



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76992 (13) C2

(51) МПК

A61K 9/08 (2006.01)	A61P 9/10 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)	A61P 9/12 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)	A61P 13/12 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)	A61P 17/06 (2006.01)
A61K 31/10 (2006.01)	A61P 19/10 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)	A61P 21/04 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)	A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)	C07D 207/325 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)	C07D 207/33 (2006.01)
A61K 31/616 (2006.01)	C07D 207/333 (2006.01)
A61K 31/64 (2006.01)	C07D 207/335 (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01)	C07D 207/36 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)	C07D 207/46 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)	C07D 207/48 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)	C07D 401/04 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	C07D 405/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)	C07D 409/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	

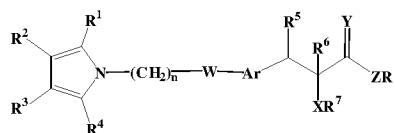
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАР-
ТАМЕНТ ІНТЕЛЕКТУА-
ЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПІРОЛИ, ЩО ВИЯВЛЯЮТЬ ГІПОЛІПІДЕМІЧНУ, ГІПОХОЛЕСТЕРИНЕМІЧНУ АКТИВНІСТЬ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ЇХ МІСТИТЬ (ВАРІАНТИ), ТА ЇХ ВИКОРИСТАННЯ У МЕДИЦИНІ

1

(21) 2004021090
(22) 25.07.2002
(24) 16.10.2006
(86) PCT/IN02/00155, 25.07.2002
(31) 711/MUM/2001
(32) 26.07.2001
(33) IN
(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.
(72) Лохрей Брей Бхушан, IN, Лохрей Від'я Бхушан, IN, Барот Віджей Кумар, IN, Равал Саурін Хімшанкар, IN, Равал Прііті Саурін, IN, Базу Суджей, IN
(73) КАДІЛА ХЕЛТКЕРЕ ЛІМІТЕД, IN
(56) WO 0153257 A, 26.10.2001
EP 0903343 A, 24.03.1999
US 5089514 A, 18.02.1992
WO 9908501 A, 25.02.1999
WO 9604260 A, 15.02.1996
WO 9920614 A, 29.04.1999
US 6130214 A, 10.10.2000
WO 0023451 A, 27.04.2000
(57) 1. Сполуки формули (I):

2



(I)

їхні таутомерні форми, їхні стереоізомери, їхні поліморфи, їхні фармацевтично прийнятні солі, їхні фармацевтично прийнятні сольвати, у якій R² та R³ означають гідроген, і R¹ означає (C₁-C₃)-алкіл, R⁴ означає

- необов'язково заміщений (C₃-C₇)-циклоалкіл, де замісники вибирають з (C₁-C₃)-алкільних, галоїдних груп;

- арильну групу, вибрану із заміщеного фенілу, необов'язково заміщеної нафтильної групи, де замісники на зазначеній арильній групі вибирають з гідроксилу, тіогрупи, (C₁-C₃)-алкілу, ціаногрупи, фенілу, нафтилу, бензилу, фенілоксигрупи, нафтилоксигрупи, тіо(C₁-C₃)-алкілу, тіоарилу, циклоалкілоксіалкілу, похідних (C₁-C₃)-алкілсульфенілу, похідних арилсульфенілу, (C₁-C₃)-алкілсульфонілу, похідних арилсульфонілу; а арильні групи вибирають з фенільної, нафтильної груп;

- гетероарильну групу, вибрану з необов'язково заміщених тієнільної, фурильної, піридинної, хі-

(13) C2

(11) 76992

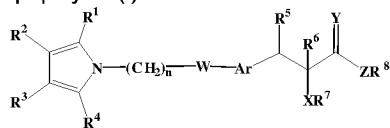
(19) UA

нолінійної, бензофуранільної груп, де замісники на гетероарильній групі вибирають з галоїдних, (C₁-C₃)-алкільних груп;

n означає ціле число 2; W означає O; Ar означає незаміщену феноільну групу; R⁵ та R⁶ обидва означають гідроген; X означає O; R⁷ означає алкіл, краще, метил чи етил; Y означає O; Z означає оксиген чи -NH; R⁸ означає гідроген або алкільну групу, вибрану з метильної та етильної груп.

2. Сполука за п. 1, у якій фармацевтично прийнятні солі є солями Li, Na, Ca, Mg, лізину, аргініну, гуанідину, трометаміну, діетаноламіну, холіну, амонію, заміщеного амонію чи алюмінію.

3. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I):



(I)

визначену у п. 1, та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, ексципієнти чи сольват.

4. Фармацевтична композиція за п. 3 у формі таблетки, капсули, порошку, гранул, сиропу, розчину чи суспензії.

5. Фармацевтична композиція за п. 3 у комбінації з сульфонілсечовиною, бігуанідом, інгібітором ангіотензину II, аспірином, інгібітором α -глікозидази, агентом посилення секреції інсуліну, інсуліном, інгібітором β -ситостеролу, інгібітором HMG CoA-редуктази, фібратом, нікотиною кислотою, холестеринам, холестилолом, пробуколом, що можуть бути введені разом чи протягом такого періоду часу, щоб забезпечити їхню синергічну дію у пацієнта, що потребує цього.

6. Спосіб зниження глюкози плазми, тригліцеридів, загального холестерину, ЛНГ, ЛДНГ чи вільних жирних кислот у плазмі, необов'язково, з підвищенням рівнів холестерину ЛВГ, який включає введення сполуки формули (I), визначеної у п. 1, та фармацевтично прийнятного носія, розріджувача, ексципієнтів чи сольвату, пацієнту, що потребує цього.

7. Спосіб за п. 6, у якому сполуку формули (I) вводять у комбінації з інгібітором HMG CoA-редуктази, фібратом, нікотиною кислотою, холестеринам, холестилолом чи пробуколом, які можуть бути введені одночасно чи протягом такого періоду часу, щоб забезпечити їхню синергічну дію у пацієнта, що потребує цього.

8. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 2 як активний інгредієнт та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, ексципієнти чи сольват.

9. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 2, у формі таблетки, капсули, порошку, гранул, сиропу, розчину чи суспензії.

10. Фармацевтична композиція за п. 2, у комбінації з сульфонілсечовиною, бігуанідом, інгібітором ангіотензину II, аспірином, інгібітором α -глікозидази, агентом посилення секреції інсуліну, інсуліном, інгібітором β -ситостеролу, інгібітором HMG CoA-редуктази, фібратом, нікотиною кислотою, холестеринам, холестилолом, пробуколом, які можуть бути введені одночасно чи протягом такого

періоду часу, щоб забезпечити їхню синергічну дію у пацієнта, що потребує цього.

11. Спосіб зниження глюкози крові, тригліцеридів, холестерину чи вільних жирних кислот у плазмі, який включає введення сполук, визначених у п. 2, та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, ексципієнти чи сольват, що потребує цього.

12. Спосіб за п. 11, у якому сполуку формули (I) вводять у комбінації з інгібітором HMG CoA-редуктази, фібратом, нікотиною кислотою, холестеринам, холестилолом чи пробуколом, які можуть бути введені одночасно чи протягом такого періоду часу, щоб забезпечити їхню синергічну дію у пацієнта, що потребує цього.

13. Спосіб попередження чи лікування захворювань, спричинених гіперліпідемією, гіперхолестеринемією, гіперглікемією, ожирінням, порушеною толерантністю до глюкози, резистентністю до лептину, інсулінорезистентністю, діабетичними ускладненнями, який включає введення ефективною нетоксичною кількістю сполуки формули (I), визначеної у п. 1, пацієнту, що потребує цього.

14. Спосіб за п. 13, у якому ускладнення є діабетом типу 2, порушеною толерантністю до глюкози, дисліпідемією, гіпертензією, ожирінням, атеросклерозом, гіперліпідемією, ішемічною хворобою серця, серцево-судинними розладами, нирковими захворюваннями, мікроальбумінурією, гломеруло-нефритом, гломерулосклерозом, нефротичним синдромом, гіпертонічним нефросклерозом, діабетичною ретинопатією, діабетичною нефропатією, дисфункцією ендотеліальних клітин, псоріазом, синдромом полікістозу яєчників (PCOS), деменцією, кінцевою стадією ниркового захворювання, остеопорозом, запальними хворобами кишечника, міотонічною дистрофією, панкреатитом, артеріосклерозом, ксантомою чи раком.

15. Спосіб попередження чи лікування захворювань, спричинених гіперліпідемією, гіперхолестеринемією, гіперглікемією, ожирінням, порушеною толерантністю до глюкози, резистентністю до лептину, інсулінорезистентністю чи захворюваннями, у яких інсулінорезистентність є базовим патофізіологічним механізмом, та лікування діабетичних ускладнень, який включає введення ефективною нетоксичною кількістю сполуки формули (I), визначеної у п. 1, та фармацевтично прийнятного носія, розріджувача, ексципієнтів чи сольвату.

16. Спосіб за п. 15, у якому захворювання є діабетом типу 2, порушеною толерантністю до глюкози, дисліпідемією, гіпертензією, ожирінням, атеросклерозом, гіперліпідемією, ішемічною хворобою серця, серцево-судинними розладами, нирковими захворюваннями, мікроальбумінурією, гломеруло-нефритом, гломерулосклерозом, нефротичним синдромом, гіпертонічним нефросклерозом, діабетичною ретинопатією, діабетичною нефропатією, дисфункцією ендотеліальних клітин, псоріазом, синдромом полікістозу яєчників (PCOS), деменцією, кінцевою стадією ниркового захворювання, остеопорозом, запальними хворобами кишечника, міотонічною дистрофією, панкреатитом, артеріосклерозом, ксантомою чи раком.

17. Сполука за п. 1, яка вибрана з:

[illegible]

[illegible][illegible]

[illegible][illegible]

(+)-3-{4-[2-(5-метил-2-(хінолін-2-іл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонової кислоти та її фармацевтично прийнятних солей та її складних ефірів,
 (-)-3-{4-[2-(5-метил-2-(хінолін-2-іл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонової кислоти та її фармацевтично прийнятних солей та її складних ефірів,
 (±)-3-{4-[2-(5-метил-2-(піридин-4-іл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонової кислоти та її фармацевтично прийнятних солей та її складних ефірів,
 (+)-3-{4-[2-(5-метил-2-(піридин-4-іл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонової кислоти та її фармацевтично прийнятних солей та її складних ефірів,
 (-)-3-{4-[2-(5-метил-2-(піридин-4-іл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонової кислоти та її фармацевтично прийнятних солей та її складних ефірів,
 (±)-3-{4-[2-(5-метил-2-(піридин-2-іл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонової кислоти та її фармацевтично прийнятних солей та її складних ефірів,
 (+)-3-{4-[2-(5-метил-2-(піридин-2-іл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонової кислоти та її фармацевтично прийнятних солей та її складних ефірів,
 (-)-3-{4-[2-(5-метил-2-(піридин-2-іл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонової кислоти та її фармацевтично прийнятних солей та її складних ефірів,
 (±)-3-{4-[2-(5-метил-2-(піридин-3-іл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонової кислоти та її фармацевтично прийнятних солей та її складних ефірів,
 (+)-3-{4-[2-(5-метил-2-(піридин-3-іл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонової кислоти та її фармацевтично прийнятних солей та її складних ефірів,
 (-)-3-{4-[2-(5-метил-2-(піридин-3-іл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонової кислоти та її фармацевтично прийнятних солей та її складних ефірів.
 18. Сполука за п. 17, у якій складний ефір є переважно метиловим чи етиловим складним ефіром.
 19. Сполука за п. 17, у якій фармацевтично прийнятні солі є солями Li, Na, K, Ca, Mg, лізину, аргініну, гуанідину та його похідних, трометаміну, діетаноламіну, холіну, амонію, заміщеного амонію чи алюмінію.
 20. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 17 та фармацевтично прийнятний носій, розріджувачі чи ексципієнти або сольват.
 21. Фармацевтична композиція за п. 20 у формі таблетки, капсули, порошку, гранул, сиропу, розчину чи суспензії.
 22. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 19 та фармацевтично прийнятний носій, розріджувачі чи ексципієнти або сольват.
 23. Фармацевтична композиція за п. 22, у формі таблетки, капсули, порошку, гранул, сиропу, розчину чи суспензії.
 24. Спосіб зниження глюкози у плазмі, тригліцеридів, загального холестерину, ЛНГ, ЛДНГ чи вільних жирних кислот у плазмі, необов'язково, при підви-

щенні рівнів холестерину ЛВГ, який включає введення сполуки формули (I) за п. 17 та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, ексципієнти чи сольват, що потребує цього.

25. Спосіб зниження глюкози у плазмі, тригліцеридів, загального холестерину, ЛНГ, ЛДНГ чи вільних жирних кислот у плазмі, необов'язково, при підвищенні рівнів холестерину ЛВГ, який включає введення сполуки формули (I) за п. 19 та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, ексципієнти чи сольват, що потребує цього.

26. Спосіб попередження чи лікування захворювань, викликаних гіперліпідемією, гіперхолестеринемією, гіперглікемією, ожирінням, порушеною толерантністю до глюкози, резистентністю до лептину, інсулінорезистентністю, або захворювань, у яких інсулінорезистентність є базовим патофізіологічним механізмом, та лікування діабетичних ускладнень, який включає введення ефективної нетоксичної кількості сполуки формули (I), визначеної у п. 17, та фармацевтично прийнятного носія, розріджувача, ексципієнтів чи сольвату.

27. Спосіб за п. 26, у якому захворювання є діабетом типу 2, порушенням толерантності до глюкози, дисліпідемією, гіпертензією, ожирінням, атеросклерозом, гіперліпідемією, ішемічною хворобою серця, серцево-судинними розладами, нирковими захворюваннями, мікроальбумінурією, гломеруло-нефритом, гломерулосклерозом, нефротичним синдромом, гіпертонічним нефросклерозом, діабетичною ретинопатією, діабетичною нефропатією, дисфункцією ендотеліальних клітин, псоріазом, синдромом полікістозу яєчників (PCOS), деменцією, кінцевою стадією ниркового захворювання, остеопорозом, запальними хворобами кишечника, міотонічною дистрофією, панкреатитом, артеріосклерозом, ксантомою чи раком.

28. Спосіб за п. 26, у якому лікування включає спільне введення сполуки формули (I) із сульфонілсечовиною, бігуанідом, інгібітором ангіотензину II, аспірином, інгібітором α -глікозидази, агентом посилення секреції інсуліну, інсуліном, інгібітором β -ситостеролу, інгібітором HMG CoA-редуктази, фібратом, ніотиновою кислотою, холестираміном, холестиполом чи пробуколом, які можуть бути введені одночасно чи протягом такого періоду часу, щоб забезпечити їхню синергічну дію у пацієнта, що потребує цього.

29. Спосіб попередження чи лікування захворювань у присутності таких станів, як гіперліпідемія, гіперхолестеринемія, гіперглікемія, ожиріння, порушена толерантність до глюкози, резистентність до лептину, інсулінорезистентність, або захворювань, у яких інсулінорезистентність є базовим патофізіологічним механізмом, та лікування діабетичних ускладнень, який включає введення ефективної нетоксичної кількості сполуки формули (I), визначеної у п. 19, пацієнту, що потребує цього.

30. Спосіб за п. 29, у якому захворювання є діабетом типу 2, порушеною толерантністю до глюкози, дисліпідемією, гіпертензією, ожирінням, атеросклерозом, гіперліпідемією, ішемічною хворобою серця, серцево-судинними розладами, нирковими захворюваннями, мікроальбумінурією, гломеруло-нефритом, гломерулосклерозом, нефротичним

синдромом, гіпертонічним нефросклерозом, діабетичною ретинопатією, діабетичною нефропатією, дисфункцією ендотеліальних клітин, псоріазом, синдромом полікістозу яєчників (PCOS), деменцією, кінцевою стадією ниркового захворювання, остеопорозом, запальними хворобами кишечника, міотонічною дистрофією, панкреатитом, артеріосклерозом, ксантомою чи раком.

31. Спосіб за п. 29, у якому лікування включає спільне введення сполуки формули (I) із сульфонілсечовиною, бігуанідом, інгібітором ангіотензину II, аспірином, інгібітором α -глікозидази, агентом посилення секреції інсуліну, інсуліном, інгібітором β -ситостеролу, інгібітором HMG CoA-редуктази, фібратом, ніотиною кислотою, холестираміном, холестиполом чи пробуколом, які можуть бути введені одночасно чи протягом такого періоду часу, щоб забезпечити їхню синергічну дію у пацієнта, що потребує цього.

32. Лікарський засіб для зниження рівнів глюкози у плазмі, тригліцеридів, загального холестерину, ЛНГ, ЛДНГ чи вільних жирних кислот у плазмі, необов'язково, при підвищенні рівнів холестерину ЛВГ, який містить введену сполуку формули (I) за п. 1 та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, ексципієнти чи сольват.

33. Лікарський засіб за п. 32, який містить сполуку формули (I) у комбінації з інгібітором HMG CoA-редуктази, фібратом, ніотиною кислотою, холестираміном, холестиполом чи пробуколом, які можуть бути введені одночасно чи протягом такого періоду часу, щоб забезпечити їхню синергічну дію у пацієнта, що потребує цього.

34. Лікарський засіб для зниження рівнів глюкози у крові, тригліцеридів, холестерину чи вільних жирних кислот у плазмі, який містить сполуку, визначені у п. 2, та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач чи ексципієнти або сольват.

35. Лікарський засіб за п. 34, який містить сполуку формули (I) у комбінації з інгібітором HMG CoA-редуктази, фібратом, ніотиною кислотою, холестираміном, холестиполом чи пробуколом, які можуть бути введені одночасно чи протягом такого періоду часу, щоб забезпечити їхню синергічну дію у пацієнта, що потребує цього.

36. Лікарський засіб для профілактики чи лікування захворювань, викликаних гіперліпідемією, гіперхолестеринемією, гіперглікемією, ожирінням, порушеною толерантністю до глюкози, резистентністю до лептину, інсулінорезистентністю, діабетичними ускладненнями, який містить ефективну нетоксичну кількість сполуки формули (I), визначеної у п. 1.

37. Лікарський засіб за п. 36, придатний для лікування ускладнень, які включають діабет типу 2, порушену толерантність до глюкози, дисліпідемію, гіпертензію, ожиріння, атеросклероз, гіперліпідемію, ішемічну хворобу серця, серцево-судинні розлади, ниркові захворювання, мікроальбумінурію, гломерулонефрит, гломерулосклероз, нефротичний синдром, гіпертонічний нефросклероз, діабетичну ретинопатію, діабетичну нефропатію, дисфункцію ендотеліальних клітин, псоріаз, синдром полікістозу яєчників (PCOS), деменцію, кінцеву стадію ниркового захворювання, остеопороз, запальні хвороби кишечника, міотонічну дистрофію, панкреатит, артеріосклероз, ксантому чи рак.

38. Лікарський засіб для профілактики чи лікування захворювань, викликаних гіперліпідемією, гіперхолестеринемією, гіперглікемією, ожирінням, порушеною толерантністю до глюкози, резистентністю до лептину, інсулінорезистентністю, чи захворювань, у яких інсулінорезистентність є базовим патофізіологічним механізмом, та лікування діабетичних ускладнень, який містить ефективну нетоксичну кількість сполуки формули (I), визначеної у п. 1, та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, ексципієнти чи сольват.

39. Лікарський засіб за п. 38, у якому захворювання є діабетом типу 2, порушеною толерантністю до глюкози, дисліпідемією, гіпертензією, ожирінням, атеросклерозом, гіперліпідемією, ішемічною хворобою серця, серцево-судинними розладами, нирковими захворюваннями, мікроальбумінурією, гломерулонефритом, гломерулосклерозом, нефротичним синдромом, гіпертонічним нефросклерозом, діабетичною ретинопатією, діабетичною нефропатією, дисфункцією ендотеліальних клітин, псоріазом, синдромом полікістозу яєчників (PCOS), деменцією, кінцевою стадією ниркового захворювання, остеопорозом, запальними хворобами кишечника, міотонічною дистрофією, панкреатитом, артеріосклерозом, ксантомою чи раком.

40. Лікарський засіб для зниження рівнів глюкози у плазмі, тригліцеридів, загального холестерину, ЛНГ, ЛДНГ чи вільних жирних кислот у плазмі, необов'язково, при підвищенні рівнів холестерину ЛВГ, який містить сполуку формули (I) за п. 17 та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, ексципієнти чи сольват.

41. Лікарський засіб для зниження рівнів глюкози у плазмі, тригліцеридів, загального холестерину, ЛНГ, ЛДНГ чи вільних жирних кислот у плазмі, необов'язково, при підвищенні рівнів холестерину ЛВГ, який містить сполуку формули (I) за п. 19 та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, ексципієнти чи сольват.

42. Лікарський засіб для профілактики чи лікування захворювань, викликаних гіперліпідемією, гіперхолестеринемією, гіперглікемією, ожирінням, порушеною толерантністю до глюкози, резистентністю до лептину, інсулінорезистентністю, чи захворювань, у яких інсулінорезистентність є базовим патофізіологічним механізмом, та лікування діабетичних ускладнень, який містить ефективну нетоксичну кількість сполуки формули (I), визначеної у п. 17, та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, ексципієнти чи сольват.

43. Лікарський засіб за п. 42, у якому захворювання є діабетом типу 2, порушеною толерантністю до глюкози, дисліпідемією, гіпертензією, ожирінням, атеросклерозом, гіперліпідемією, ішемічною хворобою серця, серцево-судинними розладами, нирковими захворюваннями, мікроальбумінурією, гломерулонефритом, гломерулосклерозом, нефротичним синдромом, гіпертонічним нефросклерозом, діабетичною ретинопатією, діабетичною нефропатією, дисфункцією ендотеліальних клітин, псоріазом, синдромом полікістозу яєчників (PCOS), деменцією, кінцевою стадією ниркового захворювання, остеопорозом, запальними хворобами кишечника, міотонічною дистрофією, панкреатитом, артеріосклерозом, ксантомою чи раком.

44. Лікарський засіб за п. 42, який містить комбінацію сполуки формули (I) із сульфонілсечовиною, бігуанідом, інгібітором ангіотензину II, аспірином, інгібітором α -глікозидази, агентом посилення секреції інсуліну, інсуліном, інгібітором β -ситостеролу, інгібітором HMG CoA-редуктази, фібратором, ніотиною кислотою, холестираміном, холестиполом чи пробуколом, які можуть бути введені одночасно чи протягом такого періоду часу, щоб забезпечити їхню синергічну дію у пацієнта, що потребує цього.

45. Лікарський засіб для профілактики чи лікування захворювань, таких як гіперліпідемія, гіперхолестеринемія, гіперглікемія, ожиріння, порушена толерантність до глюкози, резистентність до лептину, інсулінорезистентність, чи захворювань, у яких інсулінорезистентність є базовим патофізіологічним механізмом, та лікування діабетичних ускладнень, який містить ефективну нетоксичну кількість сполуки формули (I), визначеної у п. 19.

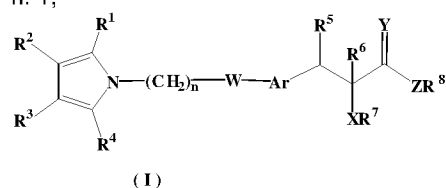
46. Лікарський засіб за п. 45, у якому захворювання є діабетом типу 2, порушеною толерантністю до глюкози, дисліпідемією, гіпертензією, ожирінням, атеросклерозом, гіперліпідемією, ішемічною хворобою серця, серцево-судинними розладами, нирковими захворюваннями, мікроальбумінурією, гломерулонефритом, гломерулосклерозом, нефротичним синдромом, гіпертонічним нефросклерозом, діабетичною ретинопатією, діабетичною нефропатією, дисфункцією ендотеліальних клітин, псоріазом, синдромом полікістозу яєчників (PCOS), деменцією, кінцевою стадією ниркового захворювання, остеопорозом, запальними хворобами кишечника, міотонічною дистрофією, панкреатитом, артеріосклерозом, ксантомою чи раком.

47. Лікарський засіб за п. 45, який містить комбінацію сполуки формули (I) із сульфонілсечовиною, бігуанідом, інгібітором ангіотензину II, аспірином, інгібітором α -глікозидази, агентом посилення сек-

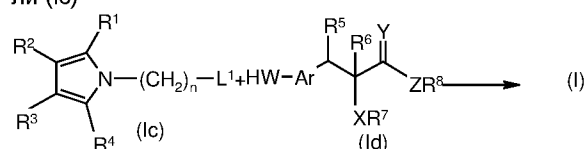
реції інсуліну, інсуліном, інгібітором β -ситостеролу, інгібітором HMG CoA-редуктази, фібратором, ніотиною кислотою, холестираміном, холестиполом чи пробуколом, які можуть бути введені одночасно чи протягом такого періоду часу, щоб забезпечити їхню синергічну дію у пацієнта, що потребує цього.

48. Використання сполук, фармацевтичних композицій та лікарських засобів за пп. 1, 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 для профілактики чи лікування захворювань, викликаних гіперліпідемією, гіперхолестеринемією, гіперглікемією, ожирінням, порушеною толерантністю до глюкози, резистентністю до лептину, інсулінорезистентністю, діабетичними ускладненнями.

49. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1, де усі визначення є такими, як було визначено у п. 1,

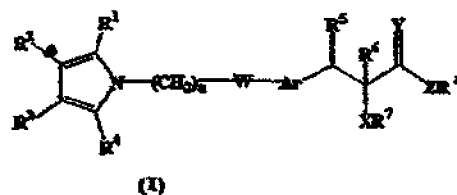


який включає проведення реакції сполуки формули (Ic)



зі сполукою формули (Id), яка може бути рацемічною чи хіралною, де усі символи є такими, як було визначено раніше, з одержанням сполуки загальної формули (I).

Даний винахід стосується нових гіполіпідемічних та гіпохолестеринемічних сполук, їхніх похідних, їхніх аналогів, їхніх таутомерних форм, їхніх стереоізомерів, їхніх поліморфів, їхніх фармацевтично прийнятних солей, їхніх фармацевтично прийнятних сольватів та фармацевтично прийнятних композицій, що їх містять. Конкретніше, даний винахід стосується нових β -арил- α -заміщених пропіонових кислот загальної формули (I), їхніх похідних, їхніх аналогів, їхніх таутомерних форм, їхніх стереоізомерів, їхніх поліморфів, їхніх фармацевтично прийнятних солей, їхніх фармацевтично прийнятних сольватів, фармацевтичних композицій, що їх містять, застосування цих сполук у медицині та проміжних сполук, що використовуються в їхньому синтезі.



Даний винахід також стосується способу одержання вищевказаних нових сполук, їхніх похідних, їхніх аналогів, їхніх таутомерних форм, їхніх стереоізомерів, їхніх поліморфів, їхніх фармацевтично прийнятних солей, їхніх фармацевтично прийнятних сольватів та фармацевтичних композицій, що їх містять.

Сполуки загальної формули (I) знижують чи модулюють рівні тригліцеридів та/або рівні холестерину та/або ліпопротеїдів низької густини (ЛНГ) та підвищують рівні ліпопротеїдів високої густини (ЛВГ) у плазмі і тому є корисними для лікування різних медичних станів, при яких таке зниження (та підвищення) є сприятливим. Так, воно може бути

використане у лікуванні та/або профілактиці ожиріння, гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, гіпертензії, атеросклеротичних хворобливих явищ, рестенозу судин, діабету та багатьох інших споріднених станів. Сполуки загальної формули (I) є придатними для профілактики чи зниження ризику розвитку атеросклерозу, який призводить до таких захворювань та станів, як артеріосклеротичні серцево-судинні захворювання, інсульт, ішемічні хвороби серця, цереброваскулярні захворювання, захворювання периферичних судин та споріднені розлади.

Ці сполуки загальної формули (I) є корисними для лікування та/або профілактики метаболічних розладів, які загалом називають синдромом X. Характерні ознаки синдрому X включають початкову інсулінорезистентність, за якою виникають гіперінсулінемія, дисліпідемія та порушена толерантність до глюкози. Непереносимість глюкози може призвести до інсуліннезалежного цукрового діабету (NIDDM, діабет типу 2), що характеризується гіперглікемією, яка без належного контролю може призвести до діабетичних ускладнень чи метаболічних розладів, спричинених інсулінорезистентністю. Діабет вже не вважають зв'язаним лише з метаболізмом глюкози, він чинить вплив на анатомічні та фізіологічні параметри, інтенсивність якого змінюється у залежності стадії/тривалості та тяжкості діабетичного стану. Сполуки за даним винаходом є також корисними для профілактики, припинення чи уповільнення розвитку або зниження ризику вищезгаданих розладів разом з викликаними ними вторинними захворюваннями, такими як серцево-судинні захворювання, наприклад, артеріосклероз, атеросклероз; діабетична ретинопатія, діабетична невропатія та ниркові захворювання, включаючи діабетичну нефропатію, гломерулонефрит, гломерулосклероз, нефротичний синдром, гіпертонічний нефросклероз та кінцеву стадію ниркових захворювань, таких як мікроальбумінурія та альбумінурія, що можуть бути спричинені гіперглікемією чи гіперінсулінемією.

Сполуки за даним винаходом можуть бути корисними як інгібітори альдегідредуктази, для поліпшення пізнавальної здатності при деменції, та у лікуванні та/або профілактиці таких розладів, як псоріаз, синдром полікістозу яєчників (PCOS), рак, остеопороз, резистентність до лептину, запалення та запальні хвороби кишечника, ксантома, панкреатит, міотонічна дистрофія, дисфункція ендотеліальних клітин та гіперліпідемія.

Сполуки за даним винаходом є корисними для лікування зазначених тут хвороб, самі або у комбінації з одним чи кількома гіпоглікемічними, антигіперглікемічними, гіполіпідемічними, гіполіпропротеїнемічними агентами, антиоксидантами, гіпотензивними засобами, такими як інгібітор HMG-CoA-редуктази, фібрат, статини, глітазони, сульфонілсезовини, інсулін, інгібітори α -глікозидази, нікотинава кислота, холестирамін, холестипол чи пробукол і т.п.

Гіперліпідемія визнана важливим фактором ризику у спричиненні серцево-судинних захворювань, викликаних атеросклерозом. Атеросклероз та інші подібні захворювання периферичних судин впливають на якість життя великої частки насе-

лення в усьому світі. Лікування спрямоване на зниження підвищених рівнів холестерину ЛНГ плазми, ліпопротеїдів низької густини тригліцеридів плазми з метою попередження чи зниження ризику виникнення серцево-судинних захворювань. Детально етіологія атеросклерозу та хвороб коронарної артерії обговорюється Ross and Glomset [New Engl. J. Med., 295, 369-377 (1976)]. Холестерин плазми є звичайно етерифікованим різними ліпопротеїнами плазми, і численні дослідження дозволяють зробити висновок про наявність обернено пропорційного зв'язку між рівнем ЛВГ-холестерину сироватки та ризиком виникнення серцево-судинного захворювання. Багато досліджень дають змогу припустити, що підвищений ризик захворювань коронарної артерії (ИБС) внаслідок підвищених рівнів ЛНГ та ЛДНГ-холестерину [Stampfer et al., N. Engl. J. Med., 325, 373-381(1991)]. Інші дослідження ілюструють захисну дію ЛВГ проти розвитку атеросклерозу. Таким чином, ЛВГ визнані критичним фактором при лікуванні захворювань з підвищеними рівнями холестерину [Miller et al., Br. Med. J. 282, 1741-1744(1981); Picardo et al., Arteriosclerosis, 6, 434-441 (1986); Macikinnon et al., J. Biol Chem. 261, 2548-2552 (1986)].

Діабет асоційований з рядом ускладнень і також поразжає велику популяцію. Ця хвороба звичайно асоційована з іншими захворюваннями, такими як ожиріння, гіперліпідемія, гіпертензія та стенокардія. Достовірно встановлено, що неналежне лікування може погіршити порушену толерантність до глюкози та інсулінорезистентність, тим самим призводячи до явного діабету. Крім того, пацієнти з інсулінорезистентністю та діабетом типу 2 часто мають підвищені концентрації тригліцеридів і низькі - ЛВГ-холестерину, і тому мають більший ризик серцево-судинних захворювань. Сучасна терапія цих захворювань включає сульфонілсезовини та бігуаніди поряд з інсуліном. Цей тип фармакотерапії може призвести до гіпоглікемії у формі від слабкої до тяжкої, яка може призвести до коми або, у деяких випадках, викликати смерть в результаті незадовільного глікемічного контролю цими лікарськими засобами. Недавнім додатком до лікарських засобів, що використовуються у лікуванні діабету, є тiazолідидіони, які є ліками, що сенсibiliзують сприйнятливість до інсуліну. Тiazолідидіони призначаються самі або у комбінації з іншими антидіабетичними агентами, такими як троглітазон, росиглітазон та ріоглітазон. Вони є корисними для лікування діабету та ліпідного метаболізму, але існує підозра, що вони є потенційними пухлина-індукуючими агентами та викликають печінкову дисфункцію, що може призвести до печінкової недостатності. Крім того, у дослідженнях кількох глітазонів на тваринах та/або людях спостерігалися серйозні небажані побічні ефекти, що включають гіпертрофію серця, гемодилуцію та печінкову токсичність і які були виявлені також у пізніших випробуваннях на людях. Цей недолік вважається ідіосинкратичним. На сьогодні, існує потреба у безпечному та ефективному лікарському засобі для лікування інсулінорезистентності, діабету та гіперліпідемії [Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes:

109(4), S548-9 (2001)].

Ожиріння є іншою великою медичною проблемою, асоційованою з підвищеними захворюваністю та смертністю. Воно є метаболічним розладом, при якому в організмі накопичується надлишок жирів. Хоч його етіологія залишається незрозумілою, загальні ознаки включають приймання більшої кількості калорій, ніж витрачається. Для боротьби з ожирінням використовувалися різні терапії, такі як дієтичне харчування, фізичні вправи, пригнічення апетиту, інгібування всмоктування жирів і т.д. Однак, потрібні більш ефективні терапії для лікування цієї аномалії, оскільки ожиріння є тісно зв'язаним з кількома захворюваннями, такими як ішемічна хвороба серця, інсульт, діабет, подагра, остеоартрит, гіперліпідемія та знижена фертильність. Воно також призводить до соціальних та психологічних проблем. [Nature Reviews: Drug Discovery. 1(4), 276-86 (2002)].

Пероксисомальний проліфератор-активований рецептор (PPAR) є членом сімейства рецепторів стероїдних/ретиноїдних/тиреоїдних гормонів. PPAR α , PPAR γ та PPAR δ були ідентифіковані як субтипи PPAR. Часто публікуються великі огляди, що стосуються PPAR та їхньої ролі у різних хворобливих станах [Endocrine Reviews, 20(5), 649-688 (1999); J. Medicinal Chemistry, 43(4), 58-550 (2000); Cell, 55, 932-943 (1999); Nature, 405, 421-424 (2000); Trends in Pharmacological Sci., 469-473 (2000)]. Було знайдено, що активація PPAR γ відіграє центральну роль в ініціації та регулюванні диференціації адипоцитів [Endocrinology 135, 798-800, (1994)] та енергетичному гомеостазі [Cell, 83, 803-812 (1995); Cell, 99, 239-242 (1999)]. Агоністи PPAR γ стимулюють термінальну диференціацію прекурсорів адипоцитів і викликають морфологічні та молекулярні зміни, характерні для більш диференційованого, менш злоскісного стану. Під час диференціації адипоцитів індукуються кілька вузькоспеціалізованих білків, які беруть участь у зберіганні та метаболізмі ліпідів. Прийнято вважати, що активація PPAR γ приводить до експресії гена білка-активатора кatabолічних генів (CAP) [Cell biology, 95, 14751-14756, (1998)], однак, точний шлях від активації PPAR γ до змін у метаболізмі глюкози і зниження інсулінорезистентності у м'язах залишається незрозумілим. PPAR α бере участь у стимулюванні β -оксидації жирних кислот [Trends Endocrine. Metabolism, 4, 291-296 (1993)], призводячи до зниження рівнів вільних жирних кислот, що циркулюють у плазмі [Current Biol, 5, 618-621 (1995)]. Нещодавно, було висунуте припущення про роль активації PPAR γ у термінальній диференціації прекурсорів адипоцитів у лікуванні раку [Cell, 79, 1147-1156 (1994); Cell, 377-389 (1996); Molecular Cell, 465-470 (1998); Carcinogenesis, 1949-1953 (1998); Proc. Natl. Acad. Sci., 94, 237-241 (1997); Cancer Research, 58, 3344-3352 (1998)]. Оскільки PPAR γ стійко експресується дефіцитними клітинами, агоністи PPAR γ дали б змогу здійснювати нетоксичну хіміотерапію. Зростає кількість доказів того, що агоністи PPAR можуть також впливати на серцево-судинну систему через рецептори PPAR, а також безпосередньо шляхом модулювання функції стінок судин [Med. Res. Rev., 20

(5), 350-366 (2000)].

Агоністи PPAR α були визнані корисними у лікуванні ожиріння (WO 97/36579). Було висунуте припущення, що подвійні агоністи PPAR α та γ будуть корисними при синдромі X (WO 97/25042). Агоністи PPAR γ та інгібітори HMG-CoA-редуктази виявляють синергізм та засвідчують корисність цієї комбінації при лікуванні атеросклерозу та ксантоми (EP 0753298).

Лептин є білком, який після зв'язування з лептиновими рецепторами бере участь у посиленні сигналу нагодовування до гіпоталамуса. Тому резистентність до лептину призводить до надлишкового прийому їжі, зниженого витрачання енергії, ожиріння, порушеної толерантності до глюкози і діабету [Science, 269, 543-46(1995)]. Повідомлялося, що сенсibilізатори інсуліну знижують концентрацію лептину у плазмі [Proc. Natl. Acad. Sci. 93, 5793-5796 (1996); WO 98/02159)].

Повідомлялося, що ряд сполук, які належать до β -арил-ос-оксипропіонових кислот та їхніх похідних, є корисними у лікуванні гіперліпідемії, гіперхолестеринемії та гіперглікемії [US 5306726, US 5985884, US 6054453, US 6130214, EP 903343, публікації PCT №№ WO 91/19702, WO 94/01420, WO 94/13650, WO 95/03038, WO 95/17394, WO 96/04260, WO 96/04261, WO 96/33998, WO 97/25042, WO 97/36579, WO 98/28534, WO 99/08501, WO 99/16758, WO 99/19313, WO99/20614, WO 00/23417, WO 00/23445, WO 00/23451, WO 01/53257].

Метою даного винаходу є створення нових сполук, представлених загальною формулою (I), що використовуються як гіпохолестеринемічні, гіполіпідемічні, гіполіпопротеїнемічні, антигіперглікемічні агенти за засоби проти ожиріння, які можуть мати додатковий ефект зниження ваги тіла та сприятливий ефект при лікуванні та/або профілактиці захворювань, викликаних гіперліпідемією, хворобою, що класифікуються як синдром X, та атеросклерозу.

Основною метою даного винаходу є створення нових β -арил- α -заміщених пропіонових кислот, представлених загальною формулою (I), їхніх похідних, їхніх аналогів, їхніх таутомерних форм, їхніх стереоізомерів, їхніх поліморфів, їхніх фармацевтично прийнятних солей, їхніх фармацевтично прийнятних сольватів та фармацевтичних композицій, що їх містять, або їхніх сумішей.

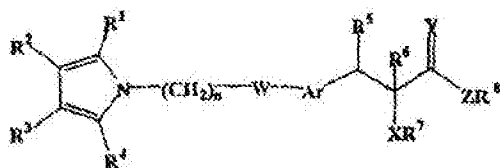
Іншою метою даного винаходу є створення нових β -арил- α -заміщених пропіонових кислот, представлених загальною формулою (I), їхніх похідних, їхніх аналогів, їхніх таутомерних форм, їхніх стереоізомерів, їхніх фармацевтично прийнятних солей, їхніх фармацевтично прийнятних сольватів та фармацевтичних композицій, що їх містять, або їхніх сумішей, які виявляють підвищену активність без токсичних ефектів чи зі зниженим токсичним ефектом.

Ще іншою метою даного винаходу є створення способу одержання нових β -арил- α -заміщених пропіонових кислот, представлених загальною формулою (I), їхніх похідних, їхніх аналогів, їхніх таутомерних форм, їхніх стереоізомерів, їхніх фармацевтично прийнятних солей, їхніх фармацевтично прийнятних сольватів.

Ще іншою метою даного винаходу є створення фармацевтичних композицій, що містять сполуки загальної формули (I), їхні похідні, їхні аналоги, їхні таутомерні форми, їхні стереоізомери, їхні поліморфи, їхні фармацевтично прийнятні солі, їхні фармацевтично прийнятні сольвати чи їхні суміші у поєднанні з придатними носіями, розчинниками, розріджувачами та іншими середовищами, що звичайно використовуються для виготовлення таких композицій.

Іншою метою даного винаходу є створення способу одержання проміжних сполук, що використовуються у цьому способі.

Згідно до вищесказаного, даний винахід стосується сполук загальної формули (I),



(I)

їхніх похідних, їхніх аналогів, їхніх таутомерних форм, їхніх стереоізомерів, їхніх поліморфів, їхніх фармацевтично прийнятних солей, їхніх фармацевтично прийнятних сольватів, у якій R² та R³ позначають гідроген, а R¹ та R⁴ можуть бути однакови чи різними і незалежно позначають

гідроген, галоїдалкіл, пергалоїдалкіл, нітрогрупу, ціаногрупу, форміл,

або заміщені чи незаміщені групи, вибрані з лінійного чи розгалуженого (C₁-C₆)-алкілу, лінійного чи розгалуженого (C₂-C₆)-алкенілу, лінійного чи розгалуженого (C₂-C₆)-алкінілу, (C₃-C₇)-циклоалкілу, (C₃-C₇)-циклоалкенілу, арилу, аралкілу, гетероциклілу, гетероарилу, гетероцикліл-(C₁-C₆)-алкілу, гетероар-(C₁-C₆)-алкілу, ацил, ацилосигрупу,

карбонову кислоти та її похідні, таких як складні ефіри та аміді,

гідроксіалкіл, аміноалкіл, монозаміщений чи дизаміщений аміноалкіл, алкоксіалкіл, арилоксіалкіл, аралкоксіалкіл,

(C₁-C₆)-алкілтіогрупу, тіо-(C₁-C₆₆)-алкіл, арилтіогрупу,

похідні сульфенільної та сульфонільної груп,

сульфонову кислоту та її похідні,

n позначає ціле число 2,

W позначає O, S чи NR⁹, де R⁹ позначає гідроген, (C₁-C₆)-алкілну чи арильну групи;

Ar позначає заміщену чи незаміщену двовалентну ізольовану чи конденсовану ароматичну, гетероароматичну групу;

R⁵ та R⁶ позначають обидва гідроген чи разом утворюють зв'язок;

X позначає O чи S;

R позначає гідроген, перфлюор-(C₁-C₁₂)-алкіл, заміщені чи незаміщені групи, вибрані з лінійних чи розгалужених (C₁-C₁₂)-алкільної, цикло-(C₃-C₆)-алкільної, арильної, ар-(C₁-C₁₂)-алкільної, гетероарильної, гетероар-(C₁-C₁₂)-алкільної, гетероциклічної, алкоксіалкільної, арилоксіалкільної, алкокси-

карбонільної, арилоксикарбонільної, циклоалкілоксикарбонільної, алкіламінокарбонільної, ариламінокарбонільної чи ацильної груп;

Y позначає O чи S;

Z позначає O, S чи NR¹⁰, де R¹⁰ позначає гідроген або заміщені чи незаміщені групи, вибрані з (C₁-C₆)-алкільної, арильної, ар-(C₁-C₆)-алкільної, гідрокси-(C₁-C₆)-алкільної, аміно-(C₁-C₆)-алкільної, гетероарильної чи гетероар-(C₁-C₆)-алкільної груп;

R⁸ позначає гідроген, заміщені чи незаміщені групи, вибрані з лінійних чи розгалужених (C₁-C₆)-алкільних, арильних, ар-(C₁-C₆)-алкільних, гетероарильних, гетероар-(C₁-C₆)-алкільних, гетероциклічних, гетероцикліалкільних, гідроксіалкільних, алкоксіалкільних чи алкіламіноалкільних груп;

R¹⁰ та R⁸ разом можуть утворювати 5- чи 6-членну заміщену чи незаміщену гетероциклічну кільцеву структуру, що містить один чи кілька гетероатомів, вибраних з O, N чи S.

Різні групи, радикали та замісники, згадані будь-де в описі, є такими, як описано нижче, якщо не буде вказано інше:

Термін "алкіл" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає лінійний чи розгалужений радикал, що містить від одного до дванадцяти атомів карбону, такий як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, аміл, т-аміл, н-пентил, н-гексил, ізогексил, гептил, октил і т.п.

Термін "алкеніл" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає лінійний чи розгалужений радикал, що містить від одного до дванадцяти атомів карбону, такий як вініл, аліл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 2-гексеніл, 3-гексеніл, 4-гексеніл, 5-гексеніл, 2-гептеніл, 3-гептеніл, 4-гептеніл, 5-гептеніл, 6-гептеніл і т.п. Термін "алкеніл" включає дієни та триєни з лінійними та розгалуженими ланцюгами.

Термін "алкініл" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає лінійний чи розгалужений радикал, що містить від одного до дванадцяти атомів карбону, такий як етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 4-пентиніл, 1-гексиніл, 3-гексиніл, 4-гексиніл, 5-гексиніл і т.п. Термін "алкініл" включає ди- та триєни.

Термін "цикло-(C₃-C₇)-алкіл" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає радикал, що містить від трьох до семи атомів карбону, такий як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і т.п.

Термін "цикло-(C₃-C₇)-алкеніл" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає радикал, що містить від трьох до семи атомів карбону, такий як циклопропеніл, 1-циклобутеніл, 2-циклобутеніл, 1-циклопентеніл, 2-циклопентеніл, 3-циклопентеніл, 1-циклогексеніл, 2-циклогексеніл, 3-циклогексеніл, 1-циклогептеніл, циклогептадієніл, циклогептатриєніл і т.п.

Термін "алкокси" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає алкільний радикал, як було ви-

значено вище, приєднаний безпосередньо до атому оксигену, такий як метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, т-бутокси, ізобутокси, пентилокси, гексилокси і т.п.

Термін "алкенокси" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає алкенільний радикал, як було визначено вище, приєднаний до атому оксигену, такий як вінілокси, алілокси, бутенокси, пентенокси, гексенокси і т.п.

Термін "цикло-(C₃-C₇)-алкокси" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає радикал, що містить від трьох до семи атомів карбону, такий як циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси і т.п.

Термін "галоїд" чи "галоген" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, такий як "галоїдалкіл", "пергалоїдалкіл" і т.д., позначає флюор, хлор, бром чи йод. Термін "галоїдалкіл" позначає алкільний радикал, як визначено вище, заміщений одним чи кількома атомами галогену, такий як пергалоїдалкіл, краще, перфлюор-(C₁-C₆)-алкіл, такий як флюорметил, дифлюорметил, трифлюорметил, флюоретил, дифлюоретил, трифлюоретил, моно-чи полігалоїдзаміщений метильну, етильну, пропильну, бутильну, пентильну чи гексильну групи. Термін "галоїдалкокси" позначає галоїдалкіл, як визначено вище, безпосередньо приєднаний до атому оксигену, такий як флюорметокси, хлорметокси, флюоретокси, хлоретоксигрупи і т.п. Термін "пергалоїдалкокси" позначає пергалоїдалкільний радикал, як визначено вище, безпосередньо приєднаний до атому оксигену, такий як трифлюорметокси, трифлюоретокси і т.п.

Термін "арил" чи "ароматичний" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, стосується необов'язково заміщеної ароматичної системи, що містить одне, два чи три кільця, у якій вказані кільця можуть бути з'єднані разом через місточкові зв'язки або можуть бути конденсованими, такою як феніл, нафтил, тетрагідронафтил, індан, біфеніл і т.п. Термін "аралкіл" позначає алкільну групу, як визначено вище, приєднану до арилу, таку як бензил, фенетил, нафтилметил і т.п. Термін "арилокси" позначає арильний радикал, як визначено вище, приєднаний до алкоксигрупи, такий як фенокси, нафтилокси і т.п., який може бути заміщеним. Термін "аралкокси" позначає арилалкільний фрагмент, як визначено вище, такий як бензилокси, фенетилокси, нафтилметилокси, фенілпропілокси і т.п., який може бути заміщеним. Термін "гетероцикліл" чи "гетероциклічний" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, має включати насичені, частково насичені та ненасичені кільцеві радикали, з гетероатомами, вибраними з нітрогену, сульфуру та оксигену. Приклади насичених гетероциклічних радикалів включають азиридиніл, азетидиніл, бензотіазоліл, піролідиніл, імідазолініл, піперидиніл, піперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 4-оксопіперидиніл, 2-оксопіперазиніл, 3-оксопіперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, 2-оксоморфолініл, азепініл, діазепініл, оксапініл, тіазепініл, оксазолідиніл, тіазолідиніл і т.п.; приклади частково насичених гетероциклічних радикалів включають дигідротіофен, дигідропіран, дигідрофуран, дигідротіазол і т.п.

ніл і т.п.; приклади частково насичених гетероциклічних радикалів включають дигідротіофен, дигідропіран, дигідрофуран, дигідротіазол і т.п.

Термін "гетероарил" чи "гетероароматичний" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає необов'язково заміщені ненасичені 5-6-членні гетероциклічні радикали, що містять один чи кілька гетероатомів, вибраних з O, N чи S, приєднаних до арильної групи, такі як піридил, тієніл, фурил, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тетразоліл, бензопіраніл, бензофураніл, бензотієніл, індолініл, індопіл, хінолініл, піримідиніл, піразоліл, хіназолініл, піримідоніл, бензоксазиніл, бензоксазиноніл, бензотіазиніл, бензотіазиноніл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, бензімідазоліл і т.п.

Термін "гетероцикліл-(C₁-C₁₂)-алкіл" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає гетероциклічну групу, як визначено вище, заміщену алкільною групою, що містить від одного до дванадцяти атомів карбону, таку як піролідиналкіл, піперидиналкіл, морфоліналкіл, тіоморфоліналкіл, оксазоліналкіл і т.п., яка може бути заміщеною. Термін "гетероаралкіл" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає гетероарильну групу, як визначено вище, приєднану до лінійного чи розгалуженого насиченого вуглецевого ланцюга, що містить 1-6 атомів карбону, таку як (2-фурил)метил, (3-фурил)метил, (2-тієніл)метил, (3-тієніл)метил, (2-піридил)метил, 1-метил-1-(2-піримідил)етил і т.п. Терміни "гетероарилокси", "гетероаралкокси", "гетероциклокси", "гетероцикпалкокси" позначають гетероарильну, гетероарилалкільну, гетероциклічну та гетероцикпалкільну групи, відповідно, як визначено вище, приєднані до атому оксигену.

Термін "ацил" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, стосується радикала, що містить від одного до восьми атомів карбону, такого як форміл, ацетил, пропаноїл, бутаноїл, ізобутаноїл, пентаноїл, гексаноїл, гептаноїл, бензоїл і т.п., який може бути заміщеним.

Термін "ацилокси" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, стосується ацильного радикала, як визначено вище, безпосередньо приєднаного до атому оксигену, такого як ацетилокси, пропіонілокси, бутаноїлокси, ізобутаноїлокси, бензоїлокси і т.п.

Термін "ациламіно" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає ацильну групу, як визначено раніше, приєднану до аміногрупи, і може позначати CH₃CONH, C₂H₅CONH, C₃H₇CONH, C₄H₉CONH, C₆H₅CONH і т.п., які можуть бути заміщеними.

Термін "монозаміщена аміногрупа" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає аміногрупу, заміщену однією групою, вибраною з (C₁-C₆)-алкільної, заміщеної алкільної, арильної, заміщеної арильної чи арилалкільної груп. Приклади моноалкіламіногрупи включають метиламін, етиламін, н-пропіламін, н-бутиламін, н-пентиламін і т.п., які можуть бути заміщеними.

Термін "дизаміщена аміногрупа" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає аміногрупу, заміщену двома радикалами, які можуть бути однаковими чи різними, вибраними з (C₁-C₆)-алкільної, заміщеної алкільної, арильної, заміщеної арильної чи арилалкільної груп, таку як диметиламіно, метилетиламіно, діетиламіно, фенілметиламіно і т.п., яка може бути заміщеною.

Термін "ариламіно" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, стосується арильної групи, як визначено вище, зв'язану через аміногрупу, що має вільний валентний зв'язок від атома нітрогену, такої як феніламіно, нафтиламіно, N-метиланіліно і т.п., яка може бути заміщеною.

Термін "аралкіламіно" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає арилалкільну групу, як визначено вище, зв'язану через аміногрупу, що має вільний валентний зв'язок від атома нітрогену, наприклад, бензиламіно, фенетиламіно, 3-фенілпропіламіно, 1-нафтилметиламіно, 2-(1-нафтил)етиламіно і т.п., яка може бути заміщеною.

Термін "оксо" чи "карбоніл" у тому значенні, що використовується тут, сам (-C=O-) чи у комбінації з іншими радикалами, такий як "алкілкарбоніл", позначає карбонільний радикал (-C=O), заміщений алкільним радикалом, таким як ацил чи алканойл, як описано вище.

Термін "карбонова кислот" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає групу -COOH і включає похідні карбонових кислот, такі як складні ефіри та аміді. Термін "складний ефір" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає групу -COO- і включає похідні карбонових кислот, у яких складноєфірні фрагменти є алкоксикарбонілом, таким як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл і т.п., що може бути заміщеним; арилкоксикарбонільну групу, таку як феноксикарбоніл, нафтилоксикарбоніл і т.п., що може бути заміщеною; аралкоксикарбонільну групу, таку як бензилоксикарбоніл, фенетилоксикарбоніл, нафтилметоксикарбоніл і т.п., що може бути заміщеною; гетероарилкоксикарбоніл, гетероаралкоксикарбоніл, де гетероарильна група є визначеною вище, що можуть бути заміщеними; гетероциклоксикарбоніл, де гетероциклічна група визначена раніше, що може бути заміщеним.

Термін "амід" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає амінокарбонільний радикал (H₂N-C=O-), де аміногрупа є моно- чи дизаміщеною або незаміщеною, такий як метиламід, диметиламід, етиламід, діетиламід і т.п. Термін "амінокарбоніл" використовується тут сам чи у комбінації з іншими радикалами, у складі інших термінів, таких як "амінокарбонілакіл", "н-алкіламінокарбоніл", "N-ариламінокарбоніл", "N,N-діалкіламінокарбоніл", "N-алкіл-N-ариламінокарбоніл", "N-алкіл-N-гідроксіамінокарбоніл" та "N-алкіл-N-гідроксіамінокарбонілакіл", заміщених чи незаміщених. Терміни "N-алкіламінокарбоніл" та "N,N-діалкіламінокарбоніл" позначають амінокарбонільні радикали, як визначено вище, заміщені одним

алкільним радикалом та двома алкільними радикалами, відповідно. Кращим є "нижчий алкіламінокарбоніл", який має (C₁-C₆)-нижчі алкільні радикали, як описано вище, приєднані до амінокарбонільного радикала. Терміни "N-ариламінокарбоніл" та "N-алкіл-N-ариламінокарбоніл" позначають амінокарбонільні радикали, заміщені, відповідно, одним арильним радикалом або одним алкільним та одним арильним радикалами. Термін "амінокарбонілакіл" включає алкільні радикали, заміщені амінокарбонільними радикалами.

Термін "гідроксіалкіл" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, стосується алкільної групи, як визначено вище, заміщеної одним чи кількома гідроксирадикалами, такими як гідроксиметил, гідроксіетил, гідроксипропіл, гідроксибутил, гідроксипентил, гідроксигексил і т.п.

Термін "аміноалкіл" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає аміно (-NH₂) фрагмент, приєднаний до алкільного радикала, як визначено вище, що може бути заміщеним, такий як моно- та дизаміщений аміноалкіл. Термін "алкіламіно" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає алкільний радикал, як визначено вище, приєднаний до аміногрупи, що може бути заміщеним, такий як моно- та дизаміщена алкіламіногрупа.

Термін "алкоксіалкіл" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами має включати алкоксигрупу, як визначено вище, приєднану до алкільної групи, таку як метоксиметил, етоксиметил, метоксіетил, етоксіетил і т.п. Термін "арилоксіалкіл" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, включає феноксиметил, нафтилоксиметил і т.п. Термін "аралкоксіалкіл" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, включає C₆H₅CH₂OCH₂, C₆H₅CH₂OCH₂CH і т.п.

Термін "(C₁-C₁₂)-алкілтіо" чи "(C₁-C₆)-алкілтіо" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає лінійний чи розгалужений чи циклічний моновалентний замісник, який включає алкільну групу, що містить від одного до дванадцяти атомів карбону, як визначено вище, зв'язану через двовалентний атом сульфору, який має вільний валентний зв'язок у атома сульфору, такий як метилтіо, етилтіо, пропілтіо, бутилтіо, пентилтіо і т.п. Прикладами циклічних алкілтіогруп є циклопропілтіо, циклобутилтіо, циклопентилтіо, циклогексилтіо і т.п., що можуть бути заміщеними.

Термін "тіо-(C₁-C₁₂)-алкіл" чи "тіо-(C₁-C₆)-алкіл" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає алкільну групу, як визначено вище, приєднану до групи формули -SR', де R' позначає гідроген, алкільну чи арильну групу, наприклад, тіометил, метилтіометил, фенілтіометил і т.п., що може бути заміщеною.

Термін "арилтіо" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, стосується арильної групи, як визначено

вище, зв'язану через двовалентний атом сульфур, що має вільний валентний зв'язок у атома сульфур, такої як фенілітїо, нафтілітїо і т.п.

Термін "(C₁-C₁₂)-алкоксикарбоніламіно" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає алкоксикарбонільну групу, як визначено вище, приєднану до аміногрупи, таку як метоксикарбоніламіно, етоксикарбоніламіно і т.п. Термін "арілоксикарбоніламіно" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає арілоксикарбонільну групу, як визначено вище, приєднану до аміногрупи, таку як C₆H₅OCONH, C₆H₅OCONCH₃, C₆H₅OCONC₂H₅, C₆H₄(CH₃O)CONH, C₆H₄(OCH₃)OCONH і т.п. Термін "аралкоксикарбоніламіно" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає аралкоксикарбонільну групу, як визначено вище, приєднану до аміногрупи C₆H₅CH₂OCONH, C₆H₅CH₂CH₂CH₂OCONH, C₆H₅CH₂OCONHCH₃, C₆H₅CH₂OCONC₂H₅, C₆H₄(CH₃)CH₂OCONH, C₆H₄(OCH₃)CH₂OCONH і т.п.

Термін "амінокарбоніламіно", "алкіламінокарбоніламіно", "діалкіламінокарбоніламіно" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає карбоніламіногрупу (-CONH₂), приєднану до аміногрупи (NH₂), алкіламіногрупи чи діалкіламіногрупи, відповідно, де алкільну групу було визначено вище.

Термін "алкоксиаміно" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає алкоксигрупу, як визначено вище, приєднану до аміногрупи. Термін "гідроксиаміно" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає фрагмент -NHOH, і може бути заміщеним.

Термін "сульфеніл" чи "сульфеніл та його похідні" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає бівалентну групу -SO- чи RSO-, де R є заміщеним чи незаміщеним алкілом, арилом, гетероарилом, гетероциклом і т.п.

Термін "сульфоніл" чи "сульфони та їхні похідні" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, в іншому терміні, такому як алкілсульфоніл, позначає двовалентний радикал -SO₂- чи RSO₂-, де R є заміщеною чи незаміщеною групою, вибраною з алкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклу і т.п. "Алкілсульфоніл" позначає алкільні радикали, як визначено вище, приєднані до сульфонільного радикала, такі як метилсульфоніл, етилсульфоніл, пропілсульфоніл і т.п. Термін "арилсульфоніл" у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає арильні радикали, як визначено вище, приєднані до сульфонільного радикала, такі як феніл сул ьфоніл і т.п.

Термін "сульфонова кислота чи її похідні", у тому значенні, що використовується тут, сам чи у комбінації з іншими радикалами, позначає групу SO₃H та її похідні, такі як сульфоніламіно (SO₂NH₂); N-алкіламіносульфонільний та N,N-діалкіламіносульфонільний радикали, де сульфоніламіногрупа є заміщеною однією та двома алкільними групами, відповідно, таку як N-

метиламіносульфоніл, N-етиламіносульфоніл, N,N-диметиламіносульфоніл, N-метил-N-етиламіносульфоніл і т.п.; N-ариламіносульфоніл та N-алкіл-N-ариламіносульфонільні групи, де сульфоніламіногрупа є заміщеною одним арильним радикалом або одним алкільним та одним арильним радикалами; -SO₃R, де R позначає алкільну, арильну, аралкільну групу, як визначено вище, що можуть бути заміщеними.

Термін "заміщений", що використовується у комбінації з іншими радикалами, має включати придатні замісники на даному радикалі, такі як заміщений алкіл, заміщений алкеніл, заміщений алкініл, заміщений циклоалкіл, заміщений арил і т.д., згадані будь-де в даному описі. Придатні замісники включають, без обмеження, самі чи у комбінації з іншими радикалами, такі радикали, як гідроксил, оксо, галоїд, тіо, нітро, аміно, ціано, форміл, алдіно, гуанідино, гідразино, алкіл, галоїдалкіл, пергалоїдалкіл, алкокси, галоїдалкокси, пергалоїдалкокси, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, біциклоалкіл, біциклоалкеніл, алкокси, алкенокси, циклоалкокси, арил, арилокси, аралкіл, аралкокси, гетероцикл, гетероарил, гетероциклалкіл, гетероаралкіл, гетероарилокси, гетероаралкокси, гетероциклокси, гетероциклалкокси, гетероциклалкоксіацил, ацил, ацилокси, ациламіно, монозаміщену чи дизаміщену аміногрупу, ариламіно, аралкіламіно, карбонову кислоту та її похідні, такі як складні ефіри та аміді, карбоніламіно, гідроксіалкіл, аміноалкіл, алкоксіалкіл, арилоксіалкіл, аралкоксіалкіл, алкілтіо, тіоалкіл, арилтіо, алкоксикарбоніламіно, арилоксикарбоніламіно, аралкілоксикарбоніламіно, амінокарбоніламіно, алкіламінокарбоніламіно, алкоксиаміно, гідроксиламіно, сульфенільні похідні, сульфонільні похідні, сульфонову кислоту та її похідні.

Групи R¹ B R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ та Ar можуть бути заміщеними, де термін "заміщений" включає радикали, як визначено вище, чи будь-яку іншу групу, згадану в даному описі.

Деякі з визначених вище термінів можуть зустрічатись у визначеній вище формулі (I) більше одного разу, і у таких випадках, кожний такий термін може бути визначеним незалежно від інших.

Краще, R⁸ позначає (C₁-C₆)-алкіл, аралкіл чи гідроген; Z позначає O чи NH чи N-(C₁-C₃)-алкіл; Y позначає атом O; X позначає атом O чи S; R позначає необов'язково заміщену групу, вибрану з лінійного чи розгалуженого (C₁-C₆)-алкільного, аралкільного чи арильного радикалів; кожний з R⁵ та R⁶ позначає атом H, або R⁵ та R⁶ разом можуть позначати зв'язок; Ar позначає двовалентну фенільну групу чи нафтільну групу, необов'язково, заміщені; W позначає атом O чи S; n позначає ціле число 2; R², R³ позначають гідроген, а R¹, R⁴ позначають форміл, пергалоїдалкіл, заміщену чи незаміщену групу, вибрану з (C₁-C₆)-алкілу, аралкілу, (C₃-C₆)-циклоалкілу, арилу, гетероциклу, гетероарилу, гетероциклалкілу, гетероаралкілу, алкілтіо, арилтіо, ацилу, алкоксикарбонілу, арилоксикарбонілу, карбонової кислоти та її похідних.

Ще краще, R⁸ позначає (C₁-C₃)-алкіл, аралкіл чи гідроген; Z позначає атом O; Y позначає атом O; X позначає атом O; R⁷ позначає лінійний чи розгалужений (C₁-C₆)-алкіл, необов'язково замі-

щений одним чи кількома атомами галогену; R^5 та R^6 позначають кожен атом гідрогену; Ag позначає двовалентну фенільну групу, необов'язково заміщену галогеном, лінійну чи розгалужену алкільну, лінійну чи розгалужену алкоксигрупу; W позначає атом О; n позначає ціле число 2; R^2 , R^3 позначають кожен атом гідрогену, а R^1 , R^4 можуть бути однаковими чи різними і позначають необов'язково заміщену групу, вибрану з (C_1 - C_6)-алкілу, особливо, (C_1 - C_4)-алкілу, таку як метильну, етильну, пропільну, бутильну групи; аралкільну групу, таку як бензил, фенетил; гідроксіалкіл, особливо, гідроксиметил; аміноалкіл, особливо, амінометил; арил, особливо, феніл, необов'язково заміщений однією чи кількома групами, такими як галоїд, нітро, ціано, алкіл, алкеніл, феніл, алкокси, 1,2-метилендіокси, гетероциклалкіл, гетероаралкіл, арилокси, аралкіл, алкілтіо, тіоалкіл, гідрокси, алкілкарбонілокси, галоген, аміно, ациламіно, алкіламіно, ацил, ацилокси, алкілсульфеніл, алкілсульфоніл, арилтіо, алкілтіо, арилсульфеніл, арилсульфоніл, карбонову кислоту та її похідні; гетероциклічну, (C_3 - C_6)-циклоалкільну групи; необов'язково заміщену гетероарильну групу, особливо, фурильну, тієнільну, хіноліньну, бензофурильну, бензотієнільну, піридиньну групи; за іншим варіантом, R^1 , R^2 , R^3 позначають атом гідрогену, а R^4 позначає необов'язково заміщену групу, вибрану з арильної, 1,2-метилендіоксифенільної, гетероарильної, такої як фурил, піридил, тієніл, бензофураніл, бензотіофеніл і т.п.; (C_1 - C_4)-алкільної, алкілтіо, алкокси та ацильної груп.

Фармацевтично прийнятні солі, що утворюють частину даного винаходу, мають визначати, без обмеження, солі фрагмента карбонової кислоти, такі як солі лужних металів, такі як солі Li, Na та K; солі лужноземельних металів, такі як солі Ca та Mg; солі органічних основ, таких як лізин, аргінін, гуанідин та їхні похідні, що можуть бути необов'язково заміщеними, діетаноламіну, холін, трометаміну і т.п.; амонієві чи заміщені амонієві солі та солі алюмінію. Солі можуть бути кислотно-адитивними солями, які охоплюють, без обмеження, сульфати, бісульфати, нітрати, фосфати, перхлорати, борати, солі галоїдводневих кислот, ацетати, тартрати, малеінати, фумарати, малеати, цитрати, сукцинати, пальмоати, метансульфонати, бензоати, саліцилати, гідроксинфтоати, бензолсульфонати, аскорбати, гліцерофосфати, кетоглутарати і т.п. Фармацевтично прийнятні сольвати можуть бути гідратами чи включати інші розчинники кристалізації, такі як спирти.

Особливо корисні сполуки за даним винаходом включають:

[(2R)-N(1S)]-2-етокси-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілпропіл-1-іл)етокси]феніл}-N-(2-гідрокси-1-фенілетил)пропанамід,

[(2S)-N(1S)]-2-етокси-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілпропіл-1-іл)етокси]феніл}-N-(2-гідрокси-1-фенілетил)пропанамід,

(±)-3-{4-[2-(2,4-диметилпропіл-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(+)-3-{4-[2-(2,4-диметилпропіл-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(-)-3-{4-[2-(2,4-диметилпропіл-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(±)-3-{4-[2-(2-етилпропіл-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(+)-3-{4-[2-(2-етилпропіл-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(-)-3-{4-[2-(2-етилпропіл-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(±)-3-{4-[2-(2-формілпропіл-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(+)-3-{4-[2-(2-формілпропіл-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(-)-3-{4-[2-(2-формілпропіл-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(±)-3-{4-[2-(2-ацетилпропіл-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(+)-3-{4-[2-(2-ацетилпропіл-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(-)-3-{4-[2-(2-ацетилпропіл-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(±)-3-{4-[2-(2-етил-5-метилпропіл-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(+)-3-{4-[2-(2-етил-5-метилпропіл-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(-)-3-{4-[2-(2-етил-5-метилпропіл-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(±)-3-{4-[2-(5-метил-2-пропілпропіл-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(+)-3-{4-[2-(5-метил-2-пропілпропіл-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(-)-3-{4-[2-(5-метил-2-пропілпропіл-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(±)-3-{4-[2-(5-метил-2-н-бутилпропіл-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(+)-3-{4-[2-(5-метил-2-н-бутилпропіл-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(-)-3-{4-[2-(5-метил-2-н-бутилпропіл-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(±)-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілпропіл-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(+)-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілпропіл-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(-)-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілпропіл-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

[illegible]

[illegible][illegible]

(±)-3-{4-[2-(3-карбоксиметил-2-метил-5-

(-)-3-{4-[2-(5-метил-2-(4-етоксифеніл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(±)-3-{4-[2-(5-метил-2-(5-метилтіофен-2-іл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(+)-3-{4-[2-(5-метил-2-(5-метилтіофен-2-іл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(-)-3-{4-[2-(5-метил-2-(5-метилтіофен-2-іл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(±)-3-{4-[2-(2,3-диметил-5-феніл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(+)-3-{4-[2-(2,3-диметил-5-феніл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(-)-3-{4-[2-(2,3-диметил-5-феніл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(±)-3-{4-[2-(5-метил-2-(хінолін-2-іл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(+)-3-{4-[2-(5-метил-2-(хінолін-2-іл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(-)-3-{4-[2-(5-метил-2-(хінолін-2-іл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(±)-3-{4-[2-(5-метил-2-(піридин-4-іл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(+)-3-{4-[2-(5-метил-2-(піридин-4-іл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(-)-3-{4-[2-(5-метил-2-(піридин-4-іл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(±)-3-{4-[2-(5-метил-2-(піридин-2-іл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(+)-3-{4-[2-(5-метил-2-(піридин-2-іл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(-)-3-{4-[2-(5-метил-2-(піридин-2-іл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(±)-3-{4-[2-(5-метил-2-(піридин-3-іл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(+)-3-{4-[2-(5-метил-2-(піридин-3-іл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(-)-3-{4-[2-(5-метил-2-(піридин-3-іл)пірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(E/Z)-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілпірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипроп-2-енову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

(E)-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілпірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипроп-2-енову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри,

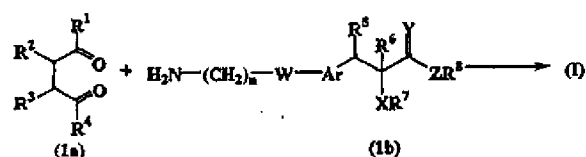
(Z)-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілпірол-1-

іл)етокси]феніл}-2-етоксипроп-2-енову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі та її складні ефіри.

Знаки (+) та (-) на початку назви чи перед номером сполуки мають позначати правообертальні чи лівообертальні ізомери сполуки. Вони можуть містити лише один оптичний ізомер чи різну кількість іншого оптичного ізомеру, так що сумарний знак обертання площі поляризації світла може бути (+) чи (-) у залежності від обставин. Знак (±) на початку назви чи номера сполуки має позначати рацемічну суміш двох енантіомерів з майже нульовим обертанням площі поляризації світла. Термін "та її складні ефіри" включає похідні складних ефірів карбонової кислоти, як визначено раніше, краще, метилові чи етилові складні ефіри. Даний винахід охоплює використання не лише сполук за даним винаходом, представлених формулою (I), але також продуктів метаболізму цих сполук, що утворюються *in vivo*, для лікування захворювань, згаданих будь-де в даному описі.

Даний винахід пропонує також способи одержання нових сполук, представлених загальною формулою (I), їхніх таутомерних форм, їхніх похідних, їхніх аналогів, їхніх стереоізомерів, їхніх фармацевтично прийнятних солей та їхніх фармацевтично прийнятних сольватів, де R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, W, X, Y, Z, Ar та n мають визначені вище значення. Ці способи описані нижче, включаючи:

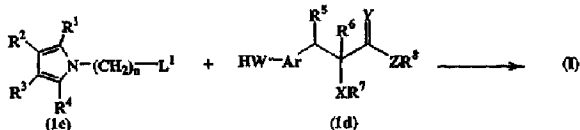
Шлях 1:



Реакція сполуки загальної формули (1a), у якій усі символи є такими, як визначено раніше, зі сполукою формули (1b), що може бути оптично активною чи рацемічною, у якій усі символи є такими, як визначено раніше, з одержанням сполуки загальної формули (I), може бути проведена шляхом циклізації за Паалом-Кнорром [Paal C. Ber., 1885, 18, 367; Knorr, L. Ber., 1885, 18, 299]. Реакція може бути проведена нерозведеною чи у присутності розчинника чи їхньої суміші, такого як тетрагідрофуран, гексан, циклогексан, толуол, метанол, етанол, гептан, петролейний ефір, ксилон, бензол, етилацетат, трет-бутилацетат, 1,2-дихлоретан, ізопропанол, діоксан, циклогексан, ацетонітрил і т.п. Температура реакції може змінюватися від 0°C до температури кипіння зі зворотним холодильником використаного розчинника (розчинників). Вода, що утворюється, може видалятися за допомогою водяного сепаратора Діна-Старка чи водопоглинаючого агента, такого як молекулярні сита. Реакція може бути проведена без використання чи у присутності інертної атмосфери, такої як N₂, He чи Ar. Реакція може бути проведена у кислотних умовах, створених, такими кислотами, як оцтова кислота, пропіонова кислота, масляна кислота, ізомасляна кислота, півалінова кислота, п-толуолсульфонова кислота, камфорсульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, трифлюоро-

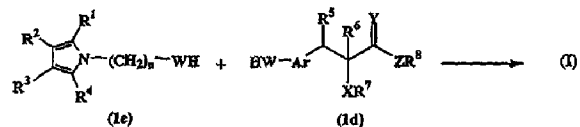
цтова кислота, хлороцтова кислота, хлорпропіонова кислота, фенілоцтова кислота, фенілпропіонова кислота, маленова кислота, бурштинова кислота, бензойна кислота, галогенована бензойна кислота, толуїлова кислота і т.п. Можуть бути використані також мінеральні кислоти, такі як HCl чи HBr. Час реакції може змінюватися від 5 хвилин до 72 годин, краще, від 1 до 48 годин.

Шлях 2:



Реакція сполуки формули (1c), де усі символи є такими, як було визначено раніше, а L¹ позначає відхідну групу, таку як атом галогену, п-толуолсульфонат, метансульфонат, трифлюорметансульфонат і т.п., зі сполукою формули (1d), яка може бути оптично активною чи рацемічною, де W позначає O чи S, а всі інші символи мають визначені раніше значення, з одержанням сполуки загальної формули (1). Ця реакція може бути проведена у присутності розчинників, таких як ацетон, тетрагідрофуран, диметилсульфоксид, діоксан, ацетонітрил, диметилформамід, DME (диметиловий ефір етиленгліколю), бензол, толуол, петролейний ефір, гептан, гексан, 2-бутанон, ксилол, спирт, такий як метанол, етанол, пропанол, бутанол, ізобутанол, трет-бутанол, пентанол і т.п., чи їхньої суміші. У цій реакції може бути використана основа, така як карбонат лужного металу, такий як K₂CO₃, Na₂CO₃, CsCO₃ і т.п., чи гідроксид лужного металу, такий як NaOH, KOH і т.п. Якщо використаний розчинник є апротонним чи не містить карбонільної групи, то може бути використаний гідрид лужного металу, такий як NaNH, KNH. Реакція може бути проведена при температурі в інтервалі від 0°C до температури кипіння зі зворотним холодильником використаного розчинника (розчинників), і час реакції може змінюватися від 1 до 48 годин.

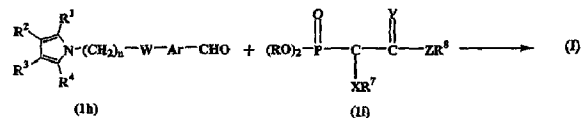
Шлях 3:



Реакція сполуки загальної формули (1e), де усі символи є такими, як було визначено раніше, а W позначає атом кисню, зі сполукою загальної формули (1d), що може бути оптично активною чи рацемічною, де W позначає O чи S, а всі інші символи мають визначені раніше значення, може бути проведена з використанням агента сполучення, такого як DCC, EDC, триарилфосфін/діалкілазидикарбоксилат, такий як PPh₃/DEAD чи PPh₃/DIAD і т.п. Може підтримуватися інертна атмосфера з використанням N₂, Ar чи He. Може бути використаний розчинник, такий як тетрагідрофуран, діоксан, DME, толуол, дихлорметан, хлороформ, чотиріхлористий вуглець, ацетонітрил і т.п. Сполуки, такі як 4-диметиламінопіридин, гідроксибензотриазол і т.д., можуть бути викорис-

тані в кількості від 0,05 до 2 еквівалентів. Може бути використана температура реакції в інтервалі від 0°C до температури кипіння розчинника зі зворотним холодильником, краще, від 20°C до 80°C. Тривалість реакції може змінюватися від 0,5 до 24 год., краще, від 0,5 до 12 годин.

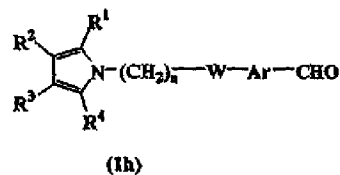
Шлях 4:



Реакція сполуки загальної формули (1h), у якій всі символи були визначені раніше, зі сполукою формули (1i), у якій всі символи були визначені раніше, а R позначає (C₁-C₈)-алкіл, з одержанням сполуки формули (1), де R⁵ та R⁶ позначають зв'язок, а всі інші символи мають визначені раніше значення, може бути проведена в умовах проведення реакції Виттіга-Хорнера, у присутності основи, такої як гідриди лужних металів, такі як NaNH чи KNH, алкоксили лужних металів, такі як NaOMe, NaOEt, K⁺трет-BuO⁻, чи їхньої суміші, літіюорганічних сполук, таких як CH₃Li, BuLi, втор-BuLi, LDA (діізопропіламід літію) і т.п. Може бути використаний апротонний розчинник, такий як ТГФ, діоксан, ДМФ, ДМСО, DME і т.п. чи їхня суміш. HMPA сприяє протіканню реакції, але є несуттєвим. Реакція може бути проведена при температурі в інтервалі від -80°C до 100°C, краще, від 0°C до 30°C. Реакція протікає більш ефективно в безводних та інертних умовах.

Сполука формули (1), у якій R⁵ та R⁶ позначають зв'язок, може бути відновлена до сполуки загальної формули (1), у якій кожний з R⁵ та R⁶ позначає атом гідрогену, шляхом проведення реакції з газоподібним гідрогеном у присутності каталізатора, такого як 5-10% Pd/C, Rh/C, Pt/C, Ni Ренея і т.п., причому може бути використано 5-100%мас/мас, каталізатора чи їхньої суміші. Тиск газоподібного гідрогену може складати від однієї атмосфери до 0,65МПа (80psi). Придатними розчинниками є спирти, такі як етанол, метанол і т.п., етилацетат, ТГФ, діоксан, оцтова кислота і т.п. Для цього процесу відновлення може бути використана температура, що знаходиться в інтервалі від 20°C до 80°C. Для цього процесу відновлення може бути використана також система метал-розчинник, така як магній у спирту чи амальгама натрію у спирту.

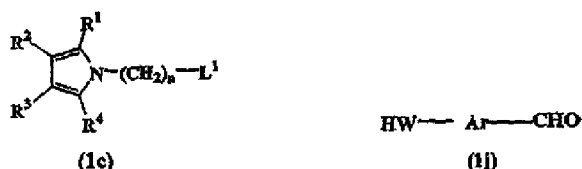
Згідно з ознакою даного винаходу, пропонується проміжна сполука формули (1h):



у якій R² та R³ позначають гідроген, а R¹, R⁴ можуть бути однаковими чи різними і позначають гідроген, галоїдалкіл, пергалоїдалкіл, нітро, ціано, форміл, або заміщені чи незаміщені групи, вибрані з лінійного чи розгалуженого (C₁-C₆)-алкілу, ліній-

ного чи розгалуженого (C₂-C₆)-алкенілу, лінійного чи розгалуженого (C₂-C₆)-алкінілу, (C₃-C₇)-циклоалкілу, (C₃-C₇)-циклоалкенілу, арилу, аралкілу, гетероциклу, гетероарилу, гетероцикл-(C₁-C₆)-алкілу, гетероар-(C₁-C₆)-алкілу, ацилу, ацилокси, карбонової кислоти та її похідних, таких як складні ефіри та аміді, гідроксіалкілу, аміноалкілу, монозаміщеного чи дизаміщеного аміноалкілу, алкоксиалкілу, арилоксиалкілу, аралкоксиалкілу, (C₁-C₆)-алкілтіо, тіо-(C₁-C₆)-алкілу, арилтіо, похідних сульфенільної та сульфонільної груп, сульфонової кислоти та її похідних, n позначає ціле число 2, W позначає O, S чи NR⁹, де R⁹ позначає гідроген, (C₁-C₆)-алкілну чи арильну групи, Ar позначає заміщену чи незаміщену двовалентну ізольовану чи конденсовану ароматичну гетероароматичну групу.

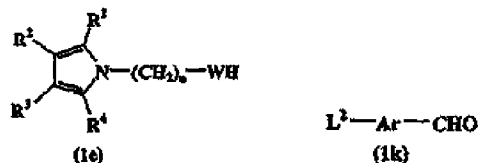
Згідно з іншою ознакою даного винаходу, пропонується спосіб одержання проміжної сполуки загальної формули (Ih), як визначено вище, який включає проведення реакції сполуки загальної формули (Ic):



де R¹-R⁴, n мають вказані вище значення, а L¹ позначає атом галогену, такий як хлор, бром чи йод, або відхідну групу, таку як метансульфонат, трифлюорметансульфонат, п-толуолсульфонат і т.п., зі сполукою формули (Ij), де Ar та W мають вказані вище значення.

Реакція сполуки формули (Ic) зі сполукою формули (Ij) з одержанням сполуки формули (Ih) може бути проведена у присутності розчинника, такого як ацетон, ТГФ, ДМСО, діоксан, 2-бутанон, ацетонітрил, ДМФ, DME, бензол, толуол, ксилол, спирти, такі як метанол, етанол, пропанол, бутанол, ізобутанол, трет-бутанол, пентанол і т.п., чи їхньої суміші. Можуть бути використані основи, такі як карбонати лужних металів, такі як K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃ і т.п., гідроксиди лужних металів, такі як NaOH, KOH і т.п., чи їхні суміші. Можуть бути використані гідриди лужних металів, такі як NaH, KH і т.п., у випадках, коли використаний розчинник є апротонним та не містить карбонільної групи. Температура реакції може змінюватися від 20°C до температури кипіння зі зворотним холодильником використаного розчинника (розчинників), а час реакції може змінюватися від 1 до 48 годин. Може підтримуватися інертна атмосфера за допомогою інертних газів, таких як N₂, Ar чи He.

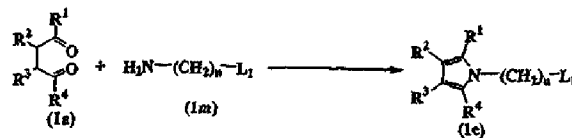
За іншим варіантом, проміжна сполука загальної формули (Ih) може бути також одержана шляхом проведення реакції сполуки загальної формули (Ie):



де R¹-R⁴, n та W мають вказані вище значення, зі сполукою формули (Ik), де Ar має вказані вище значення, а L² позначає атом галогену, такий як флюор, хлор, бром чи йод. Реакція сполуки формули (Ie) зі сполукою формули (Ik) з одержанням сполуки формули (Ih) може бути проведена у присутності розчинників, таких як ТГФ, ДМФ, ДМСО, DME і т.п. Можуть бути використані суміші розчинників. Може підтримуватися інертна атмосфера за допомогою інертних газів, таких як N₂, Ar чи He. Реакція може бути здійснена у присутності основи, такої як K₂CO₃, Na₂CO₃, NaNH чи їхніх сумішей. Температура реакції може змінюватися від 20°C до 150°C, краще, в інтервалі від 30°C до 100°C. Тривалість реакції може змінюватися в інтервалі від 1 до 24 годин, краще, від 2 до 6 годин.

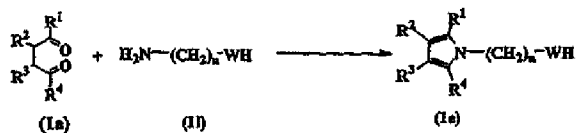
Реакція сполуки загальної формули (Ie), у якій W позначає O, а всі інші символи мають визначені раніше значення, зі сполукою формули (Ij) може бути проведена з використанням придатних агентів сполучення, таких як дициклогексилсечовина, триарилфосфін/діалкілазидкарбоксилат, такий як PPh₃/DEAD і т.п. Реакція може бути проведена у присутності розчинників, таких як ТГФ, DME, CH₂Cl₂, CHCl₃, толуол, ацетонітрил, чотирихлористий вуглець і т.п. Може підтримуватися інертна атмосфера за допомогою інертних газів, таких як N₂, Ar чи He. Реакція може бути здійснена у присутності DMAP, HOBT, які можуть бути використані в діапазоні від 0,05 до 2 еквівалентів, краще, від 0,25 до 1 еквівалента. Температура реакції може змінюватися від 0°C до 100°C, краще, в інтервалі від 20°C до 80°C. Тривалість реакції може змінюватися від 0,5 до 24 годин, краще, від 6 до 12 годин.

В іншому варіанті втілення даного винаходу, пропонується спосіб одержання сполуки загальної формули (Ic), який включає проведення реакції сполуки загальної формули (Ia), у якій R¹-R⁴ мають вказані вище значення,



із заміщеною аміносполукою (Im), у якій всі символи мають вказані вище значення, з одержанням проміжної сполуки загальної формули (Ic).

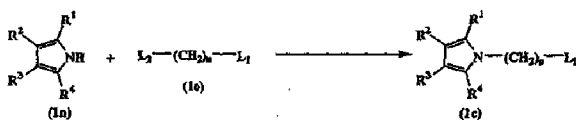
У ще іншому варіанті втілення даного винаходу, пропонується спосіб одержання сполуки загальної формули (Ie), який включає проведення реакції сполуки загальної формули (Ia), у якій R¹-R⁴ мають вказані вище значення,



із заміщеною аміносполукою (II), у якій всі символи мають вказані вище значення, з одержанням проміжної сполуки загальної формули (Ie).

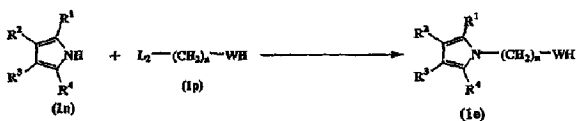
Реакції сполук загальної формули (Ia) зі сполукою загальної формули (II) чи сполукою загальної формули (Im) можуть бути проведені нерозведеними чи у присутності розчинників чи їхньої суміші, таких як тетрагідрофуран, гексан, толуол, метанол, етанол, гептан, петролейний ефір, ксилол, бензол, етилацетат, трет-бутилацетат, 1,2-дихлоретан, ізопропанол, трет-бутанол, діоксан, циклогексан, ацетонітрил і т.п. Температура реакції може змінюватися від 0°C до температури кипіння зі зворотним холодильником використаного розчинника (розчинників). Вода, що утворюється, може видалятися за допомогою водяного сепаратора Діна-Старка чи засобами поглинання води, такими як молекулярні сита. Реакція може бути проведена у присутності інертної атмосфери, такої як N₂, He чи Ar. Реакція може бути проведена у присутності кислоти, такої як оцтова кислота, пропіонова кислота, масляна кислота, ізомасляна кислота, півалінова кислота, п-толуолсульфонові кислота, камфорсульфонові кислота, бензолсульфонові кислота, трифлюорооцтова кислота, хлороцтова кислота, хлорпропіонова кислота, фенілоцтова кислота, фенілпропіонова кислота, малінова кислота, бурсітинова кислота, бензойна кислота, галогенована бензойна кислота, толуїлова кислота і т.п.

У ще іншому варіанті втілення даного винаходу, пропонується альтернативний спосіб одержання сполуки загальної формули (Ic), який включає проведення реакції сполуки загальної формули (In), у якій R¹-R⁴ мають вказані вище значення,



зі сполукою формули (Ic), у якій L₁ та L₂ можуть бути однаковими чи різними і позначають відхідні групи, такі як атом галогену, такий як Cl, Br чи I, метансульфонат, п-толуолсульфонат і т.п., а n має вказані вище значення.

У ще іншому варіанті втілення даного винаходу, пропонується альтернативний спосіб одержання сполуки загальної формули (Ie), який включає проведення реакції сполуки загальної формули (In), у якій R¹-R⁴ мають вказані вище значення,

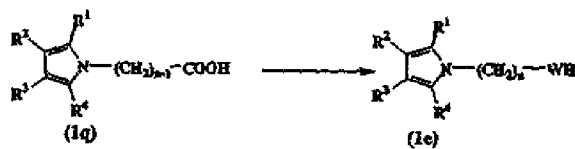


зі сполукою формули (Ip), у якій L₂ позначає відхідні групи, такі як атом галогену, такий як Cl, Br чи I, метансульфонат, п-толуолсульфонат і т.п., а

n має визначені вище значення.

Реакція сполуки загальної формули (In) з (Io) або (Ip) може бути проведена у розчинниках, таких як спирт, такий як метанол, етанол, ізопропанол і т.п., ТГФ, діоксан, ДМСО, ДМФ, ацетонітрил, гептан, бензол, толуол, ксилол і т.п. Реакція може бути проведена у присутності основ, таких як NaNH, KN, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaOH, KOH, LiNH₂, NaNH₂ і т.п. Може бути використаний каталізатор фазового перенесення, такий як галогенід тетрабутиламонію, гідроксид тетрабутиламонію (ТВАН) і т.п. Температура реакції може змінюватися від 0°C до температури кипіння зі зворотним холодильником використаного розчинника. Реакція може бути проведена у присутності інертної атмосфери, такої як N₂, He чи Ar.

За іншим варіантом втілення даного винаходу, пропонується спосіб одержання сполуки загальної формули (Ie), у якій R¹-R⁴ та n мають вказані вище значення, а W позначає O, який включає відновлення відповідної кислоти.



Відновлення сполуки загальної формули (Iq) може бути проведене у присутності розчинників чи їхньої суміші, таких як тетрагідрофуран, діоксан, ефір і т.п. Температура реакції може змінюватися від 0°C до температури кипіння зі зворотним холодильником використаного розчинника (розчинників). Реакція може бути проведена у присутності інертної атмосфери, такої як N₂, He чи Ar. Може бути використаний придатний відновний агент, такий як боргідрид натрію/йод, диборан та його похідні, LiAlH₄ і т.п.

Сполука загальної формули (Iq) може бути одержана за реакцією сполуки загальної формули (In) зі сполукою L₁(CH₂)_n-COOR, де L₁ та R мають вказані вище значення, з наступним гідролізом складноєфірної групи до кислоти з використанням звичайних методів.

Сполуки за даним винаходом мають центри асиметрії та існують у виді рацематів чи рацемічних сумішей, а також як індивідуальні діастереомери будь-якого з можливих ізомерів, включаючи оптичні ізомери, які включені до даного винаходу. Стереοізомери сполук за даним винаходом можуть бути одержані одним чи кількома з описаних нижче способів:

i. Один чи кілька з реагентів можуть бути використані у формі їхніх окремих ізомерів. Наприклад, сполуки (1b) чи (1d) можуть бути чистими стереοізомерами.

ii. У процесі відновлення можуть бути використані оптично чисті каталізатори чи хіральні ліганди разом з металевими каталізаторами. Металевий каталізатор може бути родієм, рутенієм, індієм і т.п. Хіральні ліганди можуть бути, краще, хіральними фосфінами. [Principles of Asymmetric synthesis, J.E. Baldwin Ed., Tetrahedron series, Volume 14, сторінки 311-316].

iii. Суміш стереοізомерів може бути розділена

у звичайний спосіб, такий як мікробне розділення, розділення одержаних діастереомерних солей за допомогою хіральних кислот чи хіральних основ. Хіральними кислотами можуть бути винна кислота, мигдалева кислота, молочна кислота, камфорсульфонова кислота, амінокислоти і т.п. Хіральними основами можуть бути алкалоїди хінного дерева, (+)- чи (-)-бруцин, α -метилбензиламін, (+)- чи (-)-фенілгліцинол, ефедрин, аміноцукри, такі як глюкозаміни, чи основна амінокислота, така як лізин, аргінін і т.п.

iv. Розділення суміші стереоізомерів може бути також здійснене хімічними методами шляхом дериватизації сполуки хіральною сполукою, такою як хіральні аміни, хіральні кислоти, хіральні аміноспирти, амінокислоти у 1:1 суміші діастереомерів, після чого діастереомери можуть бути розділені звичайними методами фракційної кристалізації, хроматографії і т.п. з подальшим відщепленням похідних [Jaques et al. "Enantiomers, Racemates and Resolution", Wiley Interscience, 1981, R.A. Sheldon, in "Chirotechnology", Marcel Dekker, Inc. NY, Basel, 1993, 173-204 та наведені посилання, A.N. Collins, G.N. Sheldrack and J. Crosby, in "Chirality in Industry II", John Wiley & Sons, Inc, 1997, 81-98 та наведені посилання, E.L. Eliel and S.H. Wilen, in "Stereochemistry of Organic Compound", John Wiley & Sons, Inc, 1999, 297-464 та наведені посилання].

Слід вважати, що у будь-якій з описаних вище реакцій будь-яка реакційноздатна група може бути захищеною у відповідності до звичайної хімічної практики. Придатними захисними групами у будь-якій з описаних вище реакцій є ті, що звичайно використовуються в цій області техніки. Способи утворення та видалення таких захисних груп є звичайними способами, придатними для застосування у молекулі, яку захищають. [Див.: T.W. Greene and P.G.M. Wuts "Protective groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc, 1999, 3rd Ed., 201-245, а також наведені посилання].

Слід вважати, що описаний вище синтез сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі та/або її фармацевтично прийнятного сольвату є стереоселективною процедурою, і що сполука формули (I) є ізольованим стереоізомером. Краще, сполука формули (I) має форму суміші, що містить менш ніж 50%мас./мас. її рацемічного ізомеру, і має чистоту, наприклад 80-100%, краще, 90-100%, наприклад 90-95%, ще краще, 95-100%, наприклад, має оптичну чистоту 95%, 96%, 97%, 98%, 99% та 99,99%.

Краще, сполуки формули (I), чи їхні фармацевтично прийнятні солі та/або їхні фармацевтично прийнятні сольвати знаходяться у оптично чистій формі.

Абсолютна стереохімія сполук може бути визначена з використанням звичайних методів, таких як рентгенівська кристаліграфія.

Фармацевтично прийнятні солі, що є частиною даного винаходу, можуть бути одержані шляхом обробки сполуки формули (I) 1-6 еквівалентами основи, такої як гідроксид натрію, метоксид натрію, етоксид натрію, гідроксид натрію, трет-бутоксид калію, гідроксид кальцію, ацетат кальцію, хлорид кальцію, гідроксид магнію, хлорид магнію, алко-

ксид магнію і т.п. Можуть бути використані розчинники, такі як вода, ацетон, простий ефір, ТГФ, метанол, етанол, т-бутанол, 2-бутанол, діоксан, пропанол, бутанол, ізопропанол, діізопропіловий ефір, трет-бутиловий ефір чи їхні суміші. Можуть бути використані органічні основи, такі як лізин, аргінін, метилбензиламін, етаноламін, діетаноламін, триметамін, холін, гуанідин та їхні похідні. Кислотно-адитивні солі, у тих випадках, коли вони є застосовними, можуть бути одержані шляхом обробки кислотами, такими як винна кислота, мигдалева кислота, фумарова кислота, яблучна кислота, молочна кислота, малеїнова кислота, саліцилова кислота, лимонна кислота, аскорбінова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, оксинафтойна кислота, метансульфонова кислота, оцтова кислота, бензойна кислота, бурштинова кислота, пальмітинова кислота, хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота і т.п., у розчинниках, таких як вода, спирти, прості ефіри, етилацетат, діоксан, ТГФ, ацетонітрил, ДМФ чи нижчий алкілкетон, такий як ацетон, чи їхні суміші.

Інший аспект даного винаходу включає фармацевтичну композицію, що містить як активний інгредієнт щонайменше одну зі сполук загальної формули (I), їхніх похідних, їхніх аналогів, їхніх таутомерних форм, їхніх стереоізомерів, їхніх фармацевтично прийнятних солей, їхніх фармацевтично прийнятних сольватів разом з фармацевтично застосовними носіями, розріджувачами і т.п.

Фармацевтичні композиції, що містять сполуку за даним винаходом, можуть бути виготовлені у звичайний спосіб, наприклад, як описано у книзі: [Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed., 1995]. Композиції можуть знаходитись у звичайних формах, таких як капсули, таблетки, порошки, розчини, суспензії, сиропи, аерозолі чи засоби для локального застосування. Вони можуть містити придатні тверді чи рідкі носії чи знаходитись у придатному стерильному середовищі для одержання розчинів чи суспензій для ін'єкції. Композиції можуть містити від 0,5 до 20%, краще, від 0,5 до 10%мас., активної сполуки, а решту складають фармацевтично прийнятні носії, ексципієнти, розріджувачі, розчинники і т.п.

Типові композиції, що містять сполуку формули (I) чи її фармацевтично прийнятну кислотну адитивну сіль, є асоційованими з фармацевтично прийнятними ексципієнтами, що можуть бути носієм чи розріджувачем, або можуть бути розбавлені носієм, або включені усередину носія, який може мати форму капсули, саше, паперового чи іншого контейнера. Якщо носій є розріджувачем, він може бути твердим, напівтвердим чи рідким матеріалом, що виконує роль носія, ексципієнтів чи середовища для активної сполуки. Активна сполука може бути адсорбована на зернистому твердому носії, наприклад, у саше. Деякими придатними носіями є вода, сольові розчини, спирти, поліетиленгліколі, полігідроксіетоксилована рицинова олія, арахісова олія, оливкова, желатин, лактоза, каолін, сахароза, циклодекстрин, амілоза, стеарат магнію, тальк, желатин, агар-агар, пектин, гуміарабік, стеаринова кислота чи нижчі алкільні ефіри целюлози, кремнієва кислота, жирні кислоти, аміни жирних кислот,

моногліцериди та дигліцериди жирних кислот, складні ефіри пентаеритриту та жирних кислот, поліоксіетилен, гідроксиметилцелюлоза та полівінілпіролідон. Аналогічно, носій чи розріджувач може включати будь-який відомий фахівцям матеріал з уповільненим виділенням, такий як гліцерилмоностеарат чи гліцерилдистеарат, сам чи у суміші з воском. Композиції можуть також включати змочувальні агенти, емульгувальні та суспендувальні агенти, консерванти, підсолоджувальні агенти чи смакові агенти. Композиції за даним винаходом можуть бути виготовлені таким чином, щоб забезпечувати швидке, уповільнене чи затримане вивільнення активного інгредієнта після введення пацієнту з використанням процедур, відомих фахівцям.

Фармацевтичні композиції можуть бути стерилізовані та змішані, якщо бажано, з допоміжними агентами, емульгаторами, буферами та/або забарвлюючими речовинами і т.п., які не реагують з активною сполукою з погіршенням її властивостей.

Шлях введення може бути будь-яким шляхом, що ефективно доставляє активний лікарський засіб до потрібної чи бажаної ділянки дії, таким як оральний, назальний, трансдермальний, легеневий чи парентеральний, наприклад, ректальний, у формі депо, підшкірний, внутрішньовенний, інтрауретральний, внутрішньом'язовий, інтраназальний, у формі очного розчину чи мазі, краще, оральним шляхом.

Якщо для перорального введення використовується твердий носій, то препарат може бути таблетованим, поміщеним до твердої желатинової капсули у формі порошку чи гранул, або він може мати форму пастилки чи льодяника. Якщо використовується рідкий носій, то препарат може мати форму сиропу, емульсії, м'яких желатинових капсул чи стерильної рідини для ін'єкцій, такої як водна чи неводна рідка суспензія чи розчин.

При назальному введенні препарат може містити сполуку формули (I), розчинену чи суспендовану у рідкому носії, зокрема, у водному носії, для застосування у аерозолях. Носій може містити домішки, такі як солюбілізатор, наприклад, пропіленгліколь, поверхнево-активні речовини, засіб посилення адсорбції, такий як лецитин (фосфатидилхолін) чи циклодекстрин, або консервант, такий як парабени.

Для парентерального застосування особливо придатними є розчини чи суспензії для ін'єкцій, краще, водні розчини з активною сполукою, розчиною у полігідроксилованій рициновій олії.

Таблетки, драже чи капсули, що містять тальк та/або вуглеводень як носій чи зв'язуюче і т.п., є особливо придатними для орального застосування. Краще, носії для таблеток, драже чи капсул включають лактозу, кукурудзяний крохмаль та/або картопляний крохмаль. Сироп чи еліксир можуть бути використані у тих випадках, коли потрібний підсолоджений носій.

Типова таблетка, що може бути виготовлена звичайним таблетуванням,

Серцевина:

Активна сполука (у формі вільної сполуки і її солі)	5,0мг
Колоїдний діоксид силіцію	1,5мг

Целюлоза, мікрокристалічна	70,0мг
Модифікована целюлозна смола	7,5мг
Стеарат магнію	ад.

Покриття:

НРМС (гідроксипропілметилцелюлоза), приблизно	9,0мг
---	-------

*Mywacett 9-40 T, приблизно	0,9мг
-----------------------------	-------

може містити:
* Ацилований моногліцерид, що використовується як пластифікатор для плівкового покриття.

Сполуки загальної формули (I) чи їхні композиції є корисними для лікування та/або профілактики захворювань, спричинених метаболічними розладами, такими як гіперліпідемія, інсулінорезистентність, резистентність до лептину, гіперглікемія, ожиріння чи запалення.

Ці сполуки є придатними для лікування гіперхолестеринемії, сімейної гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії, діабету типу 2, дисліпідемії, розлади, асоційовані з синдромом X, такі як гіпертензія, ожиріння, інсулінорезистентність, ішемічна хвороба серця, атеросклероз, ксантома, інсульт, захворювання периферичних судин та споріднені розлади, діабетичні ускладнення, деякі ниркові захворювання, такі як гломерулонефрит, гломерулосклероз, нефротичний синдром, гіпертонічний нефросклероз, ретинопатія, нефропатія, псоріаз, синдром полікістозу яєчників, остеопороз, запальні хвороби кишечника, міотонічна дистрофія, артеріосклероз, ксантома, панкреатит, та для лікування раку.

Сполуки за винаходом можуть бути введені ссавцю, особливо, людині, що потребує такого лікування, профілактики, усунення чи полегшення симптомів або поліпшення стану при згаданих вище захворюваннях.

Сполуки за даним винаходом є ефективними в широкому інтервалі доз, однак, точна доза, шлях введення та форма композиції залежать від суб'єкта, якого лікують, і визначаються лікарем чи ветеринаром, відповідальним за лікування суб'єкта. Загалом, можуть бути використані дози від близько 0,025 до близько 200мг, краще, від близько 0,1 до близько 100мг, на добу. Загалом, дозована лікарська форма включає як активний інгредієнт приблизно від 0,01 до 100мг сполуки формули (I) разом з фармацевтично прийнятним носієм. Звичайно придатні дозовані лікарські форми для назального, перорального, трансдермального чи легеневого введення включають від близько 0,001мг до близько 100мг, краще, від 0,01мг до близько 50мг, активного інгредієнта, змішаного з фармацевтично прийнятним носієм чи розріджувачем.

В іншому аспекті даного винаходу пропонується спосіб лікування та/або профілактики згаданих вище захворювань.

У ще іншому аспекті даного винаходу передбачене використання однієї чи кількох сполук загальної формули (I) або фармацевтично прийнятних солей для виготовлення лікарського засобу, що їх містить, для лікування та/або профілактики захворювань, згаданих в цьому документі.

Ще іншим аспектом даного винаходу є використання сполуки за даним винаходом самої чи у

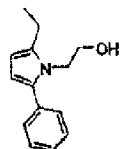
комбінації зі статинами, глітазонами, бігуанідами, інгібіторами ангіотензину II, аспірином, засобом посилення секреції інсуліну, інгібітором β -ситостеролу, сульфонілсечовинами, інсуліном, похідними фібринової кислоти, нікотиновою кислотою, холестираміном, холестиполом чи пробуклолом, інгібіторами α -глікозидази чи антиоксидантами, які можуть вводитися разом з нею чи на протязі такого періоду часу, щоб виявлявся синергічний ефект.

Винахід пояснюється детально наведеними нижче прикладами, які надані лише для ілюстрації і тому не повинні тлумачитися як такі, що обмежують обсяг винаходу.

Спектральні дані ^1H ЯМР, наведені у таблицях (див. нижче), є записаними за допомогою 300-МГц спектрометра (Bruker AVANCE-300) та даються за шкалою δ . Якщо не вказано інше, то як розчинник для ЯМР використовувався CDCl_3 , а як внутрішній стандарт - тетраметилсилан.

Синтез 1

Одержання 1-(2-гідроксіетил)-5-етил-2-феніл-1Н-піролу (Сполука №17):

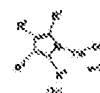


(Сполука № 17)

Суміш 1-фенілгексан-1,4-діону (5г), етаноламіну (1,6г) та півалінової кислоти (2,15г) у суміші розчинників, що містить н-гептан:тетрагідрофуран:толуол (4:1:1, 50мл), кип'ятять зі зворотним холодильником при перемішуванні при температурі 110-120°C. Воду, що утворюється під час реакції, видаляють азеотропно протягом 3-4 годин. Реакційну суміш охолоджують та розчинник видаляють. Одержаний залишок розчиняють у дихлорметані (50мл), промивають насиченим розчином бікарбонату натрію (50мл), водою (50мл), а потім розсолем (50мл), осушають (Na_2SO_4) та розчинник упарюють. Сирову сполуку одержують у вигляді маслянистої маси. Сирову речовину використовують на наступній стадії без очищення.

У спосіб, аналогічний описаному у Синтезі 1, були одержані з відповідно заміщених дикетонів сполуки загальної формули (Ie), вказані у Таблиці 1. Такі дикетони можуть бути синтезовані різними шляхами, описаними в літературі.

Таблиця 1:



Сп. №	Замісники на пральному кільці у (Ie)	Молярна маса	Вихід
1	CH_3 H H CH_2CH_3 H ^1H : 1.28 (3H, t, J = 7.4 Гц), 2.22 (3H, s), 2.58 (2H, m, J = 7.4 Гц), 3.71 (2H, t, J = 5.80 Гц), 3.83 (2H, t, J = 5.80 Гц), 5.79-5.81 (2H, m).	133	89%
2	CH_3 H H $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ H ^1H : 1.02 (3H, t, J = 7 Гц), 1.69 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.5 (2H, t, J = 7.7 Гц), 4.1 (2H, t, J = 5.9 Гц), 4.95 (2H, t, J = 5.8 Гц), 5.8-5.82 (2H, m).	167	38%
3	CH_3 H H $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ H ^1H : 0.94 (3H, t, J = 7.2 Гц), 1.38-1.4 (2H, m), 1.98-1.87 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.53 (2H, t, J = 7.7 Гц), 3.7 (2H, t, J = 5.8 Гц), 5.89 (2H, t, J = 5.8 Гц), 5.7-5.8 (2H, m).	181	58%
4	CH_3 H H	201	62%
5	CH_3 H H	216	55%
6	CH_3 H H	215	80%
7	CH_3 H H	215	80%
8	CH_3 H H	231	85%
9	CH_3 H H	289	55%
10	CH_3 H H	219	52%
11	CH_3 H H	215.5	61%
12	CH_3 H	277	36%
13	CH_3 H H CH_2CH_3 ^1H : 1.21-1.24 (12H, d, J = 5.7 Гц), 2.91-2.98 (2H, m), 3.77 (1H, t, J = 6.2 Гц), 4.01 (2H, t, J = 6.2 Гц), 5.8 (2H, m).	198	83%
14	CH_3 H H	229	36%
15	CH_3 H	366	45%
16	CH_3 H H	167	82%

17	$-\text{CH}_2-$	H		Мол. масса = 215	Выход = 82%
^1H 1.32 (3H, c), 1.37 (3H, c), 3.68 (2H, м), 3.77 (2H, т, J = 5.6 Гц), 4.09 (2H, т, J = 5.6 Гц), 5.11 (1H, д, J = 3.4 Гц), 5.1 (1H, д, J = 3.4 Гц), 7.26-7.35 (5H, м).					
18	$-\text{CH}_2-$	H		Мол. масса = 229	Выход = 76%
^1H 2.04 (3H, c), 2.09 (3H, c), 2.32-2.58 (2H, м), 3.89 (2H, т, J = 5.8 Гц), 3.86 (2H, т, J = 5.8 Гц), 5.12 (1H, д, J = 3.3 Гц), 5.88 (1H, д, J = 3.5 Гц), 7.17-7.31 (5H, м).					
19	$-\text{CH}_2-$	H		Мол. масса = 231	Выход = 80%
^1H 2.33 (3H, c), 2.37 (3H, c), 3.82 (2H, м), 4.11 (2H, т, J = 6 Гц), 5.9 (1H, д, J = 3.3 Гц), 5.12 (1H, д, J = 3.3 Гц), 5.8-7.32 (4H, м).					
20	$-\text{CH}_2-$	H		Мол. масса = 207	Выход = 82%
^1H 1.24-1.81 (1H, м), 1.23 (3H, c), 2.47-2.52 (1H, м), 3.79-3.76 (2H, м), 3.94 (2H, т, J = 6 Гц), 5.81 (2H, м).					
21	$-\text{CH}_2-$	H		Мол. масса = 277	Выход = 76%
^1H 2.32 (3H, c), 2.37 (3H, c), 3.82 (2H, т, J = 6 Гц), (1H, д, J = 2.64 Гц), 5.15 (1H, д, J = 3.1 Гц), 7.2-7.6 (5H, м).					
22	$-\text{CH}_2-$	H		Мол. масса = 191	Выход = 70%
^1H 2.3 (3H, c), 2.33 (3H, c), 3.97 (2H, т, J = 5.8 Гц), 5.93 (1H, д, J = 3.6 Гц), 5.33 (1H, д, J = 3.3 Гц), 5.42 (1H, д, J = 1.87 Гц), 1.68 Гц, 7.402-7.4 (1H, м).					
23	$-\text{CH}_2-$	H		Мол. масса = 205	Выход = 89%
^1H 2.39 (3H, c), 2.39 (3H, c), 5.85 (2H, т, J = 5.77 Гц), 4.15 (2H, т, J = 5.8 Гц), 5.9 (1H, д, J = 3.3 Гц), 5.12 (1H, д, J = 3.43 Гц), 6.22 (1H, д, J = 3.69 Гц), 6.27 (1H, д, J = 3.54 Гц).					
24	$-\text{CH}_2-$	H		Мол. масса = 247	Выход = 100%
^1H 2.3 (3H, c), 2.49 (3H, c), 3.88 (2H, т, J = 6.93 Гц), 4.5 (2H, т, J = 6.9 Гц), 5.93-5.94 (1H, д, J = 0.738 Гц), 5.9 (1H, д, J = 0.805 Гц), 6.3 (1H, д, J = 3.4 Гц), 7.22-7.32 (4H, м).					
25	$-\text{CH}_2-$	H		Мол. масса = 238	Выход = 70%
^1H 2.34 (3H, c), 3.87 (2H, т, J = 5.9 Гц), 4.14 (2H, т, J = 6 Гц), 5.011 (1H, д, J = 3.4 Гц), 5.21 (1H, д, J = 3.5 Гц), 7.5 (2H, д, J = 8.5 Гц), 7.95 (2H, д, J = 8.5 Гц).					
26	$-\text{CH}_2-$	H		Мол. масса = 293	Выход = 76%
^1H 2.38 (3H, c), 3.85 (2H, т, J = 6 Гц), 4.99 (2H, т, J = 6 Гц), 5.8 (1H, д, J = 3.3 Гц), 6.08 (1H, д, J = 3.36 Гц), 5.98-7.38 (3H, м).					
27	$-\text{CH}_2-$	H		Мол. масса = 344	Выход = 89%
^1H 2.38 (3H, c), 2.4 (3H, c), 3.59 (2H, т, J = 5.7 Гц), 3.74 (2H, т, J = 5.7 Гц), 5.93 (1H, д, J = 3.4 Гц), 5.86 (1H, д, J = 3.4 Гц), 6.26-6.26 (1H, м), 5.31 (1H, т, J = 3.3 Гц), 7.23 (2H, д, J = 8.3 Гц), 7.43-7.48 (3H, м).					
28	$-\text{CH}_2-$	H		Мол. масса = 261	Выход = 100%
^1H 2.3 (3H, c), 3.85 (2H, т, J = 5.9 Гц), 3.88 (3H, c), 3.9 (3H, c), 4.06 (2H, т, J = 6.0 Гц), 5.84-5.95 (1H, м), 6.0 (1H, д, J = 3.1 Гц), 6.87-7.26 (3H, м).					
29	$-\text{CH}_2-$	H		Мол. масса = 258	Выход = 76%
^1H 2.52 (3H, c), 2.3 (3H, c), 3.61 (2H, т, J = 6.09 Гц), 4.15 (2H, т, J = 6.3 Гц), 5.9 (1H, д, J = 2.7 Гц), 6.02 (1H, д, J = 3.3 Гц), 6.7 (2H, д, J = 8.5 Гц), 7.16 (2H, д, J = 8.5 Гц).					
30	$-\text{CH}_2-$	H		Мол. масса = 328	Выход = 92%
^1H 1.4-1.63 (6H, м), 2.3 (3H, c), 2.49-2.5 (4H, м), 2.75 (2H, т, J = 6.93 Гц), 3.6 (2H, т, J = 6.2 Гц), 4.5 (2H, т, J = 6.3 Гц), 4.1 (2H, т, J = 6.3 Гц), 5.91-5.92 (1H, м), 6.5 (1H, д, J = 3.3 Гц), 6.889 (2H, д, J = 8.5 Гц), 7.2 (2H, д, J = 8.5 Гц).					

31	$-\text{CH}_2-$	H		Мол. масса = 257	Выход = 83%
^1H 2.3 (3H, c), 3.6 (2H, т, J = 6 Гц), 4.03 (2H, т, J = 6.1 Гц), 4.58 (2H, д, J = 5.3 Гц), 5.28-5.32 (2H, м), 5.3 (1H, д, J = 1.35 Гц), 5.4-5.48 (1H, м), 5.4 (1H, д, J = 1.5 Гц), 5.93 (1H, д, J = 3.36 Гц), 6.04 (1H, д, J = 3.42 Гц), 6.93 (2H, д, J = 8.5 Гц), 7.28 (2H, д, J = 8.5 Гц).					
32	$-\text{CH}_2-$	H		Мол. масса = 309	Выход = 76%
^1H 2.3 (3H, c), 3.64 (2H, т, J = 6 Гц), 4.08 (2H, т, J = 6.08 Гц), 5.85 (1H, д, J = 3.36 Гц), 6.11 (1H, д, J = 3.45 Гц), 7.25-7.42 (3H, м).					
33	$-\text{CH}_2-$	H		Мол. масса = 279	Выход = 89%
^1H 2.38 (3H, c), 2.58 (3H, c), 3.88 (2H, т, J = 5.7 Гц), 4.17 (2H, т, J = 5.8 Гц), 5.92 (1H, д, J = 3.3 Гц), 5.7 (1H, д, J = 3.5 Гц), 7.6 (2H, д, J = 8.5 Гц), 7.94 (2H, д, J = 8.5 Гц).					
34	$-\text{CH}_2-$	H		Мол. масса = 313	Выход = 89%
^1H 1.58-1.89 (1H, м), 2.3 (3H, c), 3.8 (2H, т, J = 6.0 Гц), 3.7 (2H, д, J = 6.2 Гц), 4.54 (2H, т, J = 6 Гц), 5.9 (1H, д, J = 3.3 Гц), 6.0 (1H, д, J = 3.3 Гц), 6.88 (2H, д, J = 8.5 Гц), 7.28 (2H, д, J = 8.5 Гц).					
35	$-\text{CH}_2-$	H		Мол. масса = 307	Выход = 86%
^1H 2.3 (3H, c), 3.74 (2H, т, J = 5.4 Гц), 4.13 (2H, т, J = 6 Гц), 5.9 (1H, д, J = 3.4 Гц), 5.2 (1H, д, J = 3.4 Гц), 7.93-7.95 (3H, м), 7.25-7.27 (1H, м).					
36	$-\text{CH}_2-$	H		Мол. масса = 357	Выход = 98%
^1H 2.3 (3H, c), 3.58 (2H, т, J = 6.0 Гц), 4.0 (2H, т, J = 6.0 Гц), 5.8 (2H, c), 5.91 (1H, д, J = 3.3 Гц), 6.0 (1H, д, J = 3.3 Гц), 6.96-6.98 (2H, м), 7.27-7.45 (7H, м).					
37	H	H		Мол. масса = 187	Выход = 69%
^1H 3.7 (2H, т, J = 5.4 Гц), 4.1 (2H, т, J = 5.4 Гц), 5.23 (2H, м), 6.6 (1H, м), 7.4-7.8 (5H, м).					
38	$-\text{CH}_2-$	H		Мол. масса = 185	Выход = 81%
^1H 0.88-0.81 (2H, м), 0.79-0.85 (2H, м), 1.65-1.7 (1H, м), 2.24 (2H, c), 3.87 (2H, т, J = 5.67 Гц), 4.11 (2H, т, J = 5.83 Гц), 5.88 (1H, д, J = 3.26 Гц), 5.76 (1H, д, J = 3.2 Гц).					
39	$-\text{CH}_2-$	H		Мол. масса = 241	Выход = 47%
^1H 2.35 (3H, c), 3.93 (2H, т, J = 5.77 Гц), 4.32 (2H, т, J = 5.76 Гц), 5.0 (1H, д, J = 3.63 Гц), 5.57 (1H, д, J = 3.63 Гц), 6.08 (1H, c), 7.54-7.2 (4H, м).					
40	$-\text{CH}_2-$	$-\text{COOCH}_2-$		Мол. масса = 259	Выход = 92%
^1H 2.83 (3H, c), 3.81-3.63 (2H, м), 3.79 (3H, c), 4.07-4.15 (2H, м), 6.54 (1H, c), 7.34-7.43 (5H, м).					
41	$-\text{CH}_2-$	H		Мол. масса = 241	Выход = 58%
^1H 2.3 (3H, c), 3.74 (2H, т, J = 5.7 Гц), 4.13 (2H, т, J = 5.9 Гц), 5.9 (1H, д, J = 3.0 Гц), 6.1 (1H, д, J = 3.0 Гц), 6.8 (1H, д, J = 3.8 Гц), 6.84 (1H, д, J = 3.8 Гц).					
42	$-\text{CH}_2-$	H		Мол. масса = 242	Выход = 89%
^1H 1.43 (3H, т, J = 6.97 Гц), 2.33 (3H, c), 3.5 (2H, т, J = 5.99 Гц), 4.02 (4H, м), 5.94 (1H, д, J = 3.28 Гц), 6.04 (1H, д, J = 3.35 Гц), 6.81 (2H, д, J = 8.69 Гц), 7.28 (2H, д, J = 8.69 Гц).					
43	$-\text{CH}_2-$	H		Мол. масса = 221	Выход = 93%
^1H 2.3 (3H, c), 2.4 (3H, c), 3.74 (2H, т, J = 6.0 Гц), 4.13 (2H, т, J = 6 Гц), 5.9 (1H, д, J = 3.4 Гц), 5.17 (1H, д, J = 3.4 Гц), 6.67 (1H, д, J = 3.4 Гц), 6.8 (1H, д, J = 3.4 Гц).					

44	CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	Мол. вага = 215	Вихід = 50%
¹ H: 2,08 (3H, c), 2,2 (3H, c), 3,82 (2H, т, J = 8 Гц), 4,07 (2H, т, J = 8 Гц), 6,3 (1H, c), 7,25 (1H, м), 7,3-7,4 (4H, м)						
45	CH ₃	H	H		Мол. вага = 245	Вихід = 100%
¹ H: 2,32 (3H, c), 3,62 (2H, т, J = 8,03 Гц), 4,05 (2H, т, J = 8,04 Гц), 5,92 (1H, д, J = 3,27 Гц), 6,98 (2H, c), 6,93 (1H, д, J = 3,38 Гц), 6,84 (2H, д, J = 8,45 Гц), 7,16 (1H, c)						
46	CH ₃	H	H		Мол. вага = 251	Вихід = 38%
¹ H: 2,37 (3H, c), 3,42 (2H, т, J = 8,85 Гц), 3,5-3,6 (2H, м), 6,02 (1H, д, J = 3,27 Гц), 8,15 (1H, д, J = 3,38 Гц), 7,43-7,89 (7H, м)						
47	CH ₃	H	H		Мол. вага = 307	Вихід = 100%
¹ H: 2,31 (3H, c), 3,58 (2H, т, J = 8,03 Гц), 4,03 (2H, т, J = 8,03 Гц), 5,08 (2H, c), 5,94 (1H, д, J = 3,38 Гц), 6,1 (1H, д, J = 3,38 Гц), 6,93-7,44 (8H, м)						
48	CH ₃	H	H		Мол. вага = 288	Вихід = 30%
¹ H: 2,31 (3H, c), 3,76 (2H, т, J = 8,9 Гц), 4,1 (2H, т, J = 8,9 Гц), 5,8 (1H, д, J = 3,48 Гц), 6,98 (1H, д, J = 3,54 Гц), 9,7 (1H, д, J = 3,78 Гц), 6,9 (1H, д, J = 3,75 Гц)						
49	CH ₃	H	H		Мол. вага = 258	Вихід = 100%
¹ H: 1,33 (3H, д, J = 8,13 Гц), 2,64 (3H, c), 3,80 (2H, т, J = 8,07 Гц), 4,03 (2H, т, J = 8,07 Гц), 4,52-4,60 (1H, м), 5,92 (1H, д, J = 2,82 Гц), 6,03 (1H, д, J = 3,38 Гц), 6,98 (2H, д, J = 8,7 Гц), 7,27 (2H, д, J = 8,67 Гц)						
50	CH ₃	H	CH ₃		Мол. вага = 213	Вихід = 87%
¹ H: 1,87 (3H, c), 2,39 (3H, c), 3,51 (2H, т, J = 8 Гц), 3,98 (2H, т, J = 8 Гц), 6,83 (1H, c), 7,25-7,43 (5H, м)						

Синтез 2

1-(2-гідроксietил)-2-етил-1 Н-пірол (сполука №51)



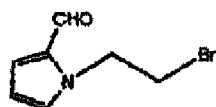
Суміш, що містить 1-(2-брометил)-2-ацетил-1Н-пірол (8,2г), етиленгліколь (45мл), гранули 85% гідроксиду калію (8,91г) та 80% гідразингідрат (6,76мл), перемішують при 200°C протягом приблизно 1,5 год. при одночасній відгонці летких матеріалів. Одержаний продукт екстрагