксиметил]-фенокси}ацетонитрил
¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,60 (д, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,21 (м, 5H),
6,63 (м, 3H), 5,20 (с, 2H), 5,04 (C, 2H), 4,69 (с, 2H), 2,39 (с, 3H). МС (ЭПИ) 361 (M+H)⁺.
Получают из 2-хлорметилпиридингидрохлорида.
Пример 39s
- {2-Метил-6-[3-(пиридин-3-илметокси)феноксиметил]-фенокси}ацетонитрил
¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,68 (шс, 1H), 8,59 (шд, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,24 (м,

5Н), 6,63 (м, 3Н), 5,07 (с, 2Н), 5,06 (с, 2Н), 4,70 (с, 2Н), 2,39 (с, 3Н). МС (ЭПИ) 361 (M+H)⁺.

Получают из 3-хлорметилпиридингидрохлорида.

Пример 39t

{2-[3-(6,7-Дихлорхинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетонитрил

⁵ ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,20 (с, 1Н), 8,10 (д, 1Н), 7,94 (с, 1Н), 7,70 (д, 1Н), 7,20 (м, 4Н), 6,65 (м, 3Н), 5,34 (с, 2Н), 5,05 (с, 2Н), 4,69 (с, 2Н), 2,38 (с, 3Н).

МС (ЭПИ) 479 (M+H)⁺. Получают из 6,7-дихлор-2-хлорметилхинолина (пример 27f).

Пример 39u

{2-Метил-6-[3-(2-фенилтиазол-4-илметокси)феноксиметил]-фенокси}ацетонитрил

¹⁰ МС (ЭПИ) 443 (M+H)⁺. Получен из 4-хлорметил-2-фенилтиазола (пример 20).

Следующие соединения получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 39, кроме использования указанного фенола вместо {2-[3-гидроксифеноксиметил]-6-метилфенокси}ацетонитрила и 6-фторхинолин-2-илметилбромида (пример 27b) вместо хиноксалин-2-илметилхлорида.

¹⁵ Пример 40a

{4-Хлор-2-[3-(6-фторхинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетонитрил

МС (ЭПИ) 463, 465 (M+H)⁺, структура, отвечающая Cl. Получают из {2-[3-

гидроксифеноксиметил]-4-хлор-6-метил-фенокси}ацетонитрила (пример 25a).

²⁰ Пример 40b

{2,4-Дихлор-6-[3-(6-фторхинолин-2-илметокси)феноксиметил] фенокси}ацетонитрил

МС (ЭПИ) 483, 485, 487 (M+H)⁺, структура, отвечающая Cl₂. Получают из [4,6-дихлор-2-(3-гидроксифеноксиметил)фенокси]-ацетонитрила (пример 25b).

Пример 41

²⁵ {2-Метил-6-[3-(хинолин-2-иламинометил)феноксиметил]-фенокси}уксусная кислота

К раствору {2-метил-6-[3-(хинолин-2-иламинометил)-феноксиметил]фенокси}ацетонитрила (134 мг, 0,31 ммоль, пример 35a) в метаноле (1 мл) добавляют ТГФ (1 мл) с последующим добавлением раствора гидроксида натрия [0,2 мл, 10 н.]. Полученную смесь нагревают до 60°C и перемешивают при этой температуре в течение 3 часов. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и подкисляют до приблизительно pH 5 соляной кислотой (1 мл, 2 н.), затем экстрагируют этилацетатом, промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄ и концентрируют. Остаток очищают фланш-хроматографией (силикагель, 10% метанол в дихлорметане), получая указанное в заголовке соединение. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,10 (д, 1Н), 7,80 (д, 1Н), 7,68 (т, 2Н), 7,40 (т, 1Н), 7,25 (м, 2Н), 7,04 (м, 3Н), 6,90 (м, 3Н), 6,6 (шс, 1Н), 5,15 (с, 2Н), 4,60 (д, 2Н), 4,50 (с, 2Н), 2,27 (с, 3Н). МС (ЭПИ) 429 (M+H)⁺.

Следующие соединения получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 41, кроме использования указанного нитрила или сложного эфира вместо {2-метил-6-[3-(хинолин-2-иламинометил)феноксиметил]фенокси}ацетонитрила.

⁴⁰ Пример 41a

{2-Метил-6-[3-(2-хинолин-2-илвинил)феноксиметил]-фенокси}уксусная кислота

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,38 (д, 1Н), 8,01 (д, 1Н), 7,97 (д, 1Н), 7,89 (д, 1Н), 7,83 (д, 1Н), 7,78 (дт, 1Н), 7,59 (дт, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,44 (шд, 1Н), 7,36 (м, 3Н), 7,25 (шд, 1Н), 7,11 (т, 1Н), 7,02 (дт, 1Н), 5,25 (с, 2Н), 4,54 (с, 2Н), 2,32 (с, 3Н). МС (ЭПИ) 426 (M+H)⁺. Получен из {2-метил-6-[3-(2-хинолин-2-илвинил)феноксиметил]фенокси}ацетонитрила (пример 35b).

Пример 41b

(2-Метил-6-{3-[2-(пиридин-2-илокси)этокси]феноксиметил}-фенокси)уксусная кислота

⁵⁰ ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,17 (дд, 1Н), 7,72 (м, 1Н), 7,29 (дд, 1Н), 7,20 (м, 2Н), 7,07 (т, 1Н), 6,99 (м, 1Н), 6,85 (д, 1Н), 6,60 (м, 3Н), 5,13 (с, 2Н), 4,57 (т, 2Н), 4,49 (с, 2Н), 4,30 (т, 2Н), 2,28 (с, 3Н). МС (ЭПИ) 410 (M+H)⁺. Получают из (2-метил-6-{3-[2-(пиридин-2-илокси)этокси]феноксиметил}фенокси)ацетонитрила (пример 35c).

Пример 41c

{2-[3-(7-Хлоризохинолин-3-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}уксусная кислота

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,13 (д, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,74 (д, 1H),

7,65 (д, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,10 (м, 2H), 6,81 (с, 1H), 6,62 (д, 1H),

6,49 (д, 1H), 5,25 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 2,37 (с, 3H). МС (ЭПИ) 464 МС

(ЭПИ) (M+H, структура, отвечающая Cl)⁺. Получают из {2-[3-(7-хлоризохинолин-3-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетонитрила (пример 39a).

Пример 41d

{2-Метил-6-[3-(нафталин-2-илметокси)феноксиметил]-фенокси}уксусная кислота

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,00 (м, 3H), 7,48 (дд, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,23 (м, 2H),

7,16 (м, 2H), 7,05 (т, 1H), 6,62 (м, 1H), 6,55 (м, 2H). МС (ЭПИ) 429 (M+H)⁺. Получают из {2-

метил-6-[3-(нафталин-2-илметокси)феноксиметил]фенокси}-ацетонитрила (пример 39b).

Пример 41e

{2-[3-(4-трет-Бутилбензиллокси)феноксиметил]-6-метил-фенокси}уксусная кислота

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,38 (м, 3H), 7,27 (м, 2H), 7,24 (д, 1H), 7,17 (д, 1H),

7,10 (д, 1H), 6,59 (м, 3H), 5,07 (с, 2H), 4,98 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 2,33 (с, 3H),

1,33 (с, 9H). МС (ЭПИ) 435 (M+H)⁺. Получают из {2-[3-(4-трет-

бутилбензиллокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетонитрила (пример 39c).

Пример 41f

{2-Метил-6-[3-(2-феноксиэтокси)феноксиметил]фенокси}-уксусная кислота

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,03-7,33 (м, 6H), 6,95 (м, 3H), 6,57 (м, 3H), 5,07 (с,

2H), 4,55 (с, 2H), 4,29 (м, 4H), 2,33 (с, 3H). МС (ЭПИ) 409 (M+H)⁺. Получают из {2-метил-6-

[3-(2-феноксиэтокси)феноксиметил]фенокси}ацетонитрила (пример 39d).

Пример 41g

{2-Метил-6-[3-(3-фенилпропокси)феноксиметил]фенокси}-уксусная кислота

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,07-7,41 (м, 9H), 6,54 (м, 3H), 5,08 (с, 2H), 4,58 (с,

2H), 3,94 (т, 2H), 2,80 (т, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,09 (квинт, 2H). МС (ЭПИ) 407 (M+H)⁺. Получают

из {2-метил-6-[3-(3-фенилпропокси)феноксиметил]фенокси}ацетонитрила (пример 39e).

Пример 41h

{2-Метил-6-[3-(3-феноксибензиллокси)феноксиметил]-фенокси}уксусная кислота

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,31 (м, 4H), 7,06-7,25 (м, 6H), 7,01 (м, 2H), 6,94 (м,

1H), 6,57 (м, 3H), 5,06 (с, 2H), 4,99 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 2,33 (С, 3H). МС (ЭПИ) 471 (M+H)⁺.

Получают из {2-метил-6-[3-(3-феноксибензиллокси)-феноксиметил]фенокси}ацетонитрила

(пример 39f).

Пример 41i

{2-[3-(3-Метоксибензиллокси)феноксиметил]-6-метил-фенокси}уксусная кислота

МС (ЭПИ) 409 (M+H)⁺. Получают из {2-[3-(3-метокси-бензиллокси)феноксиметил]-6-

метилфенокси}ацетонитрила (пример 39g).

Пример 41j

{2-[3-(3,4-Дихлорбензиллокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}уксусная кислота

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,60 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,30-7,38 (м, 2H), 7,28 (д,

1H), 7,23 (д, 1H), 7,17 (д, 1H), 6,66 (м, 3H), 5,16 (с, 2H), 5,05 (с, 2H), 4,65 (с,

2H), 2,42 (с, 3H). МС (ЭПИ) 447 (M+H)⁺. Получают из {2-[3-(3,4-дихлор-

бензиллокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетонитрила (пример 39h).

Пример 41k

{2-[3-(6,7-Дифторхинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}уксусная кислота

т.пл. 94-95°С. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,10 (д, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,56 (д, 1H),

7,44 (д, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,18 (м, 1H), 7,08 (м, 2H), 6,79 (с, 1H), 6,61 (д, 1H),

6,51 (м, 1H), 5,31 (с, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 2,35 (с, 3H). МС (ЭПИ) 466 (M+H)⁺.

Получают из {2-[3-(6,7-Дифторхинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетонитрила (пример 39i).

Пример 41l

{2-[3-(6,8-Дифторхинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}уксусная кислота т.пл. 137-141°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,16 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,29-7,05 (м, 6H), 6,71 (с, 1H), 6,61 (м, 2H), 5,53 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 2,33 (с, 3H). МС (ЭПИ) 466 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Получают из {2-[3-(6,8-Дифторхинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетонитрила (пример 39j).

Пример 41m

{2-Метил-6-[3-(1-оксихинолин-2-илметокси)феноксиметил]-фенокси}уксусная кислота т.пл. 146-147°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,73 (д, 1H), 8,01 (м, 1H), 7,93 (м, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,26 (м, 2H), 7,01 (м, 2H), 6,75 (м, 3H), 5,69 (с, 2H), 5,26 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 2,24 (с, 3H). МС (ЭПИ) 446 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Получают из {2-метил-6-[3-(1-оксихинолин-2-илметокси)феноксиметил]фенокси}ацетонитрила (пример 39k).

Пример 41n

{2-[3-(6-Фторхинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метил-фенокси}уксусная кислота т.пл. 160-161°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,17 (м, 2H), 7,72 (д, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,27 (м, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,08 (м, 2H), 6,63 (с, 1H), 6,62 (д, 1H), 6,53 (д, 1H), 5,35 (с, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 2,34 (с, 3H). МС (ЭПИ) 448 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Получают из {2-[3-(6-Фторхинолин-2-илметокси)-феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетонитрила (пример 39l).

Пример 41o

{2-Метил-6-[3-(1-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-илметокси)феноксиметил]фенокси}уксусная кислота т.пл. 192-194°C. ^1H ЯМР (300 МГц, 1:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$): δ 8,29 (м, 1H), 7,76 (м, 2H), 7,41 (м, 1H), 7,25-6,92 (м, 4H), 6,81-6,41 (м, 4H), 5,11 (м, 4H), 4,39 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,27 (с, 3H). МС (ЭПИ) 460 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Получают из {2-метил-6-[3-(1-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-илметокси)феноксиметил]фенокси}ацетонитрила (пример 39m).

Пример 41p

{4-Хлор-2-[3-(6-Фторхинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}уксусная кислота

т.пл. 140-141°C. ^1H ЯМР (300 МГц, 5:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$): δ 8,20 (д, 1H), 8,07 (м, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,16 (м, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,60 (м, 2H), 5,30 (с, 2H), 5,07 (с, 2H), 4,24 (с, 2H), 2,25 (с, 3H). МС (ЭПИ) 482, 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, структура, отвечающая Cl. Получают из {4-хлор-2-[3-(6-фторхинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетонитрила (пример 40a).

Пример 41q

{2,4-Дихлор-6-[3-(6-фторхинолин-2-илметокси)феноксиметил]фенокси}уксусная кислота т.пл. 189-190°C. ^1H ЯМР (300 МГц, 5:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 8,22 (д, 1H), 8,07 (м, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,35 (м, 2H), 7,21 (м, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,65 (м, 2H), 5,34 (с, 2H), 5,22 (с, 2H), 4,68 (с, 2H). МС (ЭПИ) 502, 504, 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, структура, отвечающая Cl₂. Получают из {2,4-дихлор-6-[3-(6-фторхинолин-2-илметокси)феноксиметил]фенокси}ацетонитрила (пример 40b).

Пример 41r

{2-Метил-6-[3-(2-пиридин-2-илэтокси)феноксиметил]-фенокси}уксусная кислота ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,50 (д, 1H), 7,73 (дт, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,20 (м, 4H), 7,04 (м, 1H), 6,58 (м, 2H), 6,50 (д, 1H), 5,77 (с, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,35 (м, 4H), 3,20 (т, 2H), 2,25 (с, 3H). МС (ЭПИ) 394 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Получают из {2-метил-6-[3-(2-пиридин-2-илэтокси)феноксиметил]фенокси}ацетонитрила (пример 21).

Пример 41s

{2-[3-(Хинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метил-фенокси}уксусная кислота т.пл. 154-157°C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,25 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,77-7,70 (м, 2H), 7,60-7,55 (м, 1H), 7,27 (дд, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,13-7,04 (м, 2H), 6,85 (т, 1H), 6,61 (дд, 1H), 6,53 (дд, 1H), 5,40 (с, 2H), 5,18 (с, 2H), 4,62 (с, 2H),

2,35 (с, 3Н); МС (ЭПИ) 430 (M+H)⁺. Получают из {2-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетонитрила (пример 35).

Пример 41t

{2-Метил-6-[3-(хиноксалин-2-илметокси)феноксиметил]-фенокси}уксусная кислота

⁵ ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,07 (с, 1Н), 8,14-8,05 (м, 2Н), 7,87-7,82 (м, 2Н), 7,19-7,05 (м, 3Н), 6,97-6,92 (м, 1Н), 6,77 (с, 1Н), 6,67-6,57 (м, 2Н), 5,41 (с, 2Н), 5,19 (с, 2Н), 4,10 (с, 2Н), 2,21 (с, 3Н); МС (ЭПИ) 431 (M+H)⁺. Получают из {2-[3-(хиноксалин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}-ацетонитрила (пример 39).

Пример 41u

2-{2-Метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]-фенокси}пропионовая кислота

¹⁰ ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,40 (д, 1Н), 7,99 (дд, 2Н), 7,77 (дд, 1Н), 7,67-7,58 (м, 2Н), 7,22-7,10 (м, 3Н), 6,98 (дд, 1Н), 6,73 (с, 1Н), 6,60 (дд, 2Н), 5,33 (с, 2Н), 5,19 (дд, 2Н), 4,40-4,34 (м, 1Н), 2,24 (с, 3Н), 1,35 (д, 3Н); МС (ЭПИ) 444 (M+H)⁺. Получают из метил 2-{2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]фенокси}пропионата (пример 36a).

Пример 41v

{2,4-Дихлор-6-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]-фенокси}уксусная кислота

²⁰ т.пл. 201-203°C; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,38 (д, 1Н), 7,98 (дд, 2Н), 7,76 (дд, 1Н), 7,66-7,57 (м, 2Н), 7,54 (д, 1Н), 7,39 (д, 1Н), 7,18 (дд, 1Н), 6,75 (с, 1Н), 6,66-6,61 (м, 2Н), 5,33 (с, 2Н), 5,28 (с, 2Н), 4,48 (с, 2Н); МС (ЭПИ) 484, 486 (M+H; Cl₂)⁺. Получают из {2,4-дихлор-6-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]фенокси}ацетонитрила (пример 36b).

Пример 41w

(4-Хлор-2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]-фенокси}уксусная кислота

²⁵ ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (д, 1Н), 8,02 (д, 1Н), 7,93 (д, 1Н), 7,78-7,70 (м, 2Н), 7,60 (т, 1Н), 7,24-7,15 (м, 3Н), 6,73 (с, 1Н), 6,66-6,61 (м, 2Н), 5,34 (с, 2Н), 5,14 (с, 2Н), 4,27 (с, 2Н), 2,29 (с, 3Н); МС (ЭПИ) 464 (M+H)⁺. Получают из {4-хлор-2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)-фенокси}ацетонитрила (пример 36c).

Пример 41x

{2-трет-Бутил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]-фенокси}уксусная кислота

³⁰ ¹Н ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,33 (д, 1Н), 8,01 (д, 1Н), 7,90 (д, 1Н), 7,80-7,55 (м, 3Н), 7,35-7,28 (м, 2Н), 7,15-7,01 (м, 2Н), 6,71 (с, 1Н), 6,60 (д, 2Н), 5,40 (с, 2Н), 5,10 (с, 2Н), 4,40 (с, 2Н), 1,41 (с, 9Н); МС (ЭПИ) 472 (M+H)⁺.

³⁵ Получают из {2-трет-бутил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]фенокси}ацетонитрила (пример 36d).

Пример 41y

{4-Хлор-2-метокси-6-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил] фенокси} уксусная кислота

⁴⁰ т.пл. 185-190°C, ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,45 (д, 1Н), 8,04 (т, 2Н), 7,82 (т, 1Н), 7,71-7,76 (м, 2Н), 7,23 (т, 1Н), 7,13 (д, 1Н), 7,02 (д, 1Н), 6,77 (д, 1Н), 6,71-6,67 (м, 2Н), 5,38 (с, 2Н), 5,28 (с, 2Н), 4,62 (с, 2Н), 3,86 (с, 3Н); МС (ЭПИ) 480 (M+H)⁺. Получают из {4-Хлор-2-метокси-6-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]фенокси}ацетонитрила (пример 36e).

Пример 41z

2-[3-(Хинолин-2-илметокси)феноксиметил]бензойная кислота

⁴⁵ ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,13 (д, 1Н), 8,03 (д, 1Н), 7,79 (д, 1Н), 7,70-7,41 (м, 5Н), 7,10 (т, 1Н), 6,67 (с, 1Н), 6,58 (д, 2Н), 5,51 (с, 2Н), 5,36 (с, 2Н); МС (ЭПИ) 386 (M+H)⁺. Получают из 2-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]-бензонитрила (пример 36f).

Пример 41aa

2-[3-(Хинолин-2-илметокси)феноксиметил]тиофен-2-карбоновая кислота

⁵⁰ ¹Н ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,36 (д, 1Н), 8,04 (д, 1Н), 7,94 (д, 1Н), 7,78 (т, 1Н), 7,70 (д, 1Н), 7,61 (т, 1Н), 7,48 (д, 1Н), 7,13-7,19 (м, 2Н), 6,70 (с, 1Н), 6,61 (дт,

2H), 5,46 (c, 2H), 5,32 (c, 2H); МС (ЭПИ) 392 (M+H)⁺. Получают из метил 2-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]тиофен-2-карбоксилата (пример 36g).

Пример 41ab

{2-[3-(Хинолин-2-илметокси)феноксиметил]фенил}уксусная кислота

⁵ ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,20-8,11 (м, 2H), 7,83-7,52 (м, 4H), 7,40-7,27 (м, 4H), 7,18-7,10 (м, 1H), 6,67-6,46 (м, 3H), 5,35 (c, 2H), 5,12 (c, 2H), 3,76 (c, 2H); МС 400 (M+H)⁺.

Получают из {2-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]фенил}-ацетонитрила (пример 38).

Пример 41ac

{4-Хлор-2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси-метил]фенокси}уксусная кислота

¹⁰ ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,19 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,78-7,65 (м, 2H), 7,75 (дд, 1H), 7,31-26 (дд, 1H), 7,18 (дд, 1H), 7,05-6,92 (м, 4H), 5,20 (c, 2H), 4,26 (c, 2H), 4,23 (c, 2H), 4,15 (c, 2H), 2,12 (c, 3H); МС (ЭПИ) 478, 480 (M+H; Cl)⁺. Получают из (пример 52).

Пример 41ad

{2-[3-(4-Хлорхинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}уксусная кислота

¹⁵ ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,20 (дд, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,91-7,74 (м, 3H), 7,24-7,15 (м, 3H), 7,01 (т, 1H), 6,74 (т, 1H), 6,66-6,59 (м, 2H), 5,32 (c, 2H), 5,12 (c, 3H), 4,43 (c, 2H), 2,24 (c, 3H); МС (ЭПИ) 464 (M+H)⁺. Получают из {2-[3-(4-хлорхинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацето-нитрила (пример 39n).

Пример 41ae

{2-[3-(7-Хлорхинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метил-фенокси}уксусная кислота

²⁰ ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,42 (д, 1H), 8,03-8,00 (м, 2H), 7,68-7,60 (м, 2H), 7,27-7,07 (м, 3H), 6,94 (т, 1H), 6,70 (д, 1H), 6,59 (дд, 2H), 5,31 (c, 2H), 5,18 (c, 2H), 2,20 (c, 3H); МС (ЭПИ) 464 (M+H)⁺. Получают из {2-[3-(7-хлорхинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетонитрила (пример 39o).

Пример 41af

{2-[3-(6-Метоксихинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}уксусная кислота

²⁵ ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (т, 2H), 7,60 (д, 1H), 7,36 (дд, 1H), 7,27-7,24 (м, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,05-7,00 (м, 3H), 6,79 (c, 1H), 6,58 (д, 1H), 6,49 (дд, 1H), 5,31 (c, 2H), 5,14 (c, 2H), 4,54 (c, 2H), 3,90 (c, 3H), 2,30 (c, 3H); МС (ЭПИ) 460 (M+H)⁺. Получают из {2-[3-(6-Метоксихинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетонитрила (пример 39p).

Пример 41ag

{2-[4-Бром-3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}уксусная кислота

³⁰ ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,42 (д, 1H), 8,00-7,97 (м, 2H), 7,79-7,70 (м, 2H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,20-7,13 (м, 2H), 6,99-6,95 (м, 2H), 6,59 (дд, 1H), 5,42 (c, 2H), 5,17 (c, 2H), 4,30 (c, 2H), 2,22 (c, 3H); МС (ионное распыление) 508 (M+H)⁺.

⁴⁰ Получают из этил {2-[4-бром-3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетата (пример 54).

Пример 41ah

{2-[2-Бром-5-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}уксусная кислота

⁴⁵ ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,18-8,15 (м, 2H), 7,81-7,72 (м, 2H), 7,63-7,53 (м, 2H), 7,37 (д, 1H), 7,28 (д, 1H), 7,17-7,13 (м, 1H), 7,09-7,03 (м, 1H), 6,91 (д, 1H), 6,42 (дд, 2H), 5,36 (c, 2H), 5,32 (c, 2H), 4,63 (c, 2H), 2,32 (c, 3H); МС (иное распыление) 508 (M+H)⁺. Получена из этил {2-[2-бром-5-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}-ацетата (пример 54).

Пример 41ai

{2-Метил-6-[3-метил-5-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]фенокси}уксусная кислота

⁵⁰ ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,21-8,14 (м, 2H), 7,82-7,66 (м, 3H), 7,58 (т, 1H), 7,27-7,24 (м, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,04 (т, 1H), 6,60 (c, 1H), 6,43 (c, 1H), 6,37 (c, 1H), 5,24 (c, 2H), 5,13 (c, 2H), 4,60 (c, 2H), 2,32 (c, 3H), 2,19 (c, 3H); МС (ионное

распыление) 444 ($M+H$)⁺. Получают из этил {2-метил-6-[3-метил-5-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]фенокси}-ацетата (пример 36j).

Пример 41aj

{2-[2-Ацетил-5-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}уксусная кислота

⁵ ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,39 (д, 1H), 8,00-7,96 (м, 2H), 7,76 (т, 1H), 7,67-7,57

(м, 3H), 7,28 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 7,02-7,00 (м, 2H), 6,69 (д, 1H), 5,43 (с, 2H),

5,35 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,23 (с, 3H); МС (ионное распыление) 472 ($M+H$)⁺.

Получают из этил {2-[2-ацетил-5-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетата (пример 59).

¹⁰ Пример 41ak

{4-Хлор-2-метил-6-[3-(2-пиридин-2-илэтокси)феноксиметил]фенокси}уксусная кислота

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,52 (д, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,26 (м, 5H), 6,56 (м, 3H),

5,12 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 4,34 (т, 2H), 3,17 (т, 2H), 2,26 (с, 3H). МС (ЭПИ) 428 ($M+H$)⁺.

¹⁵ Получают из {4-Хлор-2-метил-6-[3-(2-пиридин-2-илэтокси)-феноксиметил]фенокси}ацетонитрила (пример 36k).

Пример 41al

{2-[3-(Бензоксазол-2-иламинометил)феноксиметил]-6-метилфенокси}уксусная кислота

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,48 (шс, 1H), 7,12 (м, 11H), 5,14 (с, 2H), 4,46 (м,

²⁰ 4H), 2,26 (с, 3H). МС (ЭПИ) 419 ($M+H$)⁺. Получают из {2-[3-(бензоксазол-2-иламинометил)-феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетонитрила (пример 35d).

Пример 41am

{2-[3-(Бензоксазол-2-иламинометил)феноксиметил]-4-хлор-6-метилфенокси}уксусная кислота

²⁵ ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,47 (шт, 1H), 7,28 (м, 5H), 7,02 (м, 5H), 5,14 (с, 2H),

4,49 (д, 2H), 4,46 (с, 2H), 2,26 (с, 3H). МС (ЭПИ) 453 ($M+H$)⁺. Получают из {2-[3-

(бензоксазол-2-иламинометил) феноксиметил]-4-хлор-6-метилфенокси}ацето-нитрила (пример 361).

Пример 41an

³⁰ {2-[3-(4-Хлорхинолин-2-илметоксиметил)феноксиметил]-6-метилфенокси}уксусная кислота

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,20 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,81 (м, 3H), 7,25 (м, 2H),

7,12 (м, 1H), 7,00 (м, 4H), 5,21 (с, 2H), 4,77 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,15 (с, 2H),

³⁵ 2,24 (с, 3H). МС (ЭПИ) 478 ($M+H$)⁺. Получают из {2-[3-(4-хлорхинолин-2-илметоксиметил)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетонитрила (пример 35e).

Пример 41ao

{2-[3-(6-Метоксихинолин-2-илметоксиметил)феноксиметил]-6-метилфенокси}уксусная кислота

⁴⁰ ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,18 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,36 (м, 2H),

7,26 (м, 3H), 7,12 (м, 2H), 6,98 (м, 2H), 5,24 (с, 2H), 4,73 (с, 2H), 4,69 (с, 2H),

4,62 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 2,38 (с, 3H). МС (ЭПИ) 474 ($M+H$)⁺. Получают из {2-[3-(6-метоксихинолин-2-илметоксиметил)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетонитрила (пример 35f).

⁴⁵ Пример 41ap

{2-Метил-6-[3-(хинолин-2-илметоксиметил)феноксиметил]-фенокси}уксусная кислота

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,74 (м, 2H),

7,58 (м, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,28 (м, 3H), 7,12 (м, 1H), 6,99 (м, 2H), 5,24 (с, 2H),

4,78 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 4,63 (с, 2H), 2,39 (с, 3H). МС (ЭПИ) 444 ($M+H$)⁺. Получают из {2-

⁵⁰ метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси-метил)феноксиметил]фенокси}ацетонитрила (пример 35g).

Пример 41aq

{2-Метил-6-[3-(пиридин-4-илметокси)феноксиметил]-фенокси}уксусная кислота

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,57 (шс, 2H), 7,44 (м, 2H), 7,22 (м, 3H), 7,07 (м, 1H), 6,69 (м, 1H), 6,61 (м, 2H), 5,15 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 2,27 (с, 3H).
МС (ЭПИ) 380 (M+H)⁺. Получают из {2-метил-6-[3-(пиридин-4-илметокси)-феноксиметил]фенокси}ацетонитрила (пример 39q).

- 5 Пример 41ar
{2-Метил-6-[3-(пиридин-2-илметокси)феноксиметил]-фенокси}уксусная кислота
¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,58 (шд, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,21 (м, 3H), 7,05 (м, 1H), 6,64 (м, 3H), 5,14 (с, 4H), 4,38 (с, 2H), 2,26 (с, 3H).
10 МС (ЭПИ) 380 (M+H)⁺. Получают из {2-метил-6-[3-(пиридин-2-илметокси)-феноксиметил]фенокси}ацетонитрила (пример 39r).

- Пример 41as
{2-Метил-6-[3-(пиридин-3-илметокси)феноксиметил]-фенокси}уксусная кислота
¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,67 (с, 1H), 8,55 (шд, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,28 (м, 3H), 7,07 (м, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,62 (м, 2H), 5,13 (с, 4H), 4,47 (с, 2H), 2,27 (с, 3H). МС (ЭПИ) 380 (M+H)⁺. Получают из {2-метил-6-[3-(пиридин-3-илметокси)феноксиметил]фенокси}ацетонитрила (пример 39s).

- Пример 41at
{2-[3-(6,7-Дихлорхинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}уксусная кислота
20 ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,44 (м, 2H), 8,30 (с, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,22 (м, 3H), 7,04 (м, 1H), 6,72 (м, 1H), 6,63 (м, 2H), 5,35 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 2,26 (с, 3H). МС (ЭПИ) 498 (M+H)⁺. Получают из {2-[3-(6,7-Дихлорхинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетонитрила (пример 39t).

- Пример 41au
25 Этил 4-бензилокси-2-[3-(2-карбоксиметокси-3-метилбензил-окси)-6-метилбензоат
¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 7,31 (м, 8H), 7,06 (м, 2H), 6,96 (м, 2H), 6,65 (д, 1H), 6,54 (д, 1H), 5,12 (д, 6H), 4,48 (с, 2H), 4,22 (кв, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,21 (т, 3H). МС (ЭПИ) 571 (M+H)⁺. Получают из этил 4-бензилокси-2-[3-(2-цианометокси-3-метилбензилокси)бензилокси]-6-метилбензоат (пример 64b).

- 30 Пример 41av
4-Бензилокси-2-[3-(2-карбоксиметокси-3-метилбензилокси)-бензилокси]-6-метилбензойная кислота
¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 7,32 (м, 8H), 7,02 (м, 4H), 6,64 (д, 1H), 6,52 (д, 1H), 5,13 (м, 6H), 4,48 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,22 (с, 3H). МС (ЭПИ) 543 (M+H)⁺. Получают из этил 4-бензилокси-2-[3-(2-карбоксиметокси-3-метилбензилокси)-бензилокси]-6-метилбензоата (пример 41au).

- Пример 41aw
35 {2-Метил-6-[3-(1,3,3- trimетил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-6-илоксиметил)феноксиметил]фенокси}уксусная кислота
¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 7,21 (м, 5H), 6,99 (м, 3H), 6,75 (д, 1H), 6,64 (дд, 1H), 5,24 (с, 2H), 5,07 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,21 (с, 6H).
МС (ЭПИ) 476 (M+H)⁺. Получают из {2-метил-6-[3-(1,3,3- trimетил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-6-илоксиметил)феноксиметил]фенокси}-ацетонитрила (пример 64c).

- 45 Пример 41ax
7-[3-(Хинолин-2-илметокси)феноксиметил]бензофуран-2-карбоновая кислота
¹Н ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,36 (дд, 1H), 8,03 (дд, 1H), 7,94 (дд, 1H), 7,61-7,78 (м, 4H), 7,45-7,49 (м, 2H), 7,16-7,29 (м, 2H), 6,77 (с, 1H), 6,67 (дт, 2H), 5,42 (с, 2H), 5,32 (с, 2H); МС (ЭПИ) 426 (M+H)⁺. Получают из этил 7-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]бензофуран-2-карбоксилата (пример 36i).

- 50 Пример 41ay
{2-Метил-6-[3-(2-фенилтиазол-4-илметокси)феноксиметил]-фенокси}уксусная кислота
¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО): δ 5,7,92 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,47 (м, 3H), 7,20 (м,

1Н), 7,15 (м, 2Н), 6,98 (т, 1Н), 6,72 (т, 1Н), 6,60 (м, 2Н), 5,15 (с, 2Н), 5,14 (с, 2Н), 4,15 (с, 2Н), 2,23 (с, 3Н); МС (ЭПИ) 462 (M+H)⁺. Получают из {2-метил-6-[3-(2-фенилтиазол-4-илметокси)феноксиметил]фенокси}ацето-нитрила (пример 39u).

Пример 42

5 (4-Хлор-2,6-диметилфенокси)ацетонитрил

4-Хлор-2,6-диметилфенол (5,0 г, 32 ммоль), бромацетонитрил (2,2 мл, 32 ммоль) и карбонат калия (6,6 г, 48 ммоль) объединяют с ацетоном (50 мл) и нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтруют, концентрируют и остаток подвергают распределению между дихлорметаном и водой.

10 Органическую фазу промывают 1 н. HCl и водой и затем сушат над сульфатом магния, концентрируют и очищают хроматографией на колонке (силикагель, 10% этилацетат в гексане), получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭИ) 195 (M)⁺, структура, отвечающая Cl.

Пример 42a

15 (2-трет-Бутил-6-метилфенокси)ацетонитрил

Указанное в заголовке соединение получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 42, кроме использования 2-трет-бутил-6-метилфенола вместо 4-хлор-2,6-диметилфенола. МС (ЭИ) 203 (M)⁺.

Пример 42b

20 Этил (2,6-диметилфенокси)ацетат

Указанное в заголовке соединение получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 42, кроме использования 2, 6-диметилфенола вместо 4-хлор-2,6-диметилфенола и этилбромацетата вместо бромацетонитрила.

Пример 43

25 (2-Бромметил-4-хлор-6-метилфенокси)ацетонитрил

(4-Хлор-2,6-диметилфенокси)ацетонитрил (700 мг, 3,6 ммоль, пример 42), N-бромсукцинимид (510 мг, 2,9 ммоль) и бензоилпероксид (72 мг, 0,29 ммоль) нагревают при кипении с обратным холодильником в тетрахлориде углерода (10 мл) в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждают, фильтруют и фильтрат концентрируют и очищают хроматографией на колонке (силикагель, 5% этилацетат в гексане), получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭИ) 273, 275 (M)⁺, структура, отвечающая Br.

Следующие соединения получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 43, кроме использования указанного метил-аналога вместо (4-хлор-2,6-диметилфенокси)-ацетонитрила.

Пример 43a

2-Бромметил-6-трет-бутилфенокси)ацетонитрил

МС (ЭИ) 281 (M+)⁺. Получают из (2-трет-бутил-6-метилфенокси)ацетонитрила (пример 42a).

Пример 43b

40 Этил (2-бромметил-6-метилфенокси)ацетат

Получают из этил (2,6-диметилфенокси)ацетата (пример 42b).

Пример 44

5-Хлор-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид

45 Раствор сульфурилхлорида (15 мл, 190 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляют по каплям в течение 1,5 часов в раствор о-ваниллина (25,0 г, 164 ммоль) в толуоле (90 мл) и затем реакционную смесь перемешивают в течение 16 часов. Добавляют воду (30 мл) в течение 10 минут при охлаждении баней со льдом. Твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат, получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭИ) 186 (M)⁺.

Пример 45

50 4-Хлор-2-метил-1-оксохинолин

мCPBA 70% чистоты (6,9 г, 29 ммоль) добавляют в раствор 4-хлорхинальдина (5,1 г, 29 ммоль) в дихлорэтане и нагревают до 50°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрируют и подвергают распределению между этилацетатом и водным карбонатом

калия. Органическую фазу промывают дополнительным водным карбонатом калия, водой и затем сушат над сульфатом магния. Раствор фильтруют и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение, которое используют без дополнительной очистки. МС (ЭПИ) 194 ($M+H$)⁺.

5 Следующие соединения получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 45, кроме использования указанного хинальдина вместо 4-хлорхинальдина.

Пример 45а

7-Хлор-2-метил-1-оксохинолин

МС (ЭПИ) 194 ($M+H$)⁺. Получают из 7-хлорхинальдина.

10 Пример 45b
6-Метокси-2-метил-1-оксохинолин

МС (ЭПИ) 190 ($M+H$)⁺. Получают из 6-метоксихинальдина.

15 Пример 45c
5-Этил-2-метилпиридин 1-оксид

МС (ЭПИ) 138 ($M+H$)⁺. Получают из 5-этил-2-метилпиридина.

20 Пример 46
4-Хлорхинолин-2-илметилхлорид
4-Хлор-2-метил-1-оксохинолин (4,3 г, 22 ммоль) растворяют в хлороформе (200 мл) и добавляют п-толуолсульфонилхлорид (3,7 г, 20 ммоль) и реакционную смесь нагревают при 65°C в течение 24 часов. Реакционной смеси дают возможность охладиться и затем концентрируют и подвергают распределению между этилацетатом и 10% водным карбонатом калия. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, концентрируют и очищают хроматографией на колонке (силикагель, 60% дихлорметан в гексане), получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭПИ) 212 ($M+H$)⁺.

25 Следующие соединения получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 45, кроме использования указанного хинальдина вместо 4-хлорхинальдина.

Пример 46а

7-Хлорхинолин-2-илметилхлорид

30 МС (ЭПИ) 212 ($M+H$)⁺. Получают из 7-хлор-2-метил-1-оксо-хинолина (пример 45a).

Пример 46b

6-Метоксихинолин-2-илметилхлорид

МС (ЭПИ) 208 ($M+H$)⁺. Получают из 6-метокси-2-метил-1-оксохинолина (пример 45b).

35 Пример 47
2-[3-[5-Хлор-3-метил-2-(1Н-тетразол-5-илметокси)бензил-окси]феноксиметил]хинолин
Азид натрия (395 мг, 6,1 ммоль) и хлорид аммония (325 мг, 6,1 ммоль) добавляют в раствор {4-хлор-2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]фенокси}ацетонитрила (300 мг, 0,68 ммоль, пример 36c) в ДМФ (2 мл) и нагревают при 110°C в течение 2 часов. Затем реакционную смесь охлаждают и выливают в 1 н. раствор гидроксида натрия (20 мл)

40 с получением твердого вещества. Затем эту смесь промывают простым эфиrom (4x) и простой эфир отбрасывают. Оставшийся водный раствор содержит твердое вещество, которое отфильтровывают. Это твердое вещество растворяют в смеси 10% этанол-вода (250 мл) и pH понижают до около 5 посредством 2 н. HCl. Твердое вещество осаждается, его отфильтровывают, получая указанное в заголовке соединение, т.пл. 181-184°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,40 (d, 1H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,77 (dd, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,18 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 5,33 (c, 2H), 5,27 (c, 2H), 5,07 (c, 2H), 2,24 (c, 3H); МС (ЭПИ) 488, 490 ($M+H$; Cl)⁺.

Пример 48

[3-(Хинолин-2-илметокси)фенил]метанол

50 2-Хлорметилхинолин гидрохлорид (11,6 г, 54 ммоль), 3-гидроксибензиловый спирт (6,7 г, 54 ммоль) и карбонат калия (16 г, 116 ммоль) нагревают в ДМФ (45 мл) при 50°C в течение 14 часов. Температуру повышают до 80°C и нагревают еще в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждают и добавляют к воде, фильтруют и твердое вещество

промывают водой, получая получистый продукт. Остаток растворяют в этилацетате, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Затем образец перекристаллизовывают из этилацетата и гексана, получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭПИ) 266 ($M+H$)⁺.

5 Пример 49

2-(3-Хлорметилфеноксиметил)хинолин гидрохлорид

Тионилхлорид (0,95 мл, 13 ммоль) добавляют в раствор [3-(хинолин-2-илметокси)фенил] метанола (2,9 г, 11 ммоль, пример 48) в дихлорметане (30 мл) и дают возможность перемешиваться 18 часов. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и подвергают азеотропной перегонке дважды из хлороформа, получая указанное в заголовке соединение, которое используют без дополнительной очистки.

10 Пример 50

2-[3-(Хинолин-2-илметокси)бензилокси]-6-трифторметил-бензальдегид

[3-(Хинолин-2-илметокси)фенил]метанол (300 мг, 1,13 ммоль, пример 48) растворяют в 15 ДМФ (6 мл), добавляют гидрид натрия (60%, 60 мг, 1,5 ммоль) и дают возможность перемешиваться в течение 20 минут.Добавляют 2-фтор-6-(трифторметил)-бензальдегид (0,30 мл, 2,2 ммоль) и реакционную смесь нагревают при 90°C в течение 5 часов. Реакционную смесь подвергают распределению между этилацетатом (200 мл) и водой (200 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют, концентрируют в вакууме и очищают 20 хроматографией на колонке (силикагель, 25% этилацетат в гексане), получая указанное в заголовке соединение; МС (ЭПИ) 438 ($M+H$)⁺.

Пример 51

2-[3-(Хинолин-2-илметокси)бензилокси]-6-трифторметил-бензойная кислота

Раствор 2-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]-6-трифторметил-бензойной кислоты (46 мг, 0,1 ммоль, пример 50) в 2-метил-2-бутилене (1 мл), т-бутаноле (2 мл) и воде (2 мл) 25 подвергают обработке дигидратом дигидрофосфата натрия (153 мг, 1,1 ммоль) и хлоритом натрия (198 мг, 2,2 ммоль). Спустя 45 минут реакционную смесь подвергают распределению между дихлорметаном (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая указанное в 30 заголовке соединение: т.пл. 184-185°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,28 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,82-7,75 (м, 2H), 7,66-7,55 (м, 2H), 7,42 (дд, 1H), 7,30-7,27 (м, 2H), 7,16 (д, 1H), 7,07 (дд, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,77 (дд, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,07 (с, 2H); МС (ЭПИ) 454 ($M+H$)⁺.

Пример 52

{4-Хлор-2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси-метил]фенокси}ацетонитрил 35
[3-(Хинолин-2-илметокси)фенил]метанол (190 мг, 0,72 ммоль, пример 48) растворяют в ДМФ (6 мл) и добавляют гидрид натрия (60%, 30 мг, 0,75 ммоль) и дают возможность перемешиваться в течение 10 минут.Добавляют (2-бромметил-4-хлор-6-40 метилфенокси)ацетонитрил (210 мг, 0,78 ммоль, пример 43) и реакционной смеси дают возможность перемешиваться в течение 6 часов. Реакционную смесь подвергают распределению между этилацетатом и водой и органическую фазу промывают дополнительной водой. Органическую фазу сушат, концентрируют и очищают хроматографией на колонке (силикагель, 25% этилацетат в гексане), получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭПИ) 458 ($M+H$)⁺, структура, отвечающая Cl.

45 Пример 53

Метил 2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси-метил]бензоат

Указанное в заголовке соединение получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 52, кроме использования метил 2-бромметил-6-метилбензоата (пример 2) вместо (2-бромметил-4-хлор-6-метилфенокси)ацетонитрила. МС (ЭПИ) 427 ($M+H$)⁺.

50 Пример 54

Этил{2-[4-бром-3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетат и этил{2-[2-бром-5-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетат

Этил{2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]-фенокси}ацетат (350 мг, 0,76 ммоль, пример 36h), NBS (150 мг, 0,84) и бензоилпероксид (20 мг, 0,08 ммоль) растворяют/сусpendingируют в хлороформе (7 мл) и нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной

5 температуры, фильтруют, предварительно адсорбируют на силикагель роторным испарением. Неочищенное вещество очищают флэш-хроматографией (силикагель, 15% этилацетат в гексане), получая указанные в заголовке соединения в приблизительно 1:1 отношении. Региоизомеры устанавливают по данным метода ЯМР (NMR NOE). МС (ионное распыление) $537(M+H)^+$ для обоих соединений.

10 Пример 55

3-Метил-5-(хинолин-2-илметокси)фенол
2-(Хлорметил)хинолин гидрохлорид (1,28 г, 6,0 ммоль), орсин (568 мг, 4,0 ммоль), K_2CO_3 (1,68 г, 12,0 ммоль) и каталитическое количество иодида тетрабутиламмония (~10 мг) растворяют/сусpendingируют в безводном ДМФ (10 мл) и нагревают при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной

15 температуры и подвергают распределению между водой (100 мл) и этиловым эфиром (100 мл). pH водного слоя доводят до ~5 и дополнительно экстрагируют этиловым эфиром (100 мл). Органические фракции объединяют и промывают насыщенным раствором соли (2 × 100 мл), сушат над $MgSO_4$, фильтруют и предварительно адсорбируют на силикагеле.

20 Неочищенное предварительно адсорбированное вещество очищают флэш-хроматографией (силикагель, 20% этилацетат в гексане), получая указанное в заголовке соединение. Этот продукт (приблизительно 80% чистоты, остаток представляет 2-метилхинолин) используют без дополнительной очистки. МС (ЭПИ) $266 (M+H)^+$.

25 Пример 56

2-[3-(Хинолин-2-илметокси)бензилокси]бензальдегид
2-(3-Хлорметилфеноксиметил)хинолин (371 мг, 1,3 ммоль, пример 49) и салицилальдегид (133 мкл, 1,25 ммоль) растворяют в ацетоне (10 мл). Добавляют K_2CO_3 (525 мг, 3,75 ммоль) и содержимое нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной

30 температуры, выливают в воду (100 мл) и экстрагируют простым эфиром (3×50 мл). Эфирные слои объединяют и промывают насыщенным раствором соли (Brine) (3×75 мл) и сушат над $MgSO_4$. Неочищенное вещество предварительно адсорбируют на силикагель и очищают флэш-хроматографией (силикагель, 20 до 25% этилацетат в гексане), получая

35 указанное в заголовке соединение. МС (ионное распыление) $370 (M+H)^+$.

Пример 57

3-{2-[3-(Хинолин-2-илметокси)бензилокси]фенил}акриловая кислота
2-[3-(Хинолин-2-илметокси)бензилокси]бензальдегид (110 мг, 0,3 ммоль, пример 56) растворяют в пиридине (1 мл). Добавляют малоновую кислоту (63 мг, 0,6 ммоль) и пиперидин (10 мкл, 0,1 ммоль) и содержимое нагревают до 85°C в течение 2 часов, затем при 110°C в течение еще 2 часов. Реакционную смесь охлаждают и продувают током азота при 40°C, чтобы удалить пиридин. Добавляют небольшое количество толуола и содержимое снова продувают током азота при 40°C (повторить). Неочищенное вещество очищают на силикагеле флэш-хроматографией (силикагель, 2,5% метанол в дихлорметане), получая указанное в заголовке соединение. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,33 (д, 1Н), 8,21-8,16 (м, 2Н), 7,81-7,70 (м, 3Н), 7,56-7,50 (м, 2Н), 7,37-7,25 (м, 3Н), 7,03-6,93 (м, 4Н), 6,50 (д, 1Н), 5,48 (с, 2Н), 5,14 (с, 2Н); МС (ионное распыление) $412 (M+H)^+$.

Пример 58

1-[2-Гидрокси-4-(хинолин-2-илметокси)фенил]этанон
2',4'-Дигидроксиацетофенон (912 мг, 6 ммоль) и 2-хлорметилхинолин гидрохлорид (856 мг, 4,0 ммоль, пример 49) растворяют в ацетонитрите (20 мл). Добавляют K_2CO_3 (1,12 г, 8,0 ммоль) и содержимое нагревают до 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь

охлаждают до комнатной температуры, и растворитель удаляют роторным испарением. Содержимое подвергают распределению между этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл), водный слой подкисляют 2 н. HCl до pH ~2 и дополнительно экстрагируют этилацетатом (2 × 50 мл). Все органические фракции объединяют и промывают насыщенным раствором соли (3×150 мл), сушат над MgSO₄ и концентрируют. Неочищенное вещество предварительно адсорбируют на силикагель и очищают фланш-хроматографией (силикагель, 15% этилацетат в гексане), получая указанное в заголовке соединение; МС (ионное распыление) 294 (M+H)⁺.

Пример 59

Этил{2-[2-ацетил-5-(хинолин-2-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенокси}ацетат 1-[2-Гидрокси-4-(хинолин-2-илметокси)фенил]этанон (185 мг, 0,63 ммоль, пример 58) растворяют в смеси 2:1 ДМФ/ацетонитрил (6 мл). Добавляют этил (2-бромметил-6-метилфенокси) ацетат (272 мг, 0,95 ммоль, пример 43b) и K₂CO₃ (177 мг, 1,26 ммоль) и содержимое нагревают до 50°C в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и уменьшают объем в токе азота при 40°C. Содержимое подвергают распределению между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Водный слой дополнительно экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Органические фракции объединяют и промывают насыщенным раствором соли (3×75 мл), сушат над MgSO₄ и концентрируют. Неочищенное вещество растворяют в смеси 1:1 дихлорметан/метанол, предварительно адсорбируют на силикагель и очищают фланш-хроматографией (силикагель, 20% этилацетат в гексане), получая указанное в заголовке соединение. МС (ионное распыление) 500 (M+H)⁺.

Пример 60

Метил 2-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]бензоат

Свободное основание 2-(3-хлорметилфеноксиметил)хинолин гидрохлорида (540 мг, 1,7 ммоль, пример 49) получают путем распределения вещества между простым эфиrom и бикарбонатом натрия и сушки органической фазы сульфатом магния. Затем это вещество растворяют с метилсалицилатом (260 мг, 1,7 ммоль) в ДМФ (10 мл) при 0°C и добавляют гидрид натрия (60%, 65 мг, 1,7 ммоль). Реакционную смесь доводят до комнатной температуры в течение 15 мин и затем нагревают при 60°C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждают и подвергают распределению между этилацетатом и насыщенным раствором хлорида аммония. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, концентрируют в вакууме и очищают хроматографией на колонке (силикагель, 50 до 80% простого эфира в гексане), получая указанное в заголовке соединение; МС (ЭПИ) 400 (M+H)⁺.

Следующие соединения получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 60, кроме использования указанного замещенного салицилата вместо метилсалицилата.

Пример 60a

Метил 3-метокси-2-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]-бензоат

Получают из метил 3-метоксисалицилата.

Пример 60b

Метил 4-метокси-2-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]-бензоат

Получают из метил 4-метоксисалицилата.

Пример 60c

Метил 5-метокси-2-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]-бензоат

Получают из метил 5-метоксисалицилата.

Пример 60d

Метил 2-метокси-6-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]-бензоат

Получают из метил 6-метоксисалицилата (пример 61).

Пример 60e

Этил 2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]-бензоат

МС (ЭПИ) 428 ($M+H$)⁺. Получают из этил 6-метилсалицилата (Смотри, Hauser, Frank M., Synthesis 1980, 10, 814-15.

Пример 61

Метил 6-метоксисалицилат

5 Смесь 6-метоксисалициловой кислоты (10,0 г, 59,5 ммоль) в метаноле (40 мл) и серной кислоты (2 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 48 часов. Хотя некоторая часть кислоты остается, реакционную смесь концентрируют, чтобы удалить метанол, и подвергают распределению между этилацетатом и насыщенным раствором карбоната натрия. Органическую фазу отделяют и промывают карбонатом натрия до тех 10 пор, пока согласно ТСХ анализу не останется кислоты. Органическую фазу сушат и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение в виде низко плавящегося твердого вещества.

Пример 62

Метил 5-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]никотинат

15 К раствору метилового эфира 5-гидроксиникотиновой кислоты (200 мг, 1,3 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляют 60% эмульсию гидрида натрия (50 мг, 1,2 ммоль) и эту смесь перемешивают в течение 30 минут. Свободное основание гидрохлорида 2-(3-хлорметилфеноксиметил)хинолина (350 мг, 1,2 ммоль, пример 49) получают путем распределения вещества между этиловым эфиром и бикарбонатом натрия и сушки 20 органической фазы сульфатом магния. Раствор этого свободного основания в ДМФ (2 мл) добавляют к спирту и эту смесь перемешивают при 25°C в течение 16 часов. Растворитель удаляют в вакууме, добавляют дихлорметан (10 мл) и воду (5 мл) и эту смесь подкисляют до pH 6 уксусной кислотой. Органический слой сушат над сульфатом магния и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией 25 (силикагель, 4% метанол в дихлорметане), получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭПИ) 401 ($M+H$)⁺.

Пример 63

Этил 4-бензилокси-2-гидрокси-6-метилбензоат

30 К раствору этил-2,4-дигидрокси-6-метилбензоата (4,22 г, 22 ммоль) в ацетоне (80 мл) добавляют карбонат калия (3,0 г, 22 ммоль) и бензилбромид (2,6 мл, 22 ммоль) и эту смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь разбавляют этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл) и органический слой промывают водой (2×80 мл) и насыщенным раствором соли (2×80 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния и растворитель удаляют, получая указанное в заголовке 35 соединение без дополнительной очистки. МС (ЭИ) 286 (M)⁺.

Пример 63а

Этил 2-гидрокси-4-метокси-6-метилбензоат

Указанное в заголовке соединение получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 63, кроме использования иодметана вместо бензилбромида.

Пример 64

Этил 4-бензилокси-2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)-бензилокси]бензоат

45 К раствору этил 4-бензилокси-2-гидрокси-6-метилбензоата (5,1 г, 16 ммоль, пример 63) в ДМФ (100 мл), при охлаждении баней с водой при 25°C, добавляют 60% эмульсию гидрида натрия (1,3 г, 32 ммоль) в течение 2 минут. Эту смесь перемешивают в течение 30 минут после того как охлаждающую баню удаляют.Добавляют раствор гидрохлорида 3-(хинолин-2-илметокси)бензил-хлорида (5,1 г, 16 ммоль, пример 49) в ДМФ (55 мл) и реакционную смесь нагревают при 60°C в течение 6 часов. Растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают флэш-хроматографией (силикагель, 0,5 до 2% метанола в дихлорметане), получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭПИ) 534 ($M+H$)⁺.

Пример 64а

Этил 4-метокси-2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]бензоат

Указанное в заголовке соединение получают, в основном, используя ту же самую

методику, как в примере 64, кроме использования этил 2-гидрокси-4-метокси-6-метилбензоата (пример 63а) вместо этил 4-бензилокси-2-гидрокси-6-метил-бензоата. МС (ЭПИ) 458 ($M+H$)⁺.

Пример 64b

5 Этил 4-бензилокси-2-[3-(2-цианометокси-3-метилбензил-окси)бензилокси]-6-метилбензоат

Указанное в заголовке соединение получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 64, кроме использования [2-(3-бромметилфеноксиметил)-6-метилфенокси]-ацетонитрила (пример 76) вместо гидрохлорида 3-(хинолин-2-илметокси)бензилхлорида. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,30 (м, 8Н), 7,12 (м, 1Н), 7,06 (шс, 1Н), 6,99 (д, 1Н), 6,90 (дд, 1Н), 6,42 (с, 2Н), 5,07 (с, 2Н), 5,04 (с, 2Н), 5,02 (с, 2Н), 4,71 (с, 2Н), 4,33 (к, 2Н), 2,39 (с, 3Н), 2,30 (с, 3Н), 1,31 (т, 3Н). МС (ЭПИ) 552 ($M+H$)⁺.

Пример 64c

15 {2-Метил-6-[3-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-6-илоксиметил)феноксиметил]фенокси}ацетонитрил

Указанное в заголовке соединение получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 64, за исключением того, что используют [2-(3-бромметилфеноксиметил)-6-метилфенокси] ацетонитрил (пример 76) вместо гидрохлорида 3-(хинолин-2-илметокси)бензилхлорида и 6-гидрокси-1,3,3-триметил-1,3-дигидроиндол-2-он (пример 80) вместо этил 4-бензилокси-2-гидрокси-6-метилбензоата.

1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,32 (дд, 2Н), 7,24 (с, 1Н), 7,11 (м, 4Н), 6,96 (дд, 1Н), 6,62 (дд, 1Н), 6,54 (д, 1Н), 5,10 (с, 2Н), 5,06 (с, 2Н), 4,72 (с, 2Н), 3,18 (с, 3Н), 2,39 (с, 3Н), 1,34 (с, 6Н). МС (ЭПИ) 457 ($M+H$)⁺.

25 Пример 65

Этил 2-гидрокси-6-метил-4-[3-(хинолин-2-илметокси)-бензилокси]бензоат

Этиловый эфир 2,4-дигидрокси-6-метилбензойной кислоты (315 мг, 1,6 ммоль) объединяют с гидрохлоридом 2-(3-хлорметилфеноксиметил)хинолина (0,51 г, 1,6 ммоль, пример 49), иодидом тетрабутиламмония (55 мг, 0,15 ммоль) и карбонатом калия (0,48 г, 3,5 ммоль) в ацетоне (9 мл). Реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 48 часов. Реакционную смесь подвергают распределению между этилацетатом и насыщенным раствором хлорида аммония. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют, получая неочищенный продукт. Это вещество очищают хроматографией на колонке (силикагель, 3% простого эфира в дихлорметане), получая указанное в заголовке соединение; т.пл. 127-128°C, МС (ЭПИ) 444 ($M+H$)⁺.

Пример 66

Этил 2-метокси-6-метил-4-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]бензоат

К раствору этил 2-гидрокси-6-метил-4-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]бензоата (150 мг, 0,34 ммоль, пример 65) в ДМФ (5 мл) добавляют гидрид натрия (60%, 14 мг, 0,34 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 20 минут. Добавляют иодметан (0,03 мл, 0,5 ммоль) и реакционную смесь нагревают при 50°C в течение 7 часов.

Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток подвергают распределению между дихлорметаном и водным хлоридом аммония. Водный слой вновь экстрагируют дихлорметаном, органические фазы объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют, получая неочищенный продукт. Остаток очищают хроматографией на колонке (силикагель, 10 до 20% этилацетата в гексане), получая указанное в заголовке соединение; МС (ЭПИ) 458 ($M+H$)⁺.

Пример 66a

50 Этил 2-бензилокси-6-метил-4-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]бензоат

Указанное в заголовке соединение получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 66, за исключением того, что используют бензилбромид вместо иодметана. МС (ЭПИ) 534 ($M+H$)⁺.

Пример 67

4-Бензилокси-2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]бензойная кислота

Этил 4-бензилокси-2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)-бензилокси]бензоат (2,4 г, 4,5 ммоль, пример 64) добавляют к этанолу (50 мл) и 10 н. гидроксиду натрия (4,4 мл, 44

5 ммоль) и кипятят с обратным холодильником в течение 8 часов. Растворитель удаляют в вакууме и остаток растворяют в дихлорметане с небольшим количеством воды и подкисляют до pH 6 1 н. HCl. Органический слой сушат над MgSO₄ и растворитель удаляют в вакууме. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (силикагель, 1% метанол в дихлорметане), получая указанное в заголовке соединение, т.пл. 146-149°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,34 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,78-7,70 (м, 2H), 7,61 (т, Н), 7,37-7,20 (м, 7H), 7,05-6,91 (м, 2H), 6,51 (д, 1H), 6,47 (д, 1H), 5,35 (с, 2H), 5,09 (с, 2H), 5,03 (с, 2H), 2,29 (с, 3H); МС (ЭПИ) 506 (M+H)⁺.

10 Следующие соединения получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 67, за исключением того, что используют указанный сложный эфир вместо этил 4-бензилокси-2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]бензоата.

Пример 67a

2-Метокси-6-метил-4-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]-бензойная кислота

15 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,79 (д, Н), 7,70-7,67 (м, 2H), 7,61 (т, Н), 7,28 (т, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,01 (т, 2H), 6,35 (т, 2H), 5,37 (с, 2H), 5,03 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,26 (с, 3H); МС (ЭПИ) 430 (M+H)⁺. Получают из этил 2-Метокси-6-метил-4-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]бензоата (пример 66).

Пример 67b

2-Бензилокси-6-метил-4-[3-(хинолин-2-илметокси)бензил-окси]бензойная кислота

20 125-127°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,18 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,74-7,55 (м, 3H), 7,40 (с, 5H), 7,39-7,29 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,00 (м, 2H), 6,50 (с, 2H), 5,41 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 5,04 (с, 2H), 2,58 (с, 3H); МС (ЭПИ) 506 (M+H)⁺. Получают из этил 2-бензилокси-6-метил-4-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]бензоата (пример 66a).

Пример 67c

30 4-Метокси-2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]-бензойная кислота
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,39 (д, 1H), 8,02-7,96 (м, 2H), 7,79-7,74 (м, 1H), 7,67-7,57 (м, 2H), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,02-6,96 (м, 2H), 6,49 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,34 (с, 2H), 5,09 (с, 2H), 3,71 (с, 2H), 2,20 (с, 3H); МС (ЭПИ) 429 (M+H)⁺. Получают из этил 4-Метокси-2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)бензилокси]бензоата (пример 64a).

Пример 68

5-Этил-2-хлорметилпиридин

К раствору 5-этил-2-метилпиридин-1-оксида (427 мг, 3,11 ммоль, пример 45c) в CH₂Cl₂ (2 мл) добавляют раствор (0,2 мл) оксида трихлорида фосфора(V) (т.е., POCl₃, хлорангидрид фосфорной кислоты) (327 мкл) в CH₂Cl₂ (2 мл). Добавляют одновременно 40 оставшийся раствор оксида трихлорида фосфора (V) и раствор триэтиламина (488 мкл) в CH₂Cl₂ (2 мл) с такой скоростью, чтобы поддерживать образование флегмы. После завершения добавления, реакционной смеси дают охладиться до 20°C и разбавляют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором NaHCO₃, насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄ и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией (силикагель, 10% этилацетат в дихлорметане), получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭПИ) 156 (M+H)⁺.

Пример 69

2-(5-Этилпиридин-2-ил)этанол

50 К охлаждаемому раствору (-10°C) дизопропиламина (2,31 мл, 16,5 мл) в ТГФ (45 мл) добавляют по каплям (2,5 M) н-бутиллитий (6,6 мл, 16,5 ммол), дают перемешиваться в течение 10 минут, затем охлаждают до -78°C. К этой смеси добавляют по каплям раствор 5-этил-2-метилпиридина (1,98 мл, 15 ммоль) в ТГФ (3 мл) и дают перемешиваться в течение 10 минут при -78°C. К реакционной смеси добавляют параформальдегид (1,13 г,

37,5 ммоль), баню для охлаждения удаляют и продолжают перемешивание в течение 1 часа. Гасят реакцию H_2O , разбавляют EtOAc и органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией (силикагель, 0,5% аммиак/5% метанол/дихлорметан), получая указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого масла. МС (ЭИ) 151 (M^+).

Пример 69а

2-Хинолин-2-илэтанол

Указанное в заголовке соединение получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 69, за исключением того, что используют 2-метилхинолин вместо 5-этил-2-метилпиридина. МС (ЭПИ) 174 ($M+\text{H}^+$).

Пример 70

3-[2-(5-Этилпиридин-2-ил)этокси]фениловый эфир бензойной кислоты

К раствору 2-(5-этилпиридин-2-ил)этанола (480 мг, 3,17 ммоль, пример 69) в ТГФ (10 мл) добавляют резорциномонобензоат (630 мг, 2/94 ммоль), трифенилfosфин (850 мг, 3,24 ммоль) и диэтилазодикарбоксилат (510 мкл, 3,24 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 1 часа, затем концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией (силикагель, 35% этилацетат в гексане), получая указанное в заголовке соединение в виде желтого масла. МС (ЭПИ) 348 ($M+\text{H}^+$).

Пример 70а

3-(2-Пиридин-2-илэтокси)фениловый эфир бензойной кислоты

Указанное в заголовке соединение получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 70, за исключением того, что используют 2-(2-гидроксиэтил)пиридин вместо 2-(5-этилпиридин-2-ил)этанола. МС (ЭПИ) 320 ($M+\text{H}^+$).

Пример 71

3-[2-(5-Этилпиридин-2-ил)этокси]фенол

К раствору 3-[2-(5-этилпиридин-2-ил)этокси]фенилового эфира бензойной кислоты (493 мг, 1,42 ммоль, пример 70) в смеси 1:1 ТГФ/ CH_3OH (5 мл) добавляют 10 н. раствор NaOH (0,5 мл) и воду (50 мкл). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 минут, затем охлаждают до 5°C, доводят до pH 7 2 н. раствором HCl и разбавляют EtOAc. Органический слой промывают последовательно насыщенным раствором соли, насыщенным раствором NaHCO_3 , затем сушат над MgSO_4 и концентрируют. Остаток очищают несколькими растираниями с гексаном, получая указанное в заголовке соединение в виде кристаллического твердого вещества. МС (ЭПИ) 244 ($M+\text{H}^+$).

Пример 71а

3-(2-Пиридин-2-илэтокси)фенол

Указанное в заголовке соединение получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 71, кроме использования 3-(2-Пиридин-2-илэтокси)фенилового эфира бензойной кислоты (пример 70а) вместо 3-[2-(5-этилпиридин-2-ил)этокси]фенилового эфира. МС (ЭПИ) 216 ($M+\text{H}^+$).

Пример 72

[3-(2-Метоксиэтоксиметокси)фенил]метанол

К охлаждаемой суспензии (0°C) 60% NaH (660 мг, 16,5 ммоль) в ТГФ (35 мл) добавляют по каплям раствор 3-гидроксибензальдегида (1,89 г, 15 ммоль) в ТГФ (15 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 20 минут. К смеси добавляют 2-метоксиэтоксиметилхлорид (1,88 мл, 16,5 ммоль) и DMPU (5 мл), баню для охлаждения удаляют и перемешивают в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждают до 0°C, затем медленно добавляют 2 M NaBH_4 (в триглиме) (3,75 мл, 7,5 ммоль) и дают перемешиваться в течение 1 часа. Медленно гасят 2 н. раствором HCl (3,9 мл) и реакционную смесь разбавляют простым эфиrom. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией (силикагель, 60% этилацетат в гексане), получая указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого масла. МС (ЭИ) 212 (M^+).

Пример 73

2-[3-(2-Метоксиэтоксиметокси)бензилоксиметил]пиридин

К охлаждаемому раствору (0°C) [3-(2-метоксиэтокси-метокси)фенил]метанола (212 мг,

1 ммоль, пример 72) в ТГФ (3 мл) добавляют 60% NaN (80 мг, 2 ммоль) и смесь

5 перемешивают в течение 10 минут. Добавляют 2-пиколилхлорид гидрохлорид (164 мг, 1
ммоль) и DMPU (0,8 мл), удаляют баню для охлаждения и позволяют реакционной смеси
перемешиваться в течение 2 часов. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором
NH₄Cl и разбавляют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли,
сушат над MgSO₄ и концентрируют. Остаток очищают фланш-хроматографией (силикагель,
10 70% этилацетат в гексане), получая указанное в заголовке соединение в виде бледно-
желтого масла. МС (ЭПИ) 304 (M+H)⁺.

Следующие соединения получают, в основном, используя ту же самую методику, как в
примере 73, за исключением того, что используют указанный галогенид вместо 2-
пиколилхлорид гидрохлорида.

15 Пример 73а

2-[3-(2-Метоксиэтоксиметокси)бензилоксиметил]хинолин

МС (ЭПИ) 354 (M+H)⁺. Получают из 2-(хлорметил)хинолин гидрохлорида.

Пример 73б

4-Хлор-2-[3-(2-метоксиэтоксиметокси)бензилоксиметил]-хинолин

20 МС (ЭПИ) 388 (M+H)⁺. Получают из 2-хлорметил-4-хлорхинолина (пример 46).

Пример 73с

6-Метокси-2-[3-(2-метоксиэтоксиметокси)бензилоксиметил]-хинолин

МС (ЭПИ) 384 (M+H)⁺. Получают из 2-хлорметил-6-метоксихинолина (пример 46б).

25 Пример 74

3-(Пиридин-2-илметоксиметил)фенол

К раствору 2-[3-(2-метоксиэтоксиметокси)бензилоксиметил] пиридина (171 мг, 0,56
ммоль, пример 73) в CH₃OH (1,9 мл) добавляют моногидрат п-толуолсульфокислоты (148
мг, 0,78 ммоль). Смесь нагревают до 60°C и перемешивают в течение 1,5 часов, затем
охлаждают до комнатной температуры и разбавляют EtOAc. Органический слой промывают
насыщенным раствором NaHCO₃, насыщенным раствором соли, затем сушат над
MgSO₄ и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение в виде белого
кристаллического твердого вещества. МС (ЭПИ) 216 (M+H)⁺.

Следующие соединения получают, в основном, используя ту же самую методику, как в
35 примере 74, кроме использования указанного МЕМ эфира вместо 2-[3-(2-
метоксиэтоксиметокси)-бензилоксиметил]пиридина.

Пример 74а

3-(Хинолин-2-илметоксиметил)фенол

40 МС (ЭПИ) 266 (M+H)⁺. Получают из 2-[3-(2-метокси-этоксиметокси)бензилоксиметил]
хинолина (пример 73а).

Пример 74б

3-(4-Хлорхинолин-2-илметоксиметил)фенол

МС (ЭПИ) 300 (M+H)⁺. Получают из 4-хлор-2-[3-(2-метокси-
этоксиметокси)бензилоксиметил]хинолина (пример 73б).

45 Пример 74с

3-(6-Метоксихинолин-2-илметоксиметил)фенол

МС (ЭПИ) 296 (M+H)⁺. Получают из 6-метокси-2-[3-(2-
метоксиэтоксиметокси)бензилоксиметил]хинолина (пример 73с).

Пример 75

50 [2-(3-Гидроксиметилфеноксиметил)-6-метилфенокси]ацетонитрил

К раствору 3-гидроксибензилового спирта (202 мг, 1,63 ммоль) в ДМФ (5,4 мл)
добавляют K₂CO₃ (247 мг, 1,79 ммоль) и (2-бромметил-6-метилфенокси)ацетонитрил (430
мг, 1,79 ммоль, пример 24). Полученную смесь нагревают до 60°C и перемешивают в

течение 3 часов, затем охлаждают до комнатной температуры и разбавляют простым эфиром. Органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией (силикагель, 30% этилацетат в гексане), получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭИ) 283 (M^+).

5 Пример 76

[2-(3-Бромметилфеноксиметил)-6-метилфенокси]ацетонитрил

К раствору [2-(3-гидроксиметилфеноксиметил)-6-метилфенокси]ацетонитрила (230 мг, 0,81 ммоль, пример 75) в ТГФ (3 мл) добавляют PH_3P (233 мг, 0,89 ммоль) и перемешивают до тех пор, пока не образуется гомогенный раствор. Раствор охлаждают до 10 $0^\circ C$, затем добавляют порциями NBS (151 мг, 0,85 ммоль) и дают перемешиваться в течение 45 минут. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией (силикагель, 40% CH_2Cl_2 в гексане), получая указанное в заголовке соединение в виде белого кристаллического вещества. МС (ЭИ) 345, 347 (M^+), структура, отвечающая Br.

15 Пример 77

6-Метокси-3-метил-1,3-дигидроиндол-2-он

К охлаждаемому раствору (-78°C) 6-метокси-1,3-дигидро-индол-2-она (840 мг, 5,2 ммоль, Смотри Quallich, Synthesis 1993, 51-53) в ТГФ (20 мл) добавляют по каплям TMEDA (1,57 мл, 10,4 мл) с последующим добавлением по каплям 2,5 M н-BuLi (4,16 мл, 20 10,4 ммоль). Смеси дают возможность перемешиваться в течение 15 минут, затем нагревают до -25°C. Добавляют по каплям иодметан (405 мкл, 6,5 ммоль) и перемешивают в течение 20 минут. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором NH_4Cl , нагревают до комнатной температуры и разбавляют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором NH_4Cl , насыщенным раствором соли, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией (силикагель, 45% этилацетат в гексане), получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭПИ) 178 ($M+H^+$).

Пример 78

6-Метокси-3,3-диметил-1,3-дигидроиндол-2-он

К охлаждаемому раствору (-78°C) 6-метокси-3-метил-1,3-дигидроиндол-2-она (679 мг, 3,83 ммоль, пример 77) в ТГФ (13 мл) добавляют TMEDA (1,16 мл, 7,66 ммоль) с последующим добавлением по каплям 2,5 M н-BuLi (3,06 мл, 7,66 ммоль). Смесь перемешивают в течение 15 минут, затем нагревают до -25°C. По каплям добавляют иодметан (275 мкл, 4,40 ммоль) и перемешивают в течение 30 минут. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором NH_4Cl , нагревают до комнатной температуры и разбавляют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией (силикагель, 35% этилацетат в гексане), получая указанное в заголовке соединение в виде белого кристаллического твердого вещества. МС (ЭПИ) 192 ($M+H^+$).

40 Пример 79

6-Метокси-1,3,3- trimetil-1,3-дигидроиндол-2-он

К охлаждаемому раствору (-5°-0°C) 6-метокси-3,3-диметил-1,3-дигидроиндол-2-она (600 мг, 3,14 ммоль, пример 78) в ТГФ (10,5 мл) добавляют 60% NaH (132 мг, 3,30 ммоль) и перемешивают в течение 15 минут. В реакционную смесь добавляют иодметан (215 мкл, 3,45 ммоль) и перемешивают в течение 2 часов. Реакцию гасят насыщенным раствором NH_4Cl и разбавляют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором NH_4Cl , насыщенным раствором соли, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией (силикагель, 30% этилацетат в гексане), получая указанное в заголовке соединение в виде белого кристаллического твердого вещества. МС (ЭПИ) 206 ($M+H^+$).

Пример 80

6-Гидрокси-1,3,3- trimetil-1,3-дигидроиндол-2-он

К раствору 6-метокси-1,3,3- trimetil-1,3-дигидроиндол-2-она (601 мг, 2,93 ммоль,

пример 79) в уксусной кислоте (880 мкл) добавляют бромистоводородную кислоту (48% в H_2O) (8,8 мл). Полученный раствор нагревают при кипении с обратным холодильником (105-110°C), перемешивают в течение 2 часов, затем охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в EtOAc и 5 органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 и концентрируют. Остаток очищают растиранием с небольшим объемом простого эфира, получая указанное в заголовке соединение в виде беловатого твердого вещества. МС (ЭПИ) 192 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 81

2-[3-(2-Метоксиэтоксиметокси)бензилокси]хинолин

К суспензии 60% NaH (44 мг, 1,1 ммоль) в ДМСО (2 мл) добавляют по каплям раствор [3-(2-метоксиэтоксиметокси)-фенил]метанола (212 мг, 1,0 ммоль, пример 72) в ДМСО (1 мл). Дают возможность перемешиваться в течение 20 минут, затем добавляют 2-хлорхинолин (180 мг, 1,1 ммоль) и нагревают до 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждают 15 до комнатной температуры и разбавляют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором NH_4Cl , насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 и концентрируют. Остаток очищают флюш-хроматографией (силикагель, 25% этилацетат в гексане), получая указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла. МС (ЭПИ) 340 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 82

Изобутил 2-[3-(метокси)фенилсульфанилметил]-6-метил-бензоат

10 н. раствор гидроксида натрия (0,32 мл, 3,2 ммоль) медленно добавляют к раствору 3-метоксибензолтиола (0,42 г, 3,0 ммоль) в изобутаноле (2 мл) с последующим добавлением раствора изобутил 2-бромметил-6-метилбензоата (0,96 г, 3,3 ммоль, пример 2) в изобутаноле (2 мл). Реакционной смеси дают возможность перемешиваться в течение 15 минут и затем подвергают распределению между этилацетатом и разбавленной водной HCl. Органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом магния, концентрируют и очищают колоночной хроматографией (силикагель, 40% дихлорметан в гексане), получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭИ) 344 (M)⁺.

Пример 83

Изобутил 2-[3-(гидрокси)фенилсульфанилметил]-6-метилбензоат

Трибромид бора (1,3 мл, 1,0 М в дихлорметане, 1,3 ммоль) добавляют в раствор изобутил 2-[3-(метокси)фенилсульфанил-метил]-6-метилбензоата (194 мг, 0,56 ммоль, пример 82) в дихлорметане (3 мл) при 0°C и затем реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем реакционную смесь подвергают распределению между раствором бикарбоната натрия и этилацетата. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, концентрируют и очищают хроматографией на колонке (силикагель, 15% этилацетат в гексане), получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭИ) 330(M)⁺.

Пример 84

Изобутил 2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)фенил-сульфанилметил]бензоат

Свободное основание гидрохлорида 2-(хлорметил)хинолина (148 мг, 0,69 ммоль) получают, подвергая вещество распределению между этиловым эфиром и бикарбонатом натрия и сушке органической фазы сульфатом магния. Это вещество затем растворяют с изобутил 2-[3-(гидрокси)фенилсульфанилметил]-6-метилбензоатом (220 мг, 0,67 ммоль, пример 83) в ДМФ (2 мл) при 0°C и добавляют гидрид натрия (60%, 27 мг, 0,67 ммоль). Реакционной смеси дают возможность перемешиваться в течение 16 часов и затем подвергают распределению между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывают водой (3x), сушат над сульфатом магния, концентрируют и очищают хроматографией на колонке (силикагель, 10% этилацетат в гексане), получая указанное в заголовке соединение. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,19 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,74 (т, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,55 (т, 1H), 7,18-7,07 (м, 4H), 6,99 (д, 1H), 6,89 (д, 1H),

6,82 (дд, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 4,10 (д, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,07-2,01 (м, 1H), 0,98 (д, 6H); МС (ЭПИ) 472 (M+H)⁺.

Пример 85

Изобутил 2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)фенил-сульфинилметил]бензоат

5 м-Хлорнадбензойную кислоту (<86%, 34 мг, 0,17 ммоль) добавляют в раствор изобутил 2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)фенилсульфанилметил]бензоата (80 мг, 0,17 ммоль, пример 84) в дихлорметане (1 мл) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь подвергают распределению между этилацетатом и бикарбонатом натрия и органическую фазу промывают дополнительным раствором бикарбоната, сушат 10 над сульфатом магния, концентрируют и очищают хроматографией на колонке (силикагель, 40% этилацетат в гексане), получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭПИ) 488 (M+ H)⁺.

Пример 86

Изобутил 2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)фенил-сульфонилметил]бензоат

15 м-Хлорнадбензойную кислоту (<86%, 62 мг, 0,31 ммоль) добавляют в раствор иэобутил 2-метил-6-[3-(хинолин-2-илметокси)фенилсульфанилметил]бензоата (73 мг, 0,16 ммоль, пример 85) в дихлорметане (1 мл) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь подвергают распределению между этилацетатом и бикарбонатом 20 натрия и органическую фазу промывают дополнительным раствором бикарбоната, сушат над сульфатом магния, концентрируют и очищают хроматографией на колонке (силикагель, 30% этилацетат в гексане), получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭПИ) 504 (M+ H)⁺.

Пример 87

25 (1-Хинолин-2-илметил-1Н-имиазол-4-ил)метанол и (3-хинолин-2-илметил-3Н-имиазол-4-ил)метанол
2-Хлорметилхинолин гидрохлорид (2,24 г, 10,5 ммоль), гидрохлорид 4-(гидроксиметил)имиазола (1,35 г, 10 ммоль) и K₂CO₃ (4,2 г, 30 ммоль) растворяют/сусpendingируют в безводном ДМФ (20 мл) и нагревают до 100°C при энергичном 30 перемешивании в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в воду (400 мл) и экстрагируют хлороформом (3×150 мл). Органические фракции объединяют и промывают насыщенным раствором соли (2×200 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме до масла. Неочищенное вещество очищают флэш-хроматографией (силикагель, 5% метанол в дихлорметане), получая (3-хинолин-2-илметил-3Н-имиазол-4-ил)метанол и (1-хинолин-2-илметил-1Н-имиазол-4-ил)метанол 35 при соотношении 2:3. Подлинность каждого изомера устанавливают методом ЯМР NOE. МС (ЭПИ) 240 (M+H)⁺ установлена для обоих региоизомеров.

Пример 88

Изобутил 2-метил-6-(1-хинолин-2-илметил-1Н-имиазол-4-илметоксиметил)бензоат

40 (1-Хинолин-2-илметил-1Н-имиазол-4-ил)метанол (350 мг, 1,46 ммоль, пример 87) растворяют в 20% DMPU в ТГФ (5 мл) и охлаждают до 0°C. Порциями добавляют гидрид натрия (60%, 60 мг, 1,50 ммоль) и содержимое перемешивают в течение 15 минут. Добавляют изобутил 2-бромметил-6-метилбензоат (57%, 730 мг, 1,46 ммоль, пример 2), 45 реакционной смеси дают возможность дойти до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Содержимое выливают в воду (200 мл) и экстрагируют дихлорметаном (3×75 мл). Органические фракции объединяют и промывают насыщенным раствором соли (3×100 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме до масла. Неочищенное вещество очищают флэш-хроматографией (силикагель, 3% метанол в дихлорметане), получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭПИ) 443 (M+H)⁺.

50 **Пример 88а**

Изобутил 2-метил-6-(3-хинолин-2-илметил-3Н-имиазол-4-илметоксиметил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 88, кроме использования (3-хинолин-2-илметил-3Н-имиазол-4-

ил)метанола вместо (1-хинолин-2-илметил-1Н-имида^зол-4-ил)метанола. МС (ЭПИ) 443 (M+H)⁺.

Пример 89

2-Метил-6-(1-хинолин-2-илметил-1Н-имида^зол-4-илметокси-метил)бензойная кислота

5 Изобутил 2-метил-6-(1-хинолин-2-илметил-1Н-имида^зол-4-илметоксиметил)бензоат (300 мг, 0,68 ммоль, пример 88) растворяют в этаноле (5 мл). Добавляют 10 н. NaOH (680 мкл, 6,8 ммоль) и содержимое нагревают до 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют 2 н. HCl (3,4 мл, 6,8 ммоль) и доводят pH до ~5-7. Содержимое выливают в воду (100 мл) и экстрагируют хлороформом (3×75 10 мл). Органические фракции объединяют, промывают насыщенным раствором соли (3×100 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая масло.

15 Неочищенное вещество очищают ВЭЖХ (C-18, 25-50% ацетонитрила в воде в течение 15 минут), получая указанное в заголовке соединение в виде соли ТФК (TFA). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,93 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,78 (т, 1H), 7,63 (т, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,17-7,12 (м, 1H), 7,06-7,01 (м, 2H), 5,64 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 2,29 (с, 3H). МС (ЭПИ) 388 (M+H)⁺.

Пример 89а

2-Метил-6-(3-хинолин-2-илметил-3Н-имида^зол-4-илметоксиметил)бензойная кислота

20 Указанное в заголовке соединение получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 89, за исключением того, что используют изобутил 2-метил-6-(3-хинолин-2-илметил-3Н-имида^зол-4-илметоксиметил)бензоат вместо изобутил 2-метил-6-(1-хинолин-2-илметил-1Н-имида^зол-4-илметоксиметил)бензоата. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,95 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,82-7,76 (м, 2H), 7,64-7,59 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,10-6,99 (м, 2H), 6,92 (д, 1H), 5,91 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 2,23 (с, 3H). МС (ЭПИ) 388 (M+H)⁺.

Пример 90

2-[3-(1Н-Индол-3-илметил)феноксиметил]хинолин

Индол (230 мг, 2,0 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (3 мл) и добавляют 30 этилмагнийбромид (1 М, 2,0 мл, 2,0 ммоль) и реакционную смесь нагревают в течение 2 часов при 65°C. Свободное основание гидрохлорида 2-(3-хлорметилфенокси-метил)хинолина (400 мг, 1,2 ммоль, пример 49) получают, подвергая вещество распределению между этиловым эфиром и бикарбонатом натрия и сушке органической фазы сульфатом магния. Это свободное основание растворяют в тетрагидрофуране (2 мл) 35 и добавляют к охлаждаемому раствору индол/реактив Гриньяра, наряду с катализитическим количеством иодида тетрабутиламмония. Эту смесь нагревают в течение 6 часов при 65 °C. Затем реакционную смесь охлаждают и подвергают распределению между этиловым эфиром и хлоридом аммония. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния, концентрируют и очищают хроматографией на колонке (силикагель, дихлорметан), получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭПИ) 365 (M+H)⁺.

Пример 91

{3-[3-(Хинолин-2-илметокси)бензил]индол-1-ил}уксусная кислота

Гидрид натрия (60%, 22 мг, 0,55 ммоль) добавляют к раствору 2-[3-(1Н-индол-3-илметил)феноксиметил]хинолина (90 мг, 0,25 ммоль, пример 90) в ДМФ (2,5 мл). После 5-минутного перемешивания добавляют этилбромацетат (0,1 мл, 0,9 ммоль) и реакционной смеси дают возможность перемешиваться в течение 2 часов. Реакционную смесь подвергают распределению между этилацетатом и хлоридом аммония и органическую фазу промывают водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, концентрируют и 45 затем твердое вещество растирают с этиловым эфиром и этилацетатом, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества. Т.пл. 151-159°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,20 (т, 2H), 7,83-7,80 (м, 1H), 7,77-7,71 (м, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,61-7,53 (м, 1H), 7,45-7,42 (м, 1H), 7,29-7,14 (м, 3H), 7,05-6,99 (м, 2H), 6,94 (с, 1H),

6,85 (м, 2H), 5,16 (с, 2H), 4,84 (с, 2H), 4,11 (с, 2H); МС (ЭПИ) 423 (M+H)⁺.

Пример 92

Этил (2-формил-6-метил-2-фенокси)ацетат

Этилбромацетат (4,5 мл, 40 ммоль), 2-гидрокси-3-метил-бензальдегид (5 г, 37 ммоль) и карбонат калия (8,1 г, 59 ммоль) объединяют в ацетоне (60 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют и растворитель удаляют из фильтрата при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. МС (ГХ-МС) 222 (M)⁺.

Пример 93

Этил 7-метилбензофуран-2-карбоксилат

Натрий (0,52 г, 23 ммоль) растворяют в этаноле (60 мл) и к этому добавляют этил (2-формил-6-метил-2-фенокси)ацетат (5 г, 23 ммоль, пример 92). Эту смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в смеси дихлорметан/вода и подкисляют 1 н. HCl. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли и затем сушат над сульфатом магния и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (силикагель, 1% метанол в дихлорметане), получая указанное в заголовке соединение. МС (ГХ-ЭИ) 176 (M)⁺

Пример 94

Этил 7-бромметилбензофуран-2-карбоксилат

Этил 7-метилбензофуран-2-карбоксилат (0,5 г, 2,4 ммоль, пример 93), N-бромсукцинимид (0,48 г, 2,7 ммоль) и бензоилпероксид (0,06 г, 2,4 ммоль) объединяют в тетрахлорид углерод (10 мл) и нагревают на масляной бане при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют и растворитель из фильтрата удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (силикагель, 5% до 10% этилацетата в гексане), получая указанное в заголовке соединение. МС (ГХ-ЭИ) 360, 362 (M⁺, структура, отвечающая Br).

Пример 95

Этил 2-метил-6-трифторметансульфонилокси бензоат

Этил 6-метилсалацилат (2,5 г, 14 ммоль, смотри, Hauser, Frank M., *Synthesis* 1980, 10, 814-15) растворяют в ТГФ (20 мл) в атмосфере азота и охлаждают на бане со льдом. Добавляют гидрид натрия (60%, 0,56 г, 14 ммоль) и смесь перемешивают в течение 15 минут. Затем добавляют DMPU (0,20 мл) и N-фенилтрифторметансульфонимид (5,0 г, 14 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при охлаждении в течение 2 часов. Растворитель удаляют в вакууме и добавляют простой эфир и органику промывают водой, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией (силикагель, дихлорметан), получая указанное в заголовке соединение.

Пример 96

3-(2-Метоксиэтоксиметокси)фенилиодид

К суспензии 60% гидрида натрия (1,76 г, 44 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденной до 0°C, добавляют 3-иодфенол (8,8 г, 40 ммоль) и метоксиэтоксиметилхлорид (5 мл, 44 ммоль} в ТГФ (50 мл). Затем добавляют DMPU (10 мл), охлаждающую баню удаляют и реакционную смесь перемешивают в течение часа. Реакционную смесь разбавляют простым эфиром, промывают водой и насыщенным раствором соли и органический слой сушат над сульфатом магния. Растворитель удаляют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение.

Пример 97

[3-(2-Метоксиэтоксиметокси) фенилэтинил] триметилсилан

3-(2-Метоксиэтоксиметокси)фенилиодид (12,1 г, 39 ммоль, пример 96) и тетракис(трифенилfosфин)палладий (1,2 г, 1,0 ммоль) и иодид меди(1) (0,096 г, 0,5 ммоль) растворяют в ТГФ (120 мл) и к этому добавляют пиперидин (12 мл) и (trimetilsilil) ацетилен (8 мл, 57 ммоль). Эту смесь дегазируют и затем перемешивают в течение 2 часов. Затем реакционную смесь разбавляют простым эфиром и промывают

дважды водой и насыщенным раствором соли и органический слой сушат над сульфатом магния. Растворитель удаляют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭИ) 206 (M)⁺.

Пример 98

5 Этил 2-[3-(2-метоксиэтоксиметокси)фенилэтинил]-6-метил-бензоат

[3-(2-метоксиэтоксиметокси)фенилэтинил]тритметилсилан (0,57 г, 2 ммоль, пример 97) и 1,0 М фторид тетрабутиламмония (2,1 мл, 2 ммоль) добавляют к ТГФ (10 мл) и добавляют уксусную кислоту (0,13 г, 2 ммоль) и эту смесь перемешивают при 20°C в атмосфере азота.

Спустя 15 минут растворитель удаляют в вакууме и остаток подвергают азеотропной

10 перегонке с бензолом и очищают флэш-хроматографией (силикагель, 20% этилацетат, 30% дихлорметан в гексане), получая 1-этинил-3-(2-метоксиэтоксиметокси)бензол (0,28 г, 1,4 ммоль), который растворяют в ТГФ (8 мл), охлаждают до -78°C в атмосфере азота и к этому раствору по каплям добавляют 2,5 М н-бутиллитий (0,56 мл, 1,4 ммоль) в течение 30 секунд. После перемешивания в течение 15 минут, по каплям добавляют 1,0 М хлорид

15 цинка в простом эфире (1,4 мл, 1,4 ммоль) в течение 30 секунд и эту смесь перемешивают в течение 30 минут. Добавляют бис(дibenзилиденацитон)палладий (0,04 г, 0,07 ммоль) и бис(дифенилфосфин)ферроцен (0,04 г, 0,07 ммоль) и к этой смеси добавляют этил-2-метил-6-трифторметансульфонилокси-бензоат (0,44 г, 1,4 ммоль, 95) в ТГФ (2 мл). Охлаждающую баню удаляют и реакционной смеси дают возможность

20 нагреться до комнатной температуры. Затем реакционную смесь нагревают на масляной бане при 65°C в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляют этилацетатом (50 мл), промывают насыщенным хлоридом аммония и насыщенным раствором соли и затем сушат над сульфатом магния. Растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают флэш-

25 хроматографией (силикагель, 10% этилацетат, 25% дихлорметан в гексане), получая указанное в заголовке соединение. МС (ЭПИ) 369 (M+H)⁺.

Пример 99

(3-Метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метилхлорид

К супензии ангидрида изатовой (isatoic) кислоты (1,63 г, 10 ммоль) в диоксане (40 мл) добавляют раствор метиламина (5 мл, 2 М в ТГФ). Полученный раствор перемешивают 30 в течение 1 часа, затем концентрируют в вакууме. Остаток поглощают толуолом (30 мл), затем добавляют пиридин (5,5 мл), а затем раствор хлорацетилхлорида (2,7 мл, 34 ммоль) в толуоле (15 мл). Полученную смесь перемешивают в течение 15 часов. Твердый продукт отфильтровывают, промывают водой, затем сушат в вакууме, получая 2,1 г желтовато-коричневого твердого вещества. Часть этого продукта (452 мг, 2 ммоль)

35 супенцируют в бензole (10 мл), затем добавляют моногидрат п-толуолсульфокислоты (394 мг, 2 ммоль). Эту смесь нагревают до 70°C и перемешивают при этой температуре в течение 10 часов. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры и бензольный раствор декантируют. Остаточное твердое вещество смешивают с (насыщенным)

40 раствором бикарбоната натрия и эту смесь экстрагируют смесью этилацетат/метанол/дихлорметан. Объединенные экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄ и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,28 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 4,62 (c, 3H), 3,76 (c, 3H).

45 Пример 100

3-(2-Гидроксиметил-3-метилбензилокси)фенол

К охлаждаемому (0°C) раствору метил 2-метил-6-[(3-гидроксифенокси)метил]бензоата (220 мг, 0,76 ммоль, пример 5) в ТГФ (2 мл) добавляют раствор литийалюминийгидрида (1,5 мл, 1 М в ТГФ). Полученный раствор перемешивают в течение 10 минут, затем

50 нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 40 минут. Затем этот раствор охлаждают до 0°C и добавляют воду (75 мл), по каплям, с последующим добавлением раствора гидроксида натрия (75 мл, 5 н.) и воды (75 мл). Полученную супензию разбавляют простым эфиром, фильтруют через целит и твердое вещество

тщательно промывают метанолом (до тех пор, пока согласно ТСХ анализу твердое вещество не будет освобождено от продукта). Объединенные фильтраты концентрируют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. МС (ЭИ) 244 (M^+).

5 Пример 101

2-[3-(2-Гидроксиметил-3-метилбензилокси)феноксиметил]-3-метил-3Н-хиназолин-4-он

К суспензии 3-(2-гидроксиметил-3-метилбензилокси)фенола (87 мг, 0,38 ммоль, пример 100) и (3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метилхлорида (94 мг, 0,45 ммоль, пример 99) в ДМФ (1 мл) добавляют порошкообразный K_2CO_3 (78 мг, 0,5 ммоль).

10 Полученную смесь нагревают до 60°C и перемешивают при этой температуре в течение 5 часов. Эту смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют. Остаток очищают фланш-хроматографией (силикагель, 40% этилацетат/30% дихлорметан в гексане), получая указанное в заголовке соединение в виде пены. МС (ЭПИ) 417 ($M+H^+$).

15 Пример 101а

{2-[3-(5-Циклобутил[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-феноксиметил]-6-метилфенил} метанол

Указанное в заголовке соединение получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 101, за исключением того, что используют 3-хлорметил-5-

20 циклобутил-[1,2,4]оксадиазол вместо (3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохина-золин-2-ил)метилхлорида. МС (ЭПИ) 381 ($M+H^+$).

Пример 102

2-Метил-6-[3-(3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-илметокси)феноксиметил] бензальдегид

25 К охлаждаемому (-78°C) раствору оксалилхлорида (2,5 мл, 1,75 М в CH_2Cl_2) добавляют, по каплям, ДМСО (80 мл). По окончании добавления, по каплям добавляют раствор 2-[3-(2-гидроксиметил-3-метилбензилокси)феноксиметил]-3-метил-3Н-хиназолин-4-она (120 мг, 0,28 ммоль, пример 101) в дихлорметане (1 мл). Этот раствор перемешивают в течение 5 минут, затем одной порцией добавляют триэтиламин (276 мл, 2 ммоль). Холодную баню удаляют и продолжают перемешивание в течение 10 минут. Затем смесь разбавляют этилацетатом, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества. МС (ЭПИ) 415 ($M+H^+$).

30 Пример 102а

2-[3-(5-Циклобутил[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-феноксиметил]-6-метилбензальдегид

Указанное в заголовке соединение получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 102, за исключением того, что используют {2-[3-(5-циклобутил-[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)феноксиметил]-6-метилфенил}-метанол (пример 101а) вместо 2-[3-(2-гидроксиметил-3-метил-бензилокси)феноксиметил]-3-метил-3Н-хиназолин-4-она. МС (ЭПИ) 379 ($M+H^+$).

40 Пример 103

2-Метил-6-[3-(3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-илметокси)феноксиметил]

бензойная кислота

45 К суспензии 2-метил-6-[3-(3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-хиназолин-2-илметокси)феноксиметил]бензальдегида (120 мг, 0,28 ммоль, пример 102) в т-бутаноле (1,5 мл) добавляют изобутен (0,5 мл), а затем $NaClO_2$ (220 мг, технический сорт, 1,6 ммоль) в воде (1,5 мл) и $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ (220 мг, 1,6 ммоль) в воде (1,5 мл). Эту смесь перемешивают в течение 1 часа (в течение этого времени твердые вещества растворяются), затем разбавляют этилацетатом, промывают водой и насыщенным

50 раствором соли, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют. Остаток очищают фланш-хроматографией (10% метанол в дихлорметане). Этот продукт суспендируют в хлороформе и фильтруют через целит. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая

указанное в заголовке соединение в виде аморфного твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,41 (д, 1H), 7,84 (м, 2H), 7,62 (м, 1H), 7,33 (м, 2H), 7,20 (м, 1H), 7,14 (т, 1H), 6,81 (м, 1H), 6,70 (м, 2H), 5,29 (с, 2H), 5,25 (с, 2H), 3,80 (с, 2H), 2,52 (с, 3H). МС (ЭПИ) 430 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5 Пример 103а

2-[3-(5-Циклобутил[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-феноксиметил]-6-метилбензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получают, в основном, используя ту же самую методику, как в примере 103, за исключением того, что используют 2-[3-(5-циклобутил-

10 [1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)феноксиметил]-6-метилбенз-альдегид (пример 102а) вместо 2-метил-6-[3-(3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-илметокси)феноксиметил] бензальдегида. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 7,10 (м, 4H), 6,68 (с, 1H), 6,60 (м, 2H), 5,19 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 3,86 (м, 1H), 2,36 (м, 4H), 2,28 (с, 3H), 2,08 (м, 1H), 1,96 (м, 1H). МС (ЭПИ) 395 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15 Пример 104

5-Фенил-2-метилпиридин

К охлаждаемому (-70°C) раствору 3-фенилпиридина (1,43 мл, 10,0 ммоль) в диэтиловом эфире (7,5 мл) по каплям добавляют метиллитий (LiBr комплекс, 1,5 М в диэтиловом

20 эфире, 7,33 мл, 11,0 ммоль). После предоставления возможности нагреться до комнатной температуры в течение 16 часов, реакционную смесь охлаждают (0°C) и гасят дистиллированной водой (5 мл). Затем реакционную смесь экстрагируют метиленхлоридом, органический слой отделяют и концентрируют, и полученный остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, смесь 3:1 гексан:EtOAc), получая указанное в заголовке

25 соединение в виде бледно-желтого масла. МС (ЭПИ) 170 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Синтез соединения формулы (VI)

Соединение формулы (VI) получают многостадийным синтезом, иллюстрируемым представленной ниже схемой. Ключевым исходным веществом является хинальдин. На

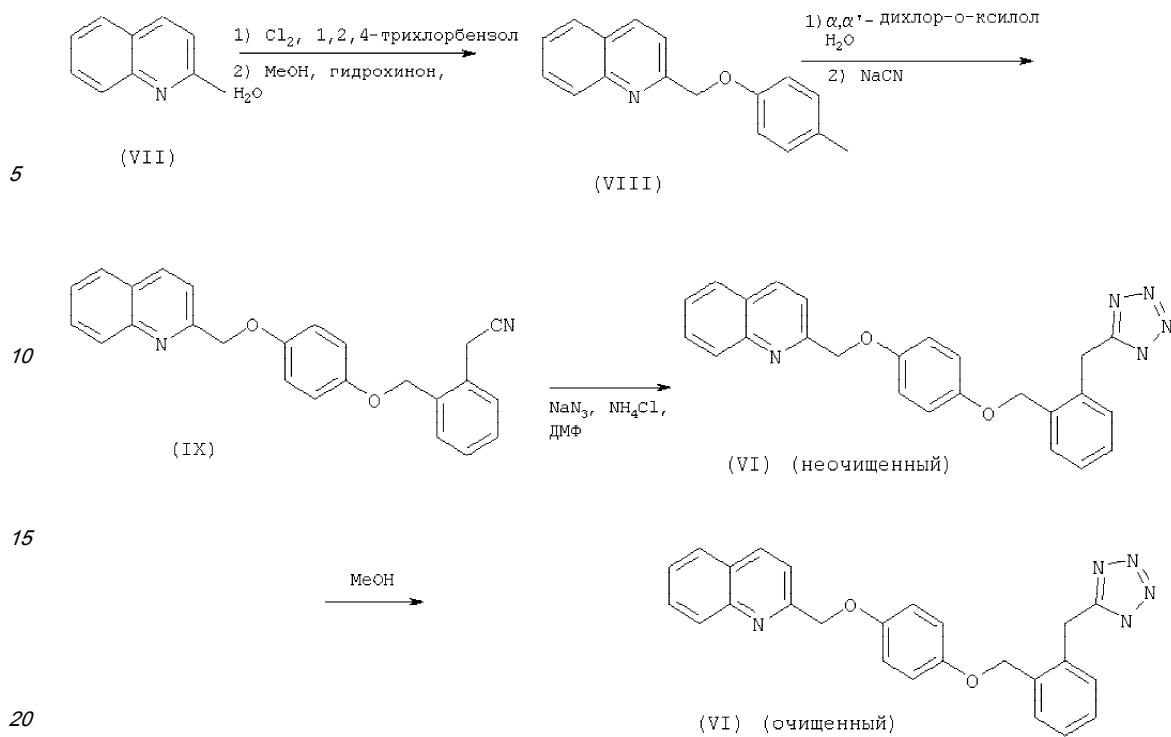
30 первой стадии его хлорируют, получая 2-хлорметилхинолин, который, не выделяя, подвергают взаимодействию с гидрохиноном с получением промежуточного соединения, 4-(хинолин-2-илметокси)фенола (VIII). Затем это промежуточное соединение обрабатывают α,α' -дихлор-о-ксилолом, получая 2-[4-хинолин-2-илметокси)-феноксиметил] бензилхлорид, который превращают *in situ* в 2-[4-хинолин-2-илметокси)феноксиметил] фенилацетонитрил (IX), предпоследний предшественник для (VI).

35 (IX) превращают в неочищенный продукт (VI) реакцией с азидом натрия и хлоридом аммония, в результате чего нитрильная группа трансформируется в тетразольное кольцо. Очистку конечного продукта осуществляют перекристаллизацией неочищенного вещества из метанола, получая чистый продукт (VI).

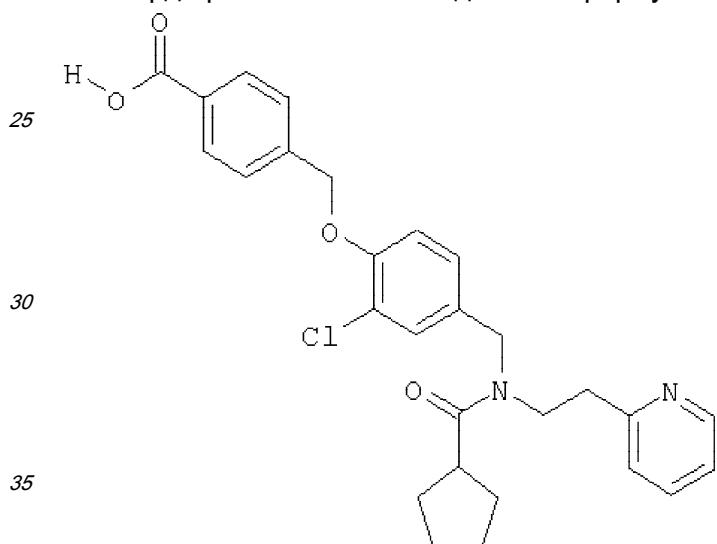
40

45

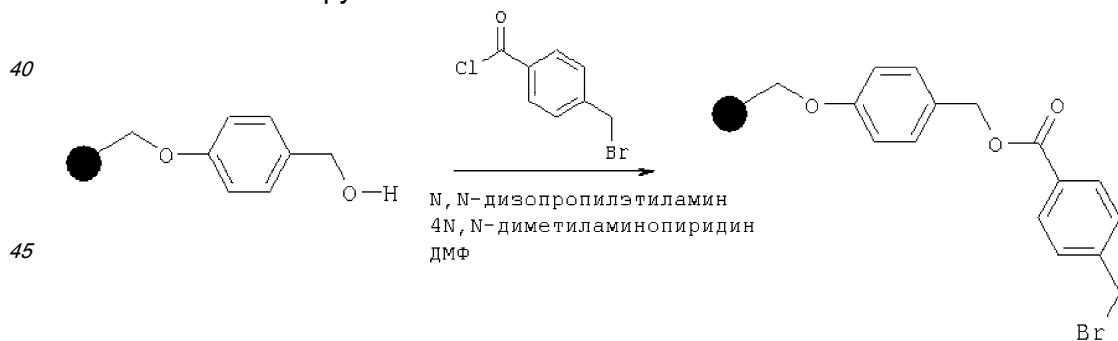
50



Твердофазный синтез соединения формулы:



1. Кислотная нагрузка:



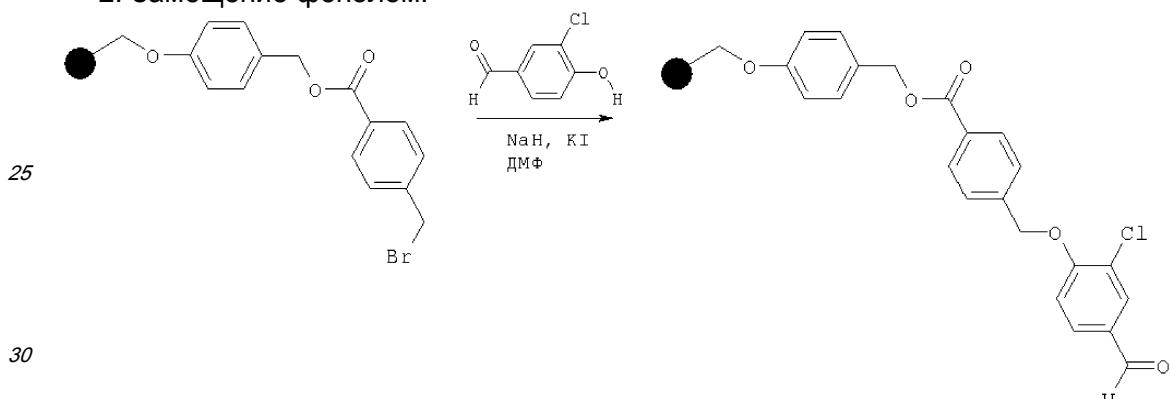
1-литровую круглодонную колбу загружают 4-(бромметил)-бензойной кислотой (32,26 г, 150,0 ммоль) и дихлорметаном (650 мл). Аккуратно вносят мешалку (stir bar) и реакционную колбу размещают на бане со смесью лед-вода. Спустя приблизительно 15 минут, добавляют оксалилхлорид (15,7 мл, 180 моль). Спустя приблизительно 15 минут, добавляют N,N-диметилформамид (500 мл, кат.). В реакционной смеси начинают выделяться пузырьки. После перемешивания в течение 1,5 часов баню со смесью лед-вода

удаляют. После перемешивания в течение 3 часов при температуре окружающей среды, выделение пузырьков газа прекращается. По окончании этого периода времени, из реакционной смеси удаляют мешалку и в вакууме удаляют растворитель из реакционной смеси. После того как растворитель будет удален, в реакционную колбу добавляют

- 5 дополнительное количество дихлорметана и его снова удаляют в вакууме.

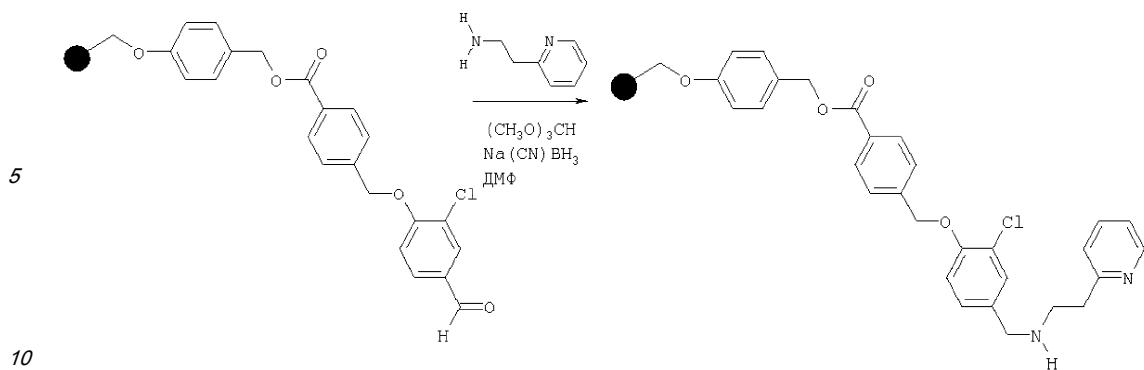
Трехгорлую 3-литровую круглодонную колбу загружают сухим N,N-диметилформамидом (1,3 л), N,N-дизопропилэтамино (39,19 мл, 225 ммоль), 4-N,N-диметиламинопиридином (3,67 г, 30 ммоль) и MicroKANS [1456, 15 мг Wang смолы (1,7 ммоль/г загрузка) на MicroKANs, 25,5 микромолей/microKAN, 37,1 ммоль]. Колбу снабжают подвесной мешалкой. После перемешивания приблизительно в течение 15 минут в реакционную колбу переносят раствор полученного выше хлорангидрида в сухом N,N-диметилформамиде (200 мл). Спустя 14 часов растворитель из реакционной смеси удаляют. В реакционную колбу добавляют ДМФ (DMF) (1,5 л). Колбе дают возможность перемешиваться в течение приблизительно 15 минут и растворитель отводят. MicroKANs промывают, перемешивают в течение 20 минут и растворитель отводят в следующей, неоднократно: ДМФ (2×6 л), ТГФ (3×6 л), дихлорметан (3×6 л) и простой эфир (2×6 л). После завершения промывки, MicroKANs сушат, продувая поток азота через колбу при периодическом перемешивании. После достаточной сушки MicroKANs сортируют для следующей реакции.

- 20 2. Замещение фенолом:



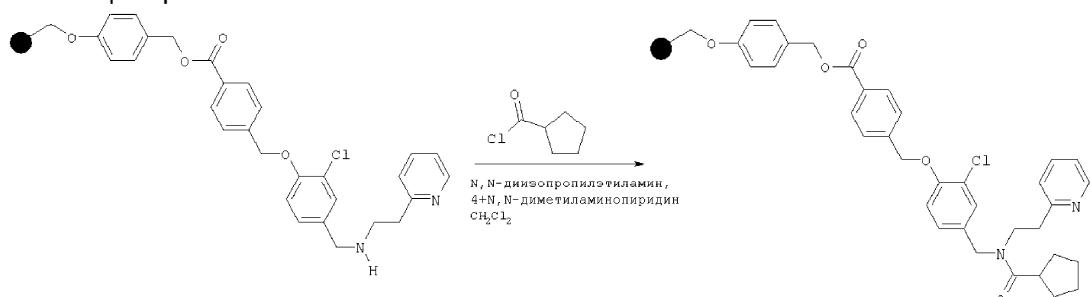
Трехгорлую 3-литровую круглодонную колбу загружают 3-хлор-4-гидроксибензальдегидом (21,9 г, 140 ммоль) и ДМФ (1,5 л). Реакционную колбу снабжают подвесной мешалкой и помещают на баню со смесью лед-вода. Спустя приблизительно 15 минут, аккуратно добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 6,48 г, 180 ммоль). Спустя приблизительно 30 минут, баню со смесью лед-вода удаляют и реакционной смеси дают возможность перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 1 часа. По окончании этого времени, в реакционную смесь добавляют MicroKANS [1274, 25,5 микромолей/microKAN, 32,5 ммоль] и иодид калия (1,0 г). Реакционную колбу погружают в масляную баню, которую нагревают до 60°C. Спустя 14 часов, реакционную колбу удаляют из масляной бани и дают возможность охладиться до температуры окружающей среды. Удаляют растворитель из реакционной смеси. В реакционную колбу добавляют ДМФ (1,2 л). Колбе позволяют перемешиваться в течение приблизительно 15 минут и растворитель отводят. В реакционную колбу добавляют смесь ДМФ:вода (1:1, 1,2 л). Колбе дают возможность перемешиваться в течение приблизительно 15 минут и растворитель отводят. Этую последовательность операции повторяют, по крайней мере, три раза или до тех пор, пока дренажный сток от промывки не станет прозрачным, реакционную колбу промывают неоднократно в следующей последовательности: ТГФ (2×4 л), дихлорметан (1×4 л), затем метанол (1×4 л), дихлорметан (1×4 л), затем метанол (1×4 л), дихлорметан (1×4 л), затем метанол (1×4 л), дихлорметан (1×4 л) и простой эфир (1×4 л). После окончания промывки, MicroKANS сушат, продувая током азота колбу при периодическом перемешивании. После достаточной сушки, microKANs сортируют для следующей реакции.

- 40 3. Восстановительное аминирование:



Трехгорлую 2-литровую круглодонную колбу загружают microKANs [784, 25,5 микромоль/microKAN, 20,0 ммоль], trimetilortoформиатом (850 мл) и 2-(2-аминоэтил)пиридином (20,79 г, 170 ммоль). Реакционную колбу снабжают подвесной мешалкой. Спустя 2 часа добавляют цианоборгидрид натрия (21,37 г, 340 ммоль). Спустя приблизительно 10 минут добавляют уксусную кислоту (17,0 мл, 297 ммоль). После перемешивания в течение дополнительного часа реакционную колбу дренируют. В колбу добавляют метанол (800 мл). После перемешивания в течение приблизительно 10 минут колбу дренируют, реакционную колбу промывают неоднократно в следующей последовательности: ДМФ (3×4 л), дихлорметан (1×4 л), затем метанол (1×4 л), дихлорметан (1×4 л), затем метанол (1×4 л), дихлорметан (1×4 л) и простой эфир (1×4 л). После окончания промывки microKANs сушат, продувая колбу током азота при периодическом перемешивании. После достаточной сушки microKANs сортируют для последующей реакции.

4. Ацилирование:



Трехгорлую 2-литровую круглодонную колбу загружают microKANs [784, 15 мг смолы (1,7 ммоль/г загрузка) на MicroKAN, 25,5 микромоль/microKAN, 20,0 ммоль] и дихлорметаном (800 мл). Реакционную колбу снабжают подвесной мешалкой. Добавляют N,N-дизопропилэтиламин (20,9 мл, 120 ммоль) и 4-N,N-диметиламинопиридин (195 мг, 1,6 ммоль). Спустя приблизительно 15 минут, добавляют цикlopентанкарбонилхлорид (10,6 г, 80,0 ммоль). Реакционной смеси дают возможность перемешиваться в течение 61 часа, 40 реакционную колбу дренируют. В реакционную колбу добавляют дихлорметан (800 мл). После перемешивания в течение приблизительно 10 минут колбу дренируют. Этую операцию повторяют. MicroKANs из всех реакций ацилирования объединяют по случайной схеме в две отдельные большие колбы и неоднократно промывают в следующей последовательности: дихлорметан (1×4 л), ТГФ (2×4 л), дихлорметан (1×4 л), затем метанол (1×4 л), дихлорметан (1×4 л), затем метанол (1×4 л), дихлорметан (1×4 л) и простой эфир (1×4 л).

5. Отщепление:

MicroKAN распределяют в индивидуальные лунки IRORI AccuCleave 96-луночной станции отщепления. Лунку нагружают дихлорметаном (600 мл) и затем смесью ТФК (TFA): дихлорметан (1:1, 600 мл). После взбалтывания в течение приблизительно сорока минут, реакционную лунку дренируют в 2-мл микропробирку в 96-луночном формате. Реакционную лунку снова нагружают дихлорметаном (600 мл). После ручного взбалтывания лунку тоже дренируют в 2-мл микропробирку в 96-луночном формате. Коктейль отщепления удаляют в

вакууме, используя Savant Speedvac. Концентрированные продукты с маточных планшетов отщепления восстанавливают ТГФ и переносят в два дочерних планшета, используя Packard жидкостной дозатор для многократного отбора микропроб. Дочерние планшеты концентрируют в вакууме, используя GenieVac.

5 Аналитический: MC: m/z 493 (M)⁺.

Способы, описанные выше, используют для получения следующих соединений изобретения.

5-[2-(4-(2-Хинолинилметокси)феноксиметил)бензил]тетразол (т.пл. 108-111°C)

Рассчит.: С, 59,87; Н, 5,96; N, 13,96

10 Найдено: С, 59,67, 60,01; Н, 5,62, 5,63; N, 13,73, 13,77

5-[4-Метокси-3-(3-(2-хинолинилметокси)феноксиметил)фенил]-тетразол (т.пл. 184-87°C)

Рассчит.: С, 67,63; Н, 4,88; N, 15,78

Найдено: С, 67,18; Н, 5,13; N, 15,40

15 5-[3-(4-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил)фенил]тетразол (т.пл. 176-177°C)

Рассчит.: С, 69,63; Н, 4,75; N, 16,92

Найдено: С, 69,58, 69,64; Н, 5,00, 4,98; N, 16,66, 16,63

20 5-[3-Метокси-4-(4-(2-хинолинилметилокси)бензилокси)фенил]-тетразол (т.пл. 195-97°C)

Рассчит.: С, 67,63; Н, 4,88; N, 15,77

Найдено: С, 67,27; Н, 4,89; N, 15,41

25 5-[4-(3-(2-хинолинилметилокси)феноксиметил)-3-метоксифенил]-тетразол (т.пл. 189-91°C)

Рассчит.: С, 66,95; Н, 4,95; N, 15,61

Найдено: С, 66,48; Н, 5/14; N, 14,93

30 5-[3-(4-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил)бензил]тетразол (т.пл. 139-44°C)

Рассчит.: С, 70,53; Н, 5,03; N, 16,45

Найдено: С, 70,33, 70,54; Н, 5,25, 5,36; N, 16,38, 16,41

5-[4-(4-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил)бензил]тетразол (т.пл. 167-71°C)

Рассчит.: С, 67,33; Н, 5,31; N, 15,70

Найдено: С, 67,54, 67,67; Н, 5,33, 5,33; N, 15,48, 15,52

35 5-[4-Метокси-3-(4-(2-хинолинилметилокси)фенилметилокси)-фенил]тетразол (т.пл. 210-13°C)

Рассчит.: С, 68,33; Н, 4,82; N, 4,90

Найдено: С, 68,32; Н, 4,90; N, 14,79

40 4-[3-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил]феноксикусная кислота (т.пл. 164°C (разл.))

Рассчит.: С, 69,27; Н, 5,35; N, 3,23

Найдено: С, 69,53, 69,65; Н, 5,11, 5,05; N, 3,21, 3,12

5-[2-(4-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил)феноксиметил]-тетразол (т.пл. 183-85°C)

45 Рассчит.: С, 65,63; Н, 5,08; N, 15,31

Найдено: С, 65,77, 65,52; Н, 4,99, 5,03; N, 14,92, 15,03

4-[4-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил]феноксикусная кислота (176°C (разл.))

Рассчит.: С, 71,50; Н, 5,16; N, 3,34

Найдено: С, 71,10, 71,17; Н, 5,27, 5,33; N, 3,37, 3,34

50 4-[3-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил]фенилкусная кислота (т.пл. 158-60°C)

Рассчит.: С, 75,17; Н, 5,30; N, 3,51

Найдено: С, 74,89; Н, 5,36; N, 3,37

2-[3-(3-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил)фенокси]-пентановая кислота (т.пл. 133-35°C)

55 Рассчит.: С, 73,51; Н, 5,95; N, 3,06

Найдено: С, 73,35, 73,60; Н, 5,95, 5,98; N, 3,08, 3,05

2-[3-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил]феноксикусная кислота (т.пл. 169-172°C)

Рассчит.: С, 72,28; Н, 5,10; N, 3,37

- Найдено: С, 69,34, 69,69; Н, 5,10, 5,13; N, 3,00, 3,08
 Рассчит.: С, 69,27; Н, 5,35; N, 3,23 (в виде гидрата)
 2-[4-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил]коричная кислота (т.пл. 175-178°C)
- 5 Рассчит.: С, 75,90; Н, 5,14; N, 3,40
 Найдено: С, 73,92; Н, 5,20; N, 3,01
 Рассчит.: С, 74,27; Н, 5,27; N, 3,33 (в виде гидрата)
 6-Ацетил-2-пропил-3-[3-(2-хинолинилметилокси)бензилокси]-феноксиуксусная кислота
 (т.пл. 153-58°C)
 Рассчит.: С, 72,13; Н, 5,85; N, 2,90
- 10 Найдено: С, 71,68, 72,08; Н, 5,88, 5,83; N, 2,65, 2,70
 2-[2-(4-(7-Хлорхинолин-2-илметилокси)феноксиметил)фенокси]-пропионовая кислота
 (т.пл. 169-173°C)
 Рассчит.: С, 67,32; Н, 4,78; N, 3,02; Cl, 7,64
 Найдено: С, 65,18; Н, 4,90; N, 2,84; Cl, 8,33
- 15 Рассчит.: С, 65,41; Н, 4,96; N, 2,93; Cl, 7,42 (в виде гидрата)
 2-[4-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил]фенилуксусная кислота (т.пл. 181-83°C)
 Рассчит.: С, 75,17; Н, 5,30; N, 3,51
 Найдено: С, 75,12, 74,96; Н, 5,50, 5,49; N, 3,16, 3,16
- 20 3-[3-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил]феноксиуксусная кислота (т.пл. 146-51°C)
 Рассчит.: С, 72,28; Н, 5,10; N, 3,37
 Найдено: С, 71,82, 71,80; Н, 5,24, 5,23; N, 2,98, 3,00
 Рассчит.: С, 71,50; Н, 5,16; N, 3,34 (в виде гидрата)
 2-[4-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил]феноксиуксусная кислота (т.пл. 153-57°C)
- 25 Рассчит.: С, 72,28; Н, 5,10; N, 3,37
 Найдено: С, 72,30, 71,72; Н, 5,39, 5,30; N, 2,94, 2,89
 5-[2-(4-(7-Хлорхинолин-2-илметилокси)феноксиметил)бензил]тетразол (т.пл. 159-63°C)
 Рассчит.: С, 65,57; Н, 4,40; N, 15,29
 Найдено: С, 64,16; Н, 4,72; N, 14,98
- 30 Рассчит.: С, 64,30; Н, 4,53; N, 14,99 (в виде гидрата)
 2-Карбометокси-5-[3-(2-хинолинилметилокси)феноксиметил]-феноксиуксусная кислота
 (т.пл. 187-89°C)
 Рассчит.: С, 68,49; Н, 4,90; N, 2,95
 Найдено: С, 66,71; Н, 4,96; N, 2,70
- 35 Рассчит.: С, 66,59; Н, 5,07; N, 2,87 (в виде гидрата)
 2-[3-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил]-6-метилфенокси-уксусная кислота (т.пл.
 149-53°C)
 Рассчит.: С, 72,71; Н, 5,40; N, 3,26
 Найдено: С, 71,23; Н, 5,46; N, 3,08
- 40 Рассчит.: С, 71,22; Н, 5,51; N, 3,19 (в виде гидрата)
 2-[3-(3-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил)фенокси]-глутаровая кислота (т.пл. 129-
 30°C)
 Рассчит.: С, 69,00; Н, 5,17; N, 2,87
 Найдено: С, 58,19; Н, 4,93; N, 2,23
- 45 Рассчит.: С, 58,23; Н, 5,17; N, 2,43 (в виде гидрата)
 2-[3-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил]бензилмалоновая кислота (т.пл. 164-65°C)
 Рассчит.: С, 70,89; Н, 4,08; N, 3,06
 Найдено: С, 70,51, 70,61; Н, 5,03, 5,24; N, 3,03, 2,90
- 50 2-[2-(3-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил)фенокси]-пентановая кислота (т.пл. 118-
 20°C)
 Рассчит.: С, 73,51; Н, 5,95; N, 3,06
 Найдено: С, 73,26; Н, 6,07; N, 2,79
 2-[4-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил]-6-метилфенокси-уксусная кислота (т.пл.

151-53°C)

Рассчит.: С, 72,71; Н, 5,40; N, 3,26

Найдено: С, 71,41; Н, 5,58; N, 3,03

Рассчит.: С, 71,22; Н, 5,51; N, 3,19 (в виде гидрата)

5 2-[2-(4-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил)фенокси]-пентановая кислота (т.пл. 85-92°C)

Рассчит.: С, 73,51; Н, 5,95; N, 3,06

Найдено: С, 71,73, 71,79; Н, 5,96, 5,91; N, 3,06, 2,83

Рассчит.: С, 72,09; Н, 6,05; N, 3,00 (в виде гидрата)

10 2-Карбометокси-5-[4-(2-хинолинилметилокси)феноксиметил]-феноксиуксусная кислота (т.пл. 149-51°C)

Рассчит.: С, 68,49; Н, 4,90; N, 2,95

Найдено: С, 68,00, 68,08; Н, 4,98, 5,04; N, 2,90, 2,90

15 2-[2-(4-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметилфенокси]-пропионовая кислота (т.пл. 161-64°C)

Рассчит.: С, 72,71; Н, 5,40; N, 3,26

Найдено: С, 70,96, 71,10; Н, 5,51, 5,58; N, 3,08, 3,10

Рассчит.: С, 71,22; Н, 5,52; N, 3,19 (в виде гидрата)

20 2-[2-(3-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил)фенокси]-глутаровая кислота (т.пл. 83°C разл.)

Рассчит.: С, 68,98; Н, 5,17; N, 2,87

Найдено: С, 64,10, 63,75; Н, 4,89, 4,92; N, 2,64, 2,69

Рассчит.: С, 63,74; Н, 5,63; N, 2,65 (в виде гидрата)

25 2-(3-[2-Хинолинилметилокси]бензилокси)феноксиуксусная кислота (т.пл. 153-55°C)

Рассчит.: С, 72,28; Н, 5,10; N, 3,37

Найдено: С, 71,75; Н, 5,14; N, 3,38

Рассчит.: С, 71,50; Н, 5,16; N, 3,34 (в виде гидрата)

30 2-(2-[4-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил]-4-хлорфенокси) пропионовая кислота (т.пл. 196-99°C)

Рассчит.: С, 67,32; Н, 4,78; N, 3,02

Найдено: С, 67,40, 67,43; Н, 4,89, 4,94; N, 3,01, 3,13

2-2-[3-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил]-4-хлорфенокси) пропионовая кислота (т.пл. 169-71°C)

35 Рассчит.: С, 67,32; Н, 4,78; N, 3,02

Найдено: С, 65,47; Н, 5,31; N, 2,78

Рассчит.: С, 65,41; Н, 4,96; N, 2,93 (в виде гидрата)

2-2-[3-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил]-4-хлорфенокси) пентановая кислота (т.пл. 144-45°C)

40 Рассчит.: С, 68,36; Н, 5,33; N, 2,85

Найдено: С, 67,74, 67,86; Н, 5,39, 5,47; N, 2,91, 2,84

Рассчит.: С, 67,74; Н, 5,38; N, 2,82 (в виде гидрата)

2-2-[4-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил]-4-хлорфенокси) пентановая кислота (т.пл. 155-56°C)

45 Рассчит.: С, 68,36; Н, 5,33; N, 2,85

Найдено: С, 65,96; Н, 5,59; N, 2,66

Рассчит.: С, 65,95; Н, 5,53; N, 2,75 (в виде гидрата)

2-2-[4-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил]-4-хлорфенокси) пентановая кислота (т.пл. 155-56°C)

50 Рассчит.: С, 68,36; Н, 5,33; N, 2,85

Найдено: С, 66,15; Н, 5,58; N, 2,68

Рассчит.: С, 65,95; Н, 5,53; N, 2,75 (в виде гидрата)

2-2-[4-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил]-6-хлорфенокси) пентановая кислота

(т.пл. 161-62°C)

Рассчит.: С, 68,36; Н, 5,33; N, 2,85

Найдено: С, 68,15; Н, 5,36; N, 2,72

2-(2-[3-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил]-6-хлорфенокси)пентановая кислота (т.пл.

5 169-70°C)

Рассчит.: С, 68,36; Н, 5,33; N, 2,85

Найдено: С, 68,10; Н, 5,39; N, 2,72

2-(2-[3-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил]-6-хлорфенокси)-4-метилпентановая кислота (т.пл. 164-66°C)

10 Рассчит.: С, 68,84; Н, 5,58; N, 2,77

Найдено: С, 68,84; Н, 5,70; N, 2,69

2-(2-[4-(2-Хинолинилметилокси)феноксиметил]-6-хлорфенокси)-4-метилпентановая кислота (т.пл. 167-69°C)

15 Рассчит.: С, 68,84; Н, 5,58; N, 2,77

Найдено: С, 68,78; Н, 5,67; N, 2,68

5-[3-(3-(2-Хинолинилметилокси)бензилокси)-4-метоксифенил]-тетразол (т.пл. 204-07°C)

Рассчит.: С, 67,63; Н, 4,88; N, 15,78

Найдено: С, 67,11; Н, 5,15; N, 15,86

20 N-[3-Метокси-4-(3-(2-хинолинилметилокси)бензилокси)бензоил]-бензолсульфонамид гидрохлорид (т.пл. разл.88°C)

Рассчит.: С, 62,99; Н, 4,60; N, 4,74

Найдено: С, 63,88; Н, 5,13; N, 4,80

5-Карбокси-2-(3-(2-Хинолинилметилокси)фенокси-уксусная кислота (т.пл. 226-28°C)

25 Рассчит.: С, 61,90; Н, 5,18; N, 2,77

Найдено: С, 61,62; Н, 5,11; N, 2,67

5-[3-Метокси-4-(3-(2-хинолинилметилокси)бензилокси)фенил]-тетразол (т.пл. 204-05°C)

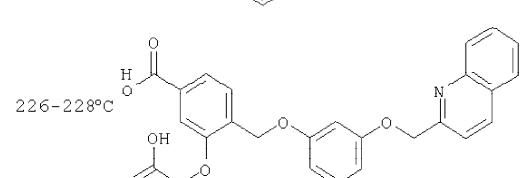
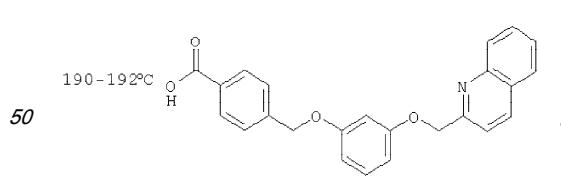
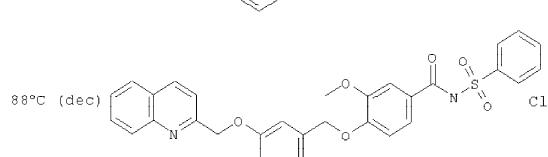
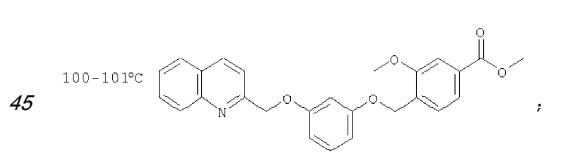
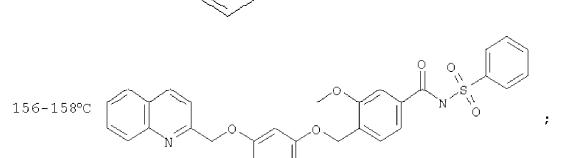
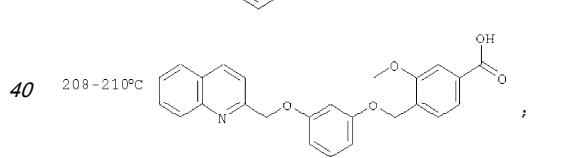
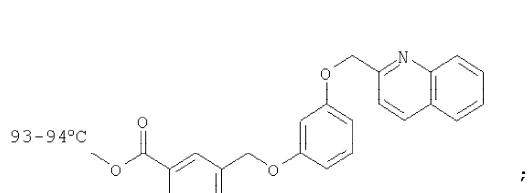
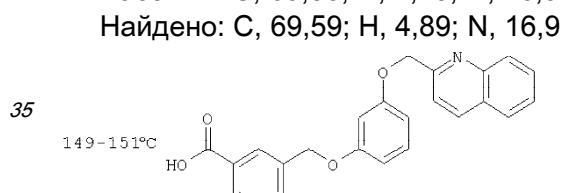
Рассчит.: С, 67,67; Н, 5,14; N, 15,87

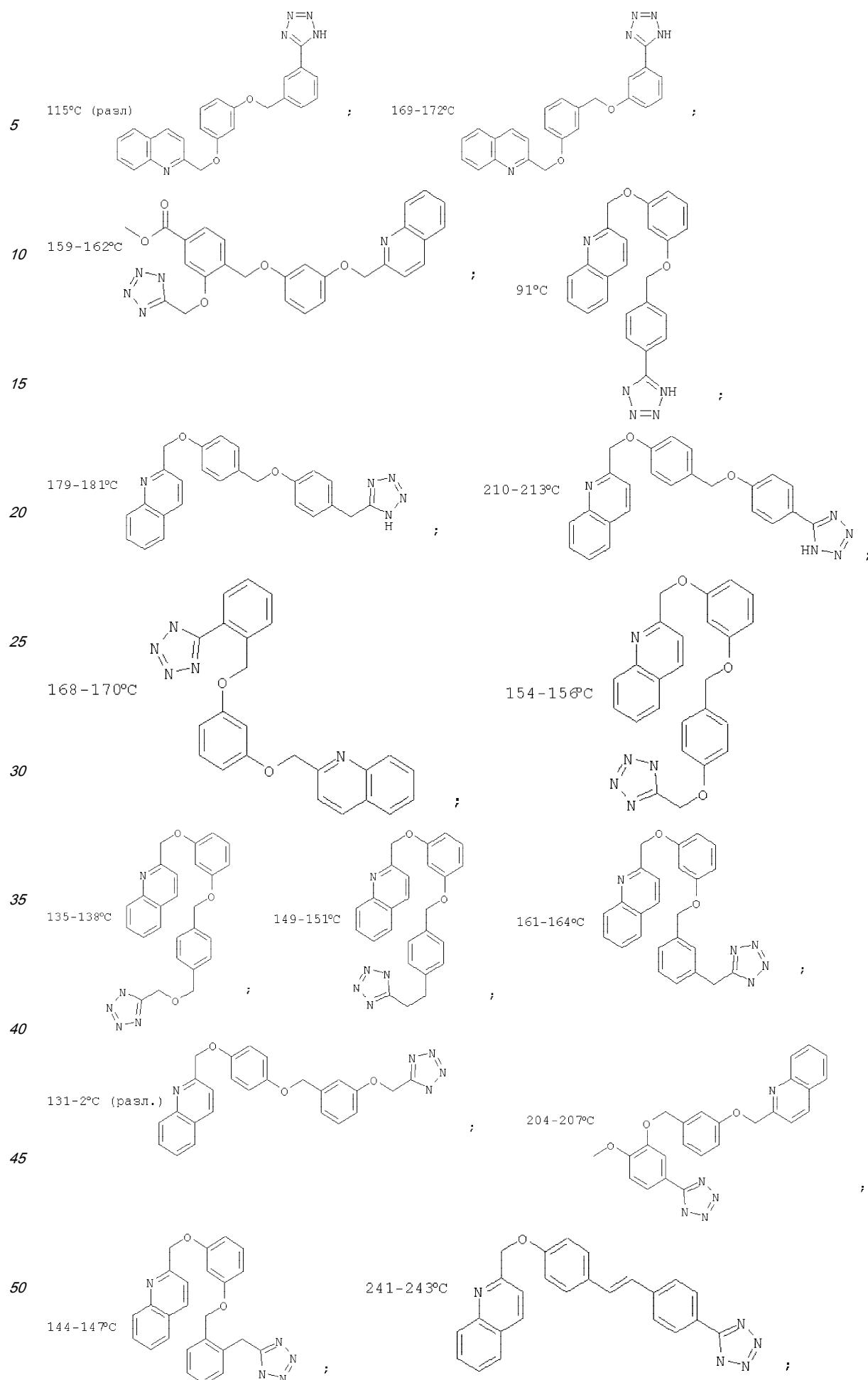
Найдено: С, 67,63; Н, 4,88; N, 15,78

30 5-(4-(3-(2-Хинолинилметилокси)бензилокси)фенил)тетразол (т.пл. 233-36°C)

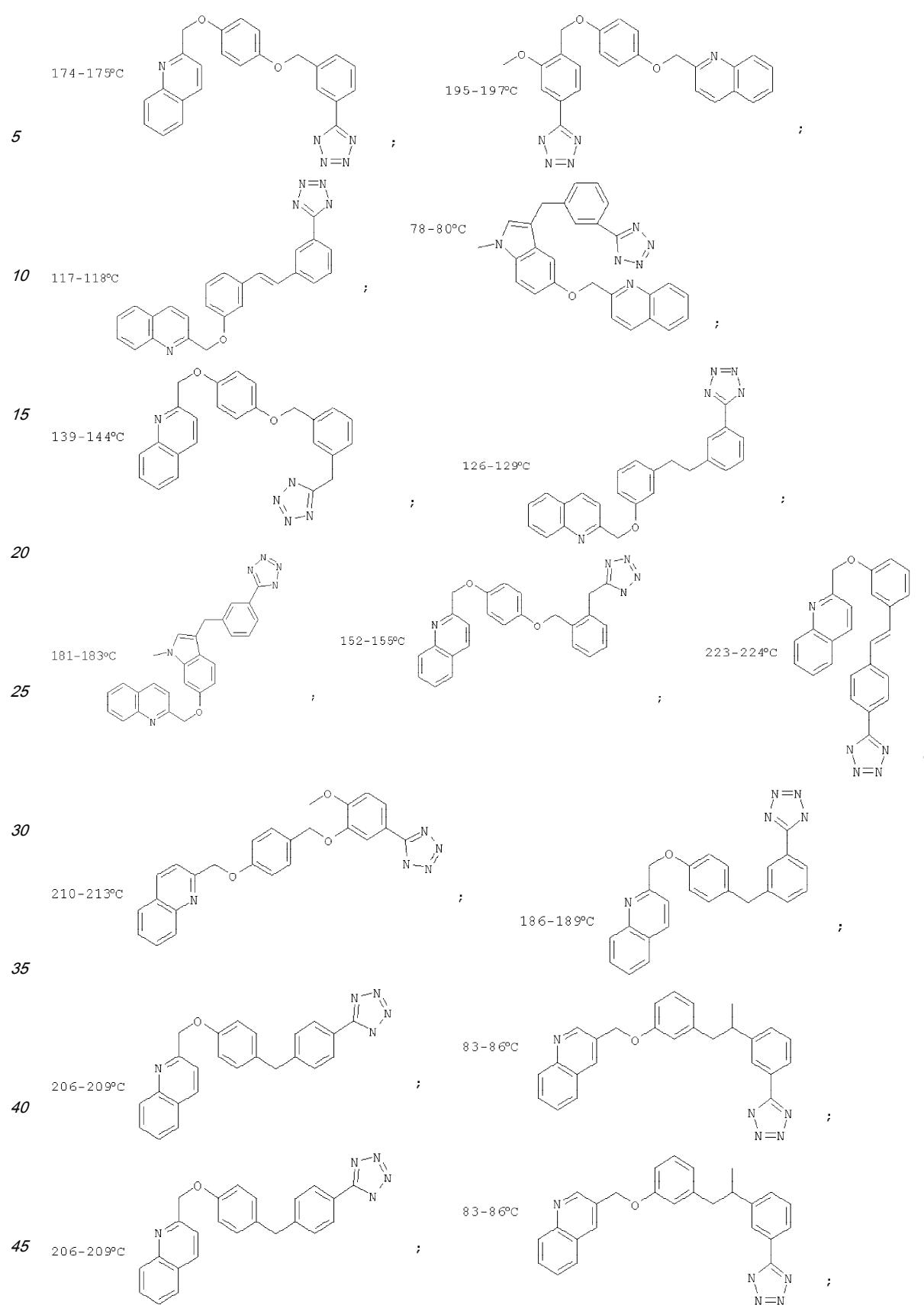
Рассчит.: С, 69,58; Н, 4,73; N, 16,91

Найдено: С, 69,59; Н, 4,89; N, 16,91

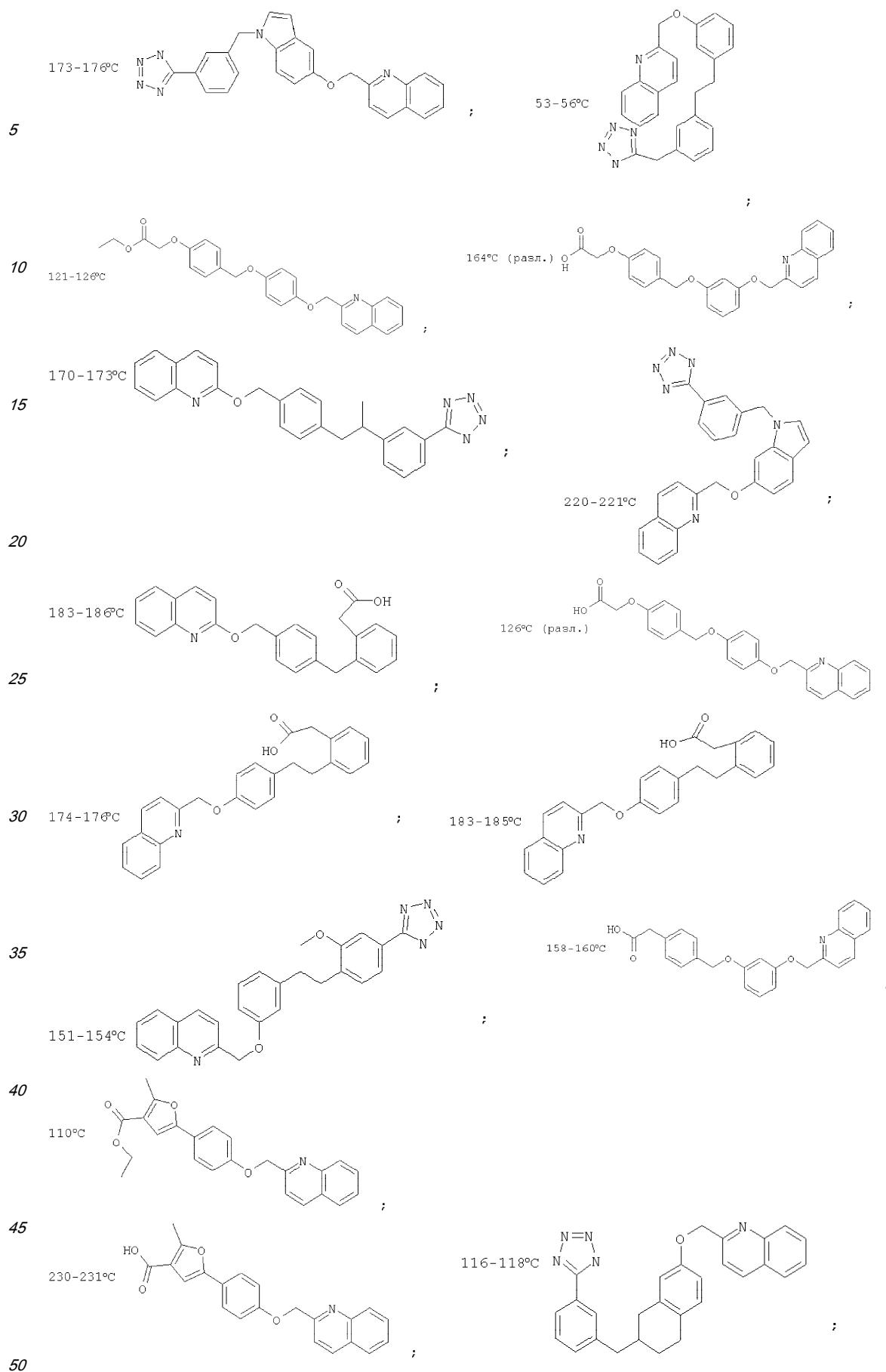


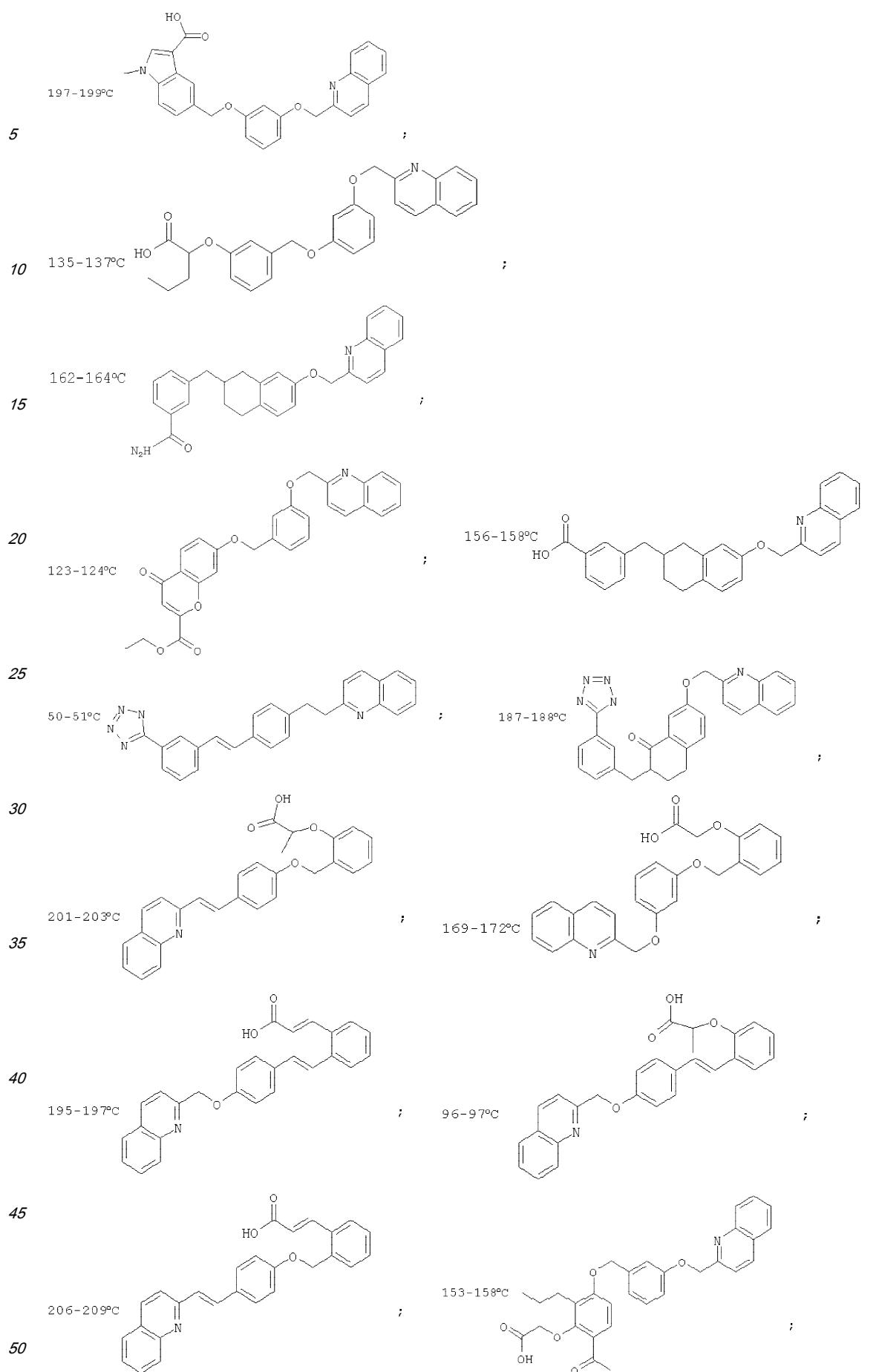


RU 2278 860 C2

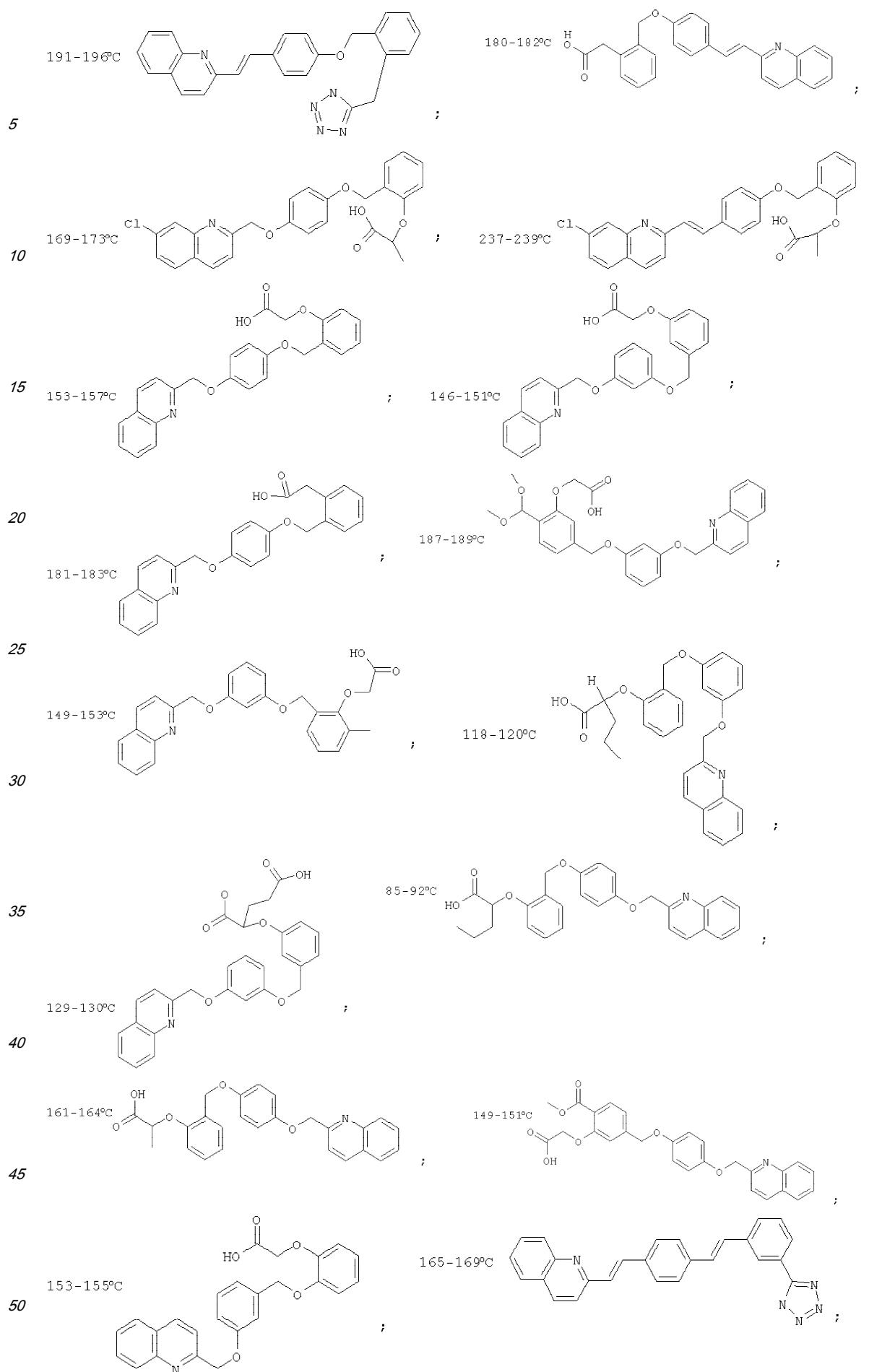


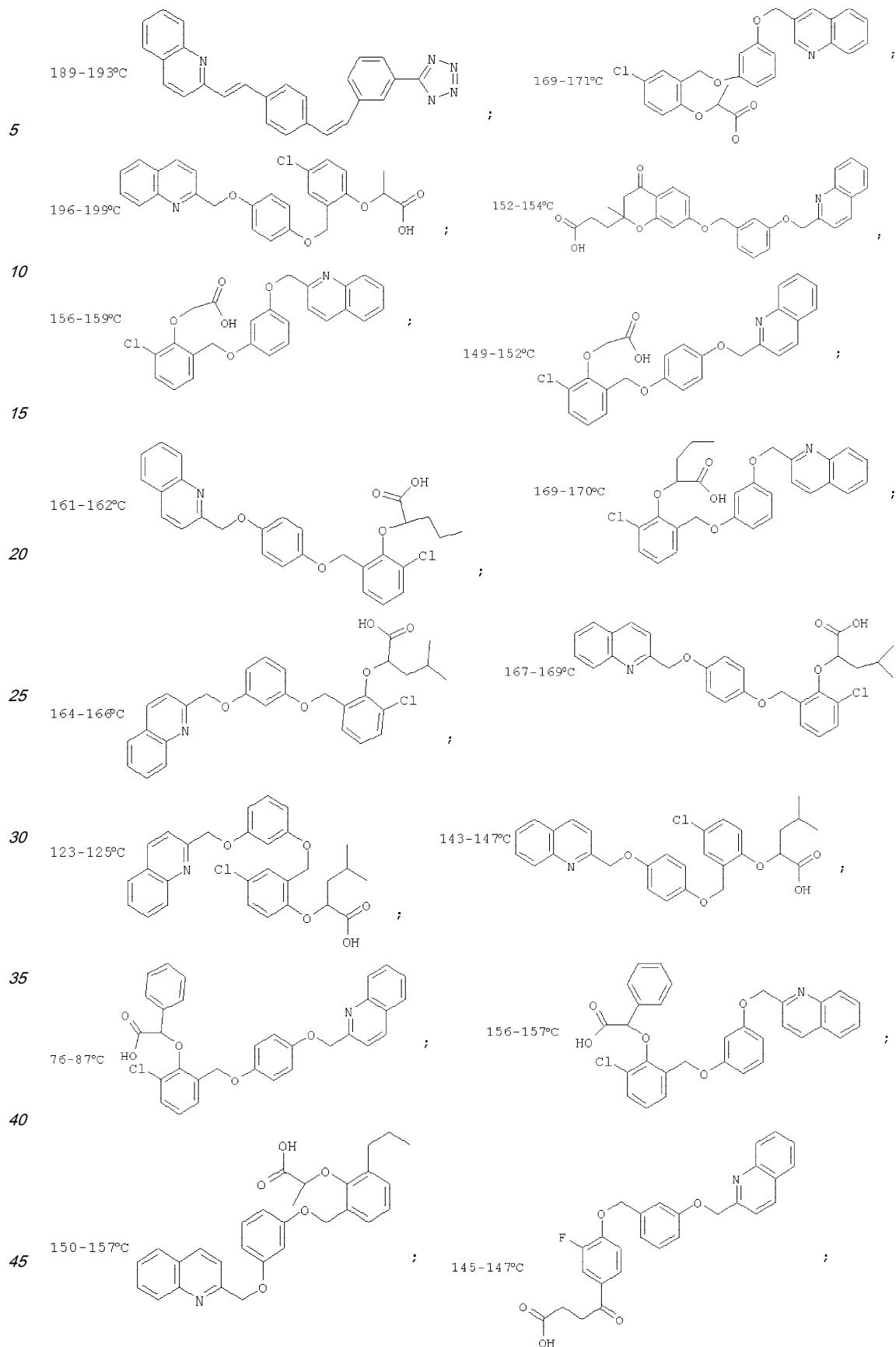
RU 2278860 C2



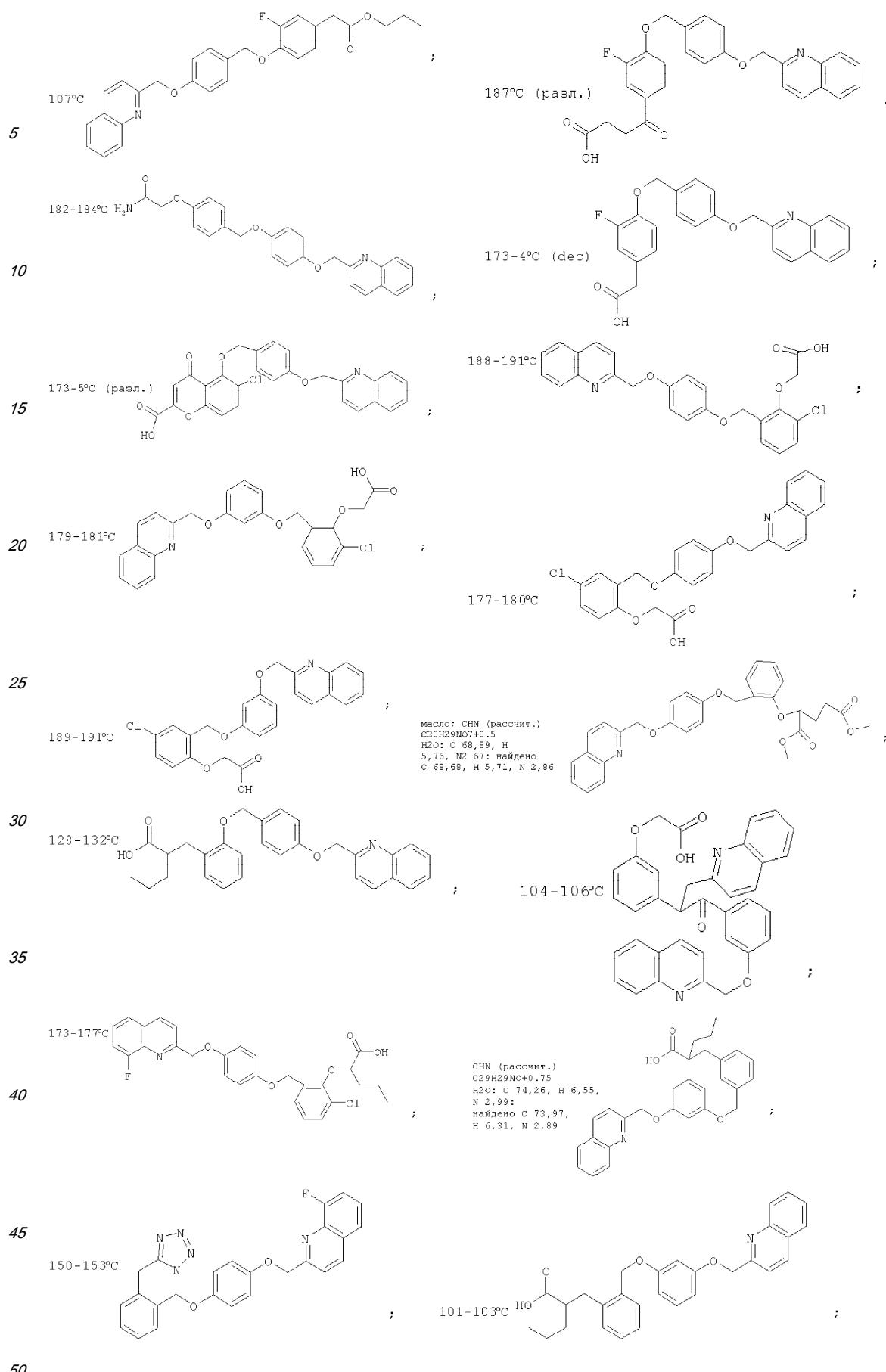


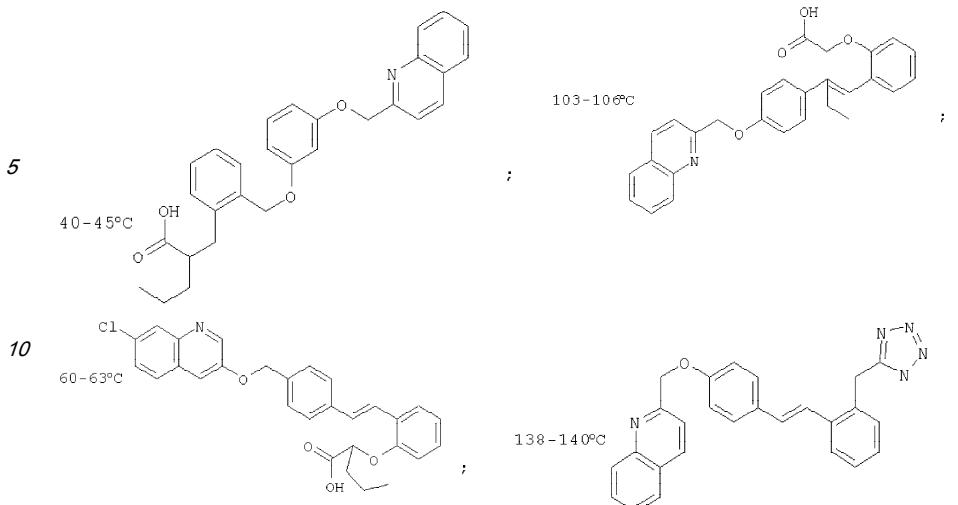
RU 2278860 C2





RU 2278860 C2





15 Используя комбинацию вышеупомянутых примеров, можно получить различные соединения в пределах объема данного изобретения.

Предлагаемые соединения демонстрируют заметные фармакологические активности в соответствии с тестами, описанными в литературе, и результаты этих испытаний, как полагают, находятся в соответствии с фармакологической активностью у людей и других животных. Результаты нижеследующих фармакологических испытаний представляют собой типичные характеристики соединений по данному изобретению.

20 Соединения по данному изобретению имеют сильную активность в качестве лигандов рецепторов ППАР и обладают антидиабетической, антилипидемической, антигипертензивной и антиартериосклеротической активностью и, как ожидается, являются эффективными для лечения диабета, ожирения и других родственных заболеваний.

25 Проба на связывание чППАР α .

Активность соединений по изобретению как модуляторов ППАР α может быть исследована в нескольких подходящих *in vitro* и *in vivo* предклинических биологических испытаниях, например эталонное тестирование с известным модулятором ППАР α , 30 например, [3 H]-GW2331(2-(4-[2-(3-[2,4-дифторфенил]-1-гептил-уреидо)этил]фенокси)-2-метилмасляной кислотой). (S.Kliewer, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94 (1997).

Лиганд-связывающий домен рецептора, активированного пролифератором пероксисом человека (чППАР α -ЛСД, hPPAR α -LBD):

35 Анализ связывания для ППАР α может быть осуществлен по следующей методике: кДНК, кодирующие предполагаемый лиганд-связывающий домен ППАР α человека (аминокислоты 167-468) (Sher.T., Yi, H.-F., McBride, O.W. & Gonzalez, F.J. (1993) Biochemistry 32, 5598-5604), амплифицируют с помощью ПЦР (PCR) (полимеразной цепной реакции) и встраивают в рамку в BamHI сайт pGEX-2T плазмиды (Pharmacia). Растворимую фракцию 40 сплитых белков GST-чППАР α или глутатион S-трансферазы (GST), одной, сверхэкспрессируют в *E. coli* BL21(DE3)pLysS клетках и очищают от экстрактов бактерий, как описано в (S.Kliewer, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94 (1997), 4318-4323).

Гель-фильтрационные пробы: 30 мл 90 нМ GST-hPPAR α -LBD смешивают с 20 мл 50 нМ 3 H-GW2331 с или без 5 мл 10 мМ испытуемых соединений в связующем буфере, 45 содержащем 10 мМ Трис, 50 мМ KCl, 0,05% Твин 20 и 10 мМ ДТТ (DTT). Реакционные смеси инкубируют в 96-луночных планшетах в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем 50 мл реакционных смесей наносят на 96-луночный гель-фильтрационный блок (следуя инструкциям получения) (EdgeBioSystems). Блок, помещенный поверх чистого 96-луночного планшета, центрифугируют при 1500 об/мин в течение 2 минут. Блок удаляют. 50 В каждую лунку 96-луночного планшета добавляют 100 мл сцинтилляционной жидкости. После уравновешивания на протяжении ночи планшет считывают счетчиком микробета частиц (Wallac.).

Анализ на сродство к связыванию в гомогенной сцинтилляционной среде. Для Scarchard

анализа, SPA гранулы, нагруженные глутатионом, (1,5 мг/мл) (Amersham) смешивают с GST-hPPAR α -LBD (10 мг/мл) в связывающем буфере. Полученную суспензию инкубируют при комнатной температуре при перемешивании в течение 15 минут. Затем 20 мл суспензии добавляют в 30 мл связующего буфера, содержащего различное количество ^3H -GW2331 (10-500 нМ). Неспецифическое связывание определяют в присутствии 100 мМ GW2331. Для анализа конкурентного связывания, 20 мл суспензии затем добавляют в 30 мл связующего буфера, содержащего 75 нМ ^3H -GW2331 и 0,03-20 мМ испытываемых соединений. Для контрольных опытов, нагруженные глутатионом SPA гранулы (1,5 мг/мл) покрывают GST белками (10 мг/мл). 20 мл суспензии смешивают с 30 мл 75 нМ ^3H -GW2331 с или без 10 мМ GW2331. Вышеупомянутые эксперименты, все, выполняют в 96-луночных планшетах. Загерметизированным планшетам с реакционными смесями дают возможность уравновеситься в течение 2 часов, и считывают счетчиком микробета частиц (Wallac).

Анализ на связывание чППАР γ

Активность соединений по изобретению как модуляторов ППАР γ может быть исследована в нескольких подходящих *in vitro* и *in vivo* предклинических биологических испытаниях, например эталонное тестирование с известным модулятором ППАР γ , например, [^3H]-BRL 49853 (Lehman L.J. et al, *J. Biol. Chem.* 270, 12953-12956; Lehman L.J. et al, *J. Biol. Chem.* 272, 3406-3410 (1997), and Nichols, J. S.; et al *Analytical Biochemistry* 257, 112-119 (1998)).

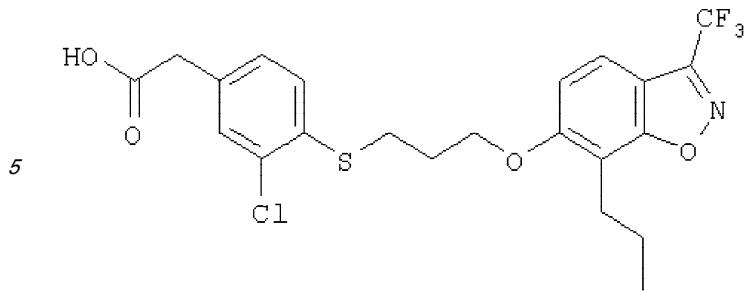
Лиганд-связывающий домен рецептора, активированного пролифератором пероксисом человека (чППАР γ -ЛСД, hPPAR γ -LBD)

Тест связывания для ППАР γ может быть осуществлен по следующей методике: кДНК, кодирующие предполагаемый лиганд-связывающий домен человеческого ППАР γ (PPAR γ) (аминокислоты 176-477) (Green, M.E. et al. *Gene expression* 281-299 (1995)), амплифицируют с помощью ПЦР (полимеразной цепной реакции) и встраивают в рамку в BamHI сайт pGEX-2T плазиды (Pharmacia). Растворимую фракцию слитых белков GST-hPPAR γ или глутатион S-трансферазы (GST), одной, сверхэкспрессируют в *E. coli* BL21(DE3)pLysS клетках и очищают от экстрактов бактерий.

Проба на связывание: Слитые белки GST-PPAR γ -LBD в ЗФР (PBS) (5 мг/100 мл/лунка) инкубируют в 96-луночных планшетах, покрытых глутатионом, в течение 4 часов. Затем несвязанные белки удаляют и планшеты промывают два раза буфером для промывки (10 мМ Трис, 50 мМ KCl и 0,05% Твин-20). Затем добавляют 100 мл реакционных смесей, содержащих 60 нМ ^3H -BRL-49853 и 10 мМ испытываемых соединений (10 мл 0,1 мМ соединений из каждой лунки планшетов) в связующем буфере (10 мМ Трис, 50 мМ KCl и 10 мМ ДТТ) и инкубируют при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Реакционные смеси удаляют и планшеты промывают два раза буфером для промывки. В каждую лунку добавляют 100 мл сцинтилляционной жидкости и планшеты считывают на β -счетчике.

Проба на связывание чППАР δ (hPPAR δ)

Активность соединений по изобретению как модуляторов ППАР δ может быть исследована в нескольких подходящих *in vitro* и *in vivo* предклинических биологических испытаниях (смотри ссылки WO 97/28149; Brown P. et al *Chemistry & Biology*, 4, 909-18, (1997)), например эталонное тестирование с известным модулятором ППАР δ , например, [$^3\text{H}_2$]GW2433 или [$^3\text{H}_2$] Соединение X



Соединение X

10 Анализ на связывание hPPAR δ включает стадии:

(а) получение множественных образцов для испытания путем инкубации отдельных аликвот рецептора hPPAR δ с испытываемым соединением в TEGM, содержащем 5-10% цитоплазматический лизат COS-1 клеток и 2,5 нМ меченого ($[^3\text{H}]$ Соединения X, 17

15 КИ/ммоль) в течение минимум 12 часов, и предпочтительно в течение приблизительно 16 часов, при 4°C, где концентрация испытываемого соединения в каждом образце для испытания различна, и получение контрольного образца путем инкубации дополнительной отдельной аликвоты рецептора hPPAR δ в тех же самых условиях, но без испытываемого соединения; затем

20 (б) удаление несвязанного лиганда путем добавления в каждый образец нагруженную декстран/желатином угольную пыль при поддержании образцов при 4°C на протяжении, по крайней мере, 10 минут; затем

25 (с) стадия, в которой каждый из испытываемых образцов и контрольный образец со стадии (б) подвергают центрифугированию при 4°C до тех пор, пока угольная пыль не будет таблетирована; затем

(д) подсчет части супернатантной фракции каждого из испытываемых образцов и контрольного образца со стадии (с) жидкостным сцинтиляционным счетчиком и анализ результатов с целью определения IC₅₀ испытываемого соединения.

30 В анализе связывания hPPAR δ , чтобы определить IC₅₀ для каждого испытываемого соединения предпочтительно готовят, по крайней мере, четыре образца для испытаний с различающимися концентрациями.

Активность соединений тестировали, определяя концентрацию IC₅₀ агониста PPAR в клеточном анализе PPAR-альфа

35 Эффективность соединений, которые связывают человеческий PPAR-альфа и действуют как агонисты, анализируется с помощью стабильно трансформированной линии клеток HEK (HEK - почка человеческого эмбриона), которая в этом случае используется как клеточная линия переносчика PPAR-альфа. Она содержит два генетических элемента: элемент переносчика люциферазы (pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo) и слитый белок PPAR-альфа (GR-GAL4-человеческий PPAR-альфа-LBD), который опосредует экспрессию элемента переносчика люциферазы в зависимости от лиганда PPAR-альфа. Стабильный и существенно экспрессированный слитый белок (GR-GAL4-человеческий PPAR-альфа-LBD) связывает в ядрах клеток клеточную линию переносчика PPAR-альфа через часть белка GAL-4 с GAL-4 ДНК-связывающими мотивами, расположенными после 5' - положения элемента переносчика люциферазы, который интегрируется в геном клеточной линии.

40 Имеется только незначительная экспрессия гена переносчика люциферазы без добавления лиганда PPAR-альфа, если в анализе используется сыворотка обедненного жирными кислотами плода теленка (cs-FCS). Лиганды PPAR-альфа связывают и активируют слитый белок PPAR-альфа и поэтому вызывают экспрессию гена переносчика люциферазы.

45 Люцифераза, которая образуется, может быть определена путем химической люминесценции через подходящий субстрат.

50 Клеточная линия переносчика PPAR-альфа была приготовлена в две стадии. Вначале элемент переносчика люциферазы был сконструирован и стабильно перенесен в HEK-клетки. Для этой цели 5 связывающих сайтов фактора GAL-4 транскрипции дрожжей

(каждый пятый CGGAGTACTGTCCCTCCGAG-3') был клонирован после 5'-положения MMTV-промотора 68 bp-минимальной длиной (Genbank Accession # V01175). Часть минимального MMTV-промотора содержит блок CCAAT и TATA-элемент для обеспечения эффективной транскрипцию посредством РНК полимеразы II. Клонирование и секвенирование

5 конструкции комбинации GAL-4-MMTV аналогично описанию Sambrook J и др., Molecular cloning, Cold Spring Harbor laboratory Press, 1989). Далее полный ген Photinus pyralis (Genbank Accession # M15077) был клонирован после 3' положения элемента GAL-4-MMTV. После секвенирования элемент переносчика люциферазы, состоящий из 5 сайтов, связывающих GAL-4, MMTV-промотора и гена люциферазы, был повторно клонирован в

10 плазмиду, которая придает резистентность в отношении зеоцина для получения плазмиды pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo. Этот вектор был трансформирован в HEK-клетки в соответствии с информацией, приведенной в Ausubel F.M. (Current protocols in molecular biology, т.1-3, John Wiley&Sons, Inc.1995). Затем зеоцинсодержащая среда (0,5 мг/мл) была использована для выбора стабильного клона клетки, который демонстрировал очень

15 низкую базальную экспрессию гена люциферазы.

На второй стадии слитый белок PPAR-альфа (GR-GAL4-человеческий PPAR-альфа-LBD) был введен в описанный стабильный клон клетки. Для этой цели в начальной стадии кДНК, кодирующая 76 N-концевых аминокислот гликокортикоидного рецептора (Genbank Accession # P04150), была связана с участком к-ДНК, кодирующими аминокислоты 1-147

20 фактора GAL-4 транскрипции дрожжей (Genbank Accession # P04386). к-ДНК лиганд-связывающего домена рецептора человеческого PPAR-альфа (аминокислоты S167-Y468, Genbank Accession # S74349) был клонирован в 3'-концевую часть этой конструкции GR-GAL4. Слитая конструкция полученная этим способом (GR-GAL4-человеческий PPAR-альфа-LBD) была повторно клонирована в плазмидную пк-ДНК3 (из инвирогена) для того,

25 чтобы активировать существенную экспрессии с помощью цитомегаловирусного промотора. Эта плазмида была линеализована с помощью рестрикции эндонуклеазы и стабильно трансформирована в ранее описанный клеточный клон, содержащий элемент переносчика люциферазы. Эта полученная линия клеток переносчика PPAR-альфа, содержащая элемент переносчика люциферазы и в значительной степени

30 экспрессирующую слитый белок PPAR-альфа (GR-GAL4-человеческий PPAR-альфа-LBD) была выделена путем селекции с помощью зеоцина (0,5 мг/мл) и G418 (0,5 мг/мл).

Проведение анализа

Активность агонистов PPAR-альфа определяли в течение трех дней следующим образом.

35 День 1 Линия клеток переносчика PPAR-альфа

культтивировали до достижения 80%-ного слияния в DMEM (# 41965-0,39, инвироген), который смешивается со следующими добавками: 10% cs-FCS (фетальная сыворотка теленка, # SH-30068.03, хиклон), 0,5 мг/мл зеоцина (# R250-01, инвироген), 0,5 мг/мл G418 (# 10131-027, инвироген), 1%-ный раствор пенициллина-стрептомицина (#15140-122, инвироген) и 2 мМ L-глутамина (# 25030-024, инвироген).

Культтивирование проводили в емкостях со стандартной клеточной культурой (# 353112, Becton Dickinson) в инкубаторе для клеточных культур при 37°C в присутствии 5% CO₂. Слитые до 80% клетки промывали один раз 15 мл PBS (# 14190-094, инвироген), обрабатывали 3 мл раствора трипсина (#2 5300-054, инвироген) при 37°C в течение 2

45 минут, отбирали 5 мл описанного DMEM и определяли количество в счетчике клеток. После разбавления до 500.000 клеток/мл, 35.000 клеток поселяли в каждую лунку 96-луночного микротитрационного планшета (# 3610, Corning Costar). Планшеты инкубировали в инкубаторе для клеточных культур при 37°C в присутствии 5% CO₂ в течение 24 часов.

День 2 Агонисты PPAR-альфа для тестирования растворяли в ДМФА в концентрации 10

50 мМ. Этот базовый раствор разбавляли в DMEM (# 41965-039, инвироген), который смешивался с 5% cs-FCS (# SH-30068.03, хиклон), 2 мМ L-глутамина (# 25030-024, инвироген) и ранее описанных антибиотиков (зеоцин, G418, пенициллин и стрептомицин). Тестируемые субстанции исследовались в 11 различных концентрациях в диапазоне от 10

мкМ до 100 пкМ. Наиболее активные соединения тестировались в диапазоне концентраций от 1 мкМ до 10 пкм или от 100 нМ до 1 пкМ.

Среду клеточной культуры переносчика PPAR-альфа, посев которой осуществляли в день 1, полностью удаляли путем отсасывания, исследуемые субстанции, разбавленные 5 средой, сразу добавляли к клеткам. Разбавление и добавлении субстанции осуществлялось роботом (Beckman FX). Конечный объем тестируемых субстанций, разбавленных средой, составляет 100 мкл на лунку 96-луночного микротитрационного планшета. Концентрация ДМФА составляла менее 0,1% об./об. для исключения 10 цитотоксичного действия растворителя. Каждый планшет нагружали стандартным агонистом PPAR-альфа, который был разбавлен подобным образом в 11 различных 15 концентрациях для демонстрации результатов анализа в каждом отдельном планшете. Исследуемые планшеты инкубировались в инкубаторе при 37°C и 5% CO₂ в течение 24 часов.

День 3 Клетки переносчика PPAR-альфа, обработанные тестируемыми субстанциями, 15 извлекали из инкубатора, среду отсасывали. Клетки лизировали путем пипетирования 50 мкл реагента Bright Glo (от фирмы Promega) в каждую лунку 96-луночного микротитрационного планшета. После инкубирования при комнатной температуре в темноте в течение 10 минут микротитрационный планшет исследовали в люминометре 20 (Trilux от фирмы Wallac). Время исследования каждой лунки микротитрационного планшета составляло 1 сек.

Данные, полученные в люминометре, переносили в файл Microsoft Excel. Диаграммы влияния доз и значений концентрации IC₅₀ агонистов PPAR-альфа определяли, используя программу XL.Fit в соответствии с описание производителя (IDBS).

Результаты активности некоторых соединений формулы 1 согласно изобретению 25 представлены в нижеследующей таблице:

Таблица 1	
Пример №	IC ₅₀ PPAR-альфа [мкМ]
7e	0,06
7ab	0,01
7z	0,03
7y	0,09

Соединения, используемые по данному изобретению, можно вводить пациенту в виде различных лекарственных форм, адаптированных к выбранному пути введения, т.е., 30 перорально или парентерально. Парентеральное введение в этом отношении включает введение следующими путями: внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутриглазной, внутрисуставной, трансэпителиально (transepithelial), включая трансдермальный, ophthalmic, подъязычный и щечный; местно, включая ophthalmic, дермальный, глазной, ректальную и назальную ингаляцию посредством инсуффляции и аэрозольного и 40 ректального системного подхода.

Активное соединение можно вводить перорально, например, с инертным разбавителем или с усваиваемым съедобным носителем, или его можно заключить в капсулы с твердой или мягкой желатиновой оболочкой, или оно может быть запрессовано в таблетки, или оно может быть смешано с пищевым продуктом непосредственно при приеме пищи. Для 45 перорального терапевтического применения, активное соединение можно смешать с наполнителем и использовать в форме глотаемых (принимаемых внутрь) таблеток, таблеток для медленного растворения в щечном кармане, пастилок, капсул, эликсиров, супензий, сиропов, облаток и т.п. Такие составы и препараты должны содержать, по крайней мере, 0,1% активного соединения. Процентное содержание составов и препаратов 50 может, конечно, варьироваться и удобно, когда составляет от 2% до около 6% массы единицы (дозированной лекарственной формы). Количество активного соединения в таких терапевтически используемых составах должно быть таким, чтобы можно было получить подходящую дозу. Предпочтительные составы или препараты по изобретению получают

так, что пероральная дозированная лекарственная форма содержит от около 50 до 300 мг активного соединения.

Таблетки, пастилки, пилюли, капсулы и т.п. могут дополнительно содержать следующие вспомогательные добавки: связующее, такое как трагакантовая камедь, аравийская 5 камедь, кукурузный крахмал или желатин; наполнители, такие как дикальцийфосфат; дезинтегратор, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и т.п.; смазку, такую как стеарат магния; и могут быть добавлены подслащающее 10 вещество, такое как сахароза, лактоза или сахарин, или ароматизатор, такой как перечная мята, масло грушанки, или отдушка вишни. В том случае когда дозированной лекарственной формой является капсула, она может содержать, помимо упомянутых выше 15 веществ, жидкий носитель. Различные другие вещества могут присутствовать в виде покрытий или для того, чтобы иным способом модифицировать физическую форму дозированной лекарственной формы. Например, таблетки, пилюли или капсулы можно покрыть шеллаком, сахаром или и тем и другим. Сироп или эликсир могут содержать 20 активное соединение, сахарозу в качестве подслащающего вещества, метил- и пропилпараabenы в качестве консерванта и краситель и ароматизатор, такие как отдушка вишни или апельсина. Конечно, любое вещество, используемое для получения любой дозированной лекарственной формы, в используемых количествах должно быть фармацевтически чистым и, в основном, нетоксичным. Кроме того, активное соединение 25 может быть включено в составы и препараты с пролонгированным действием.

Кроме того, активное соединение можно вводить парентерально или интраперитонеально. Растворы активного соединения в виде основания или фармацевтически приемлемой соли можно получить в воде, подходящим образом смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. 25 Кроме того, можно получить дисперсию в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях или в маслах. В обычных условиях хранения и использования эти препараты содержат консервант для того, чтобы предотвратить рост микроорганизмов.

Фармацевтические формы, подходящие для использования при инъекциях, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для немедленного 30 приготовления стерильных инъецируемых растворов или дисперсий. Во всех случаях, форма должна быть стерильной и должна быть жидкой в том смысле, чтобы быть способной легко вводиться с помощью шприца. Она должна быть стабильной в условиях получения и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов (бактериальное обсеменение), таких как бактерии и грибы. Носителем 35 может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), подходящие смеси их и растительные масла. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем использования покрытия, такого как лецитиновое, поддерживанием требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем использования поверхностно- 40 активных веществ. Предотвратить действие микроорганизмов можно с помощью введения в состав противобактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимерозала и т.п. Во многих случаях, желательно ввести в состав изотонические средства, например, сахара или хлорид натрия. Пролонгированная абсорбция инъецируемых составов достигается введением 45 средств, замедляющих абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные инъецируемые растворы получают включением активного соединения в требуемом количестве в соответствующий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, если требуется, с последующей фильтрационной 50 стерилизацией. Обычно, дисперсии получают включением различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный наполнитель, который представляет собой основную дисперсионную среду и содержит требуемые другие ингредиенты из тех, которые перечислены выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъецируемых растворов, предпочтительными способами получения являются сушка в

вакууме и сушка вымораживанием (лиофильная сушка), которые обеспечивают порошок активного компонента плюс любой дополнительный желаемый компонент из предварительно стерильно фильтрованного раствора, включающего указанные компоненты.

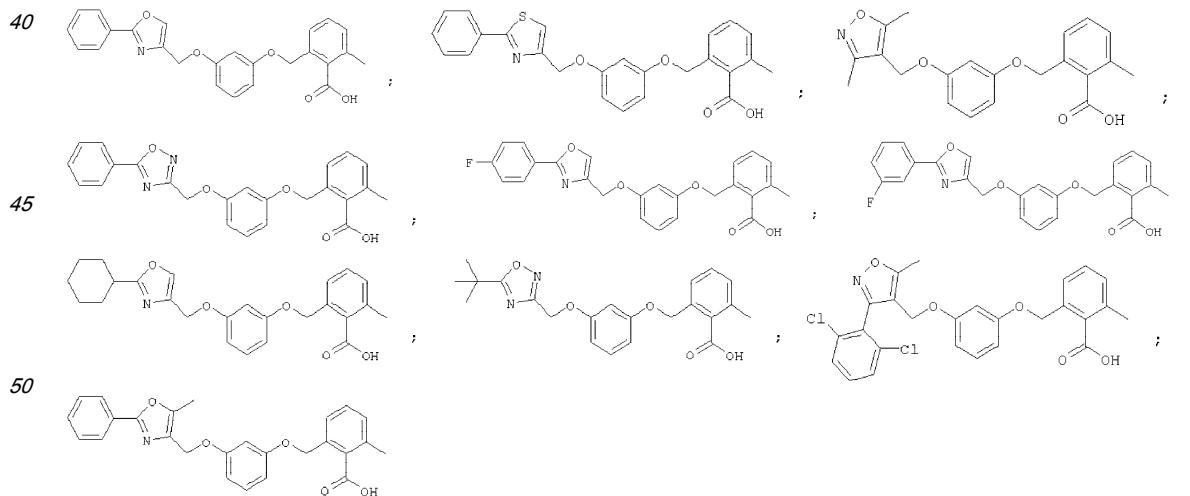
- 5 Терапевтические соединения, используемые в соответствии с данным изобретением, можно вводить пациенту, как таковые, или в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, указанными выше, состав которой определяется растворимостью и химической природой соединения, выбранным путем введения и стандартной фармацевтической практикой.
- 10 Врач определяет дозу предлагаемых терапевтических средств, которая будет наиболее подходящей для профилактики или лечения и она обычно варьируется в зависимости от формы введения и конкретного выбранного соединения, и, кроме того, она будет меняться в отношении конкретного пациента, подлежащего лечению. Врач обычно предпочитает начинать лечение небольшими дозами, путем небольших увеличений их, до тех пор, пока 15 при данных обстоятельствах не будет достигнуто оптимальное действие. Терапевтическая доза обычно составляет от 0,1 до 100 мМ/день или от около 0,1 мг до около 50 мг/кг массы тела в день, или 10 мг до около 50 мг/кг массы тела в день, или более предпочтительно 30 мг до около 50 мг/кг массы тела в день, и выше, хотя она может быть введена несколькими отдельными дозированными единицами. Для перорального 20 применения требуются более высокие дозы.

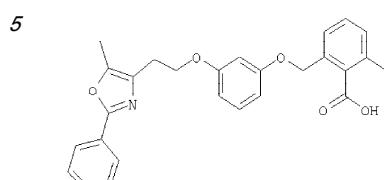
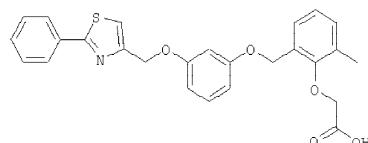
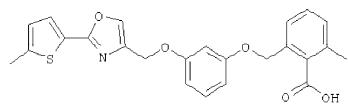
Соединения, используемые в соответствии с изобретением, можно принимать настолько часто, насколько это необходимо, чтобы получить требуемое терапевтическое действие. Некоторые пациенты могут отвечать быстро на более высокую или более низкую дозу и для них могут быть адекватными значительно более слабые поддерживающие дозы. Для 25 других пациентов может быть необходимо продолжительное лечение при норме от 1 до 4 доз в день, в соответствии с физиологическими требованиями каждого конкретного пациента. Обычно, активный продукт можно принимать перорально от 1 до 4 раз в день. Само собой разумеется, что для других пациентов будет необходимо прописывать не более, чем одну или две дозы в день.

30 Специалисту в данной области очевидно, что настоящее изобретение хорошо адаптировано для осуществления целей изобретения, достижения их и реализации упомянутых преимуществ, а также целей и преимуществ, свойственных ему. Соединения, составы и способы, описанные здесь, представлены в виде показательных 35 предпочтительных вариантов осуществления изобретения, или, как подразумевается, они являются иллюстративными и не являются ограничениями объема настоящего изобретения.

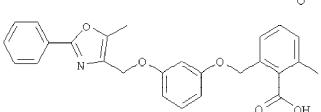
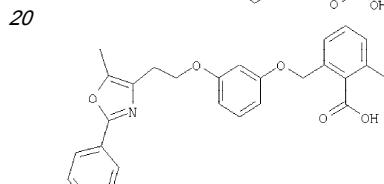
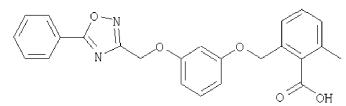
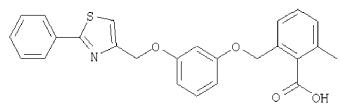
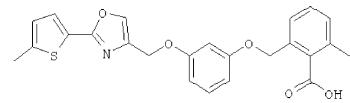
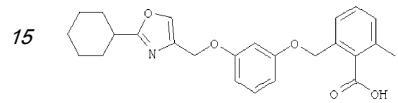
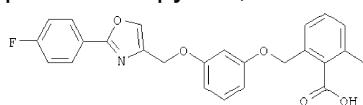
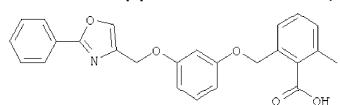
Формула изобретения

1. Соединение, выбранное из группы

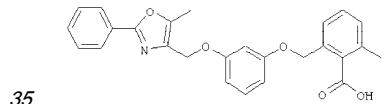
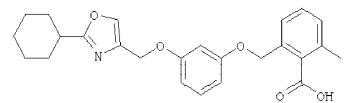
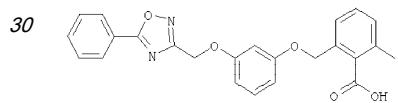
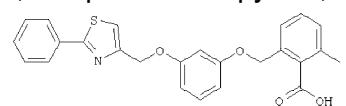
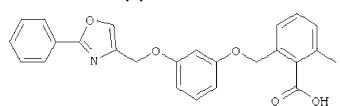




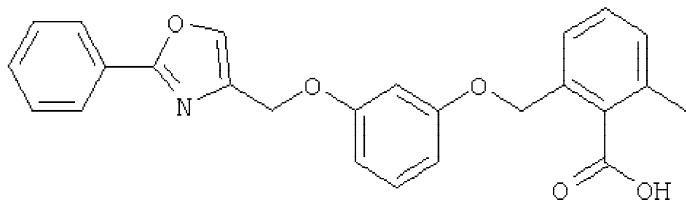
10 2. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей



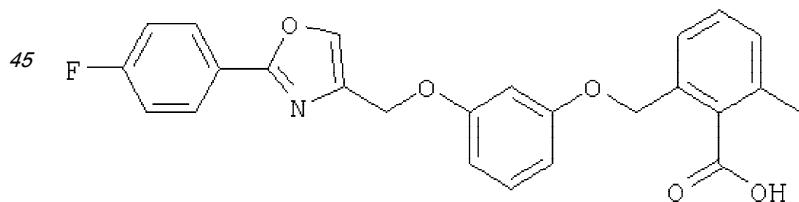
3. Соединение по п.1 или 2, выбранное из группы, включающей



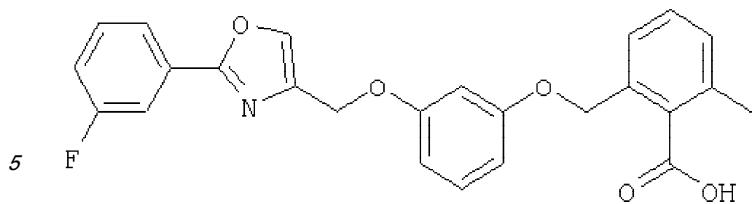
4. Соединение по одному из пп.1-3, представляющее собой



5. Соединение по одному из пп.1-2, представляющее собой



50 6. Соединение по п.1, представляющее собой



7. Фармацевтическая композиция, обладающая ППАР-лигандсвязывающей активностью, содержащая фармацевтически приемлемое количество соединения по одному из пп.1-6 и фармацевтически приемлемый носитель.

10 8. Способ лечения пациента, страдающего физиологическим нарушением, способным модулироваться соединением по одному из пп.1-6, обладающим ППАР-лигандсвязывающей активностью, включающий введение пациенту фармацевтически эффективного количества указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

15 9. Способ по п.8, где заболеванием является заболевание, ассоциируемое с физиологически вредным уровнем инсулина, глюкозы, свободных жирных кислот (СЖК, FFA) или триглицеридов в крови, а также гипергликемия, например диабет, в частности диабет Типа II, гиперинсулинанизм, например Синдром Х, инсулинерезистентность, сердечно-сосудистое заболевание, например атеросклероз, гиперлипемия, гипертензия, нарушение, 20 связанное с приемом пищи.

10. Способ по п.8 или 9, отличающийся тем, что соединением является соединение по п.3.

25

30

.35

40

45

50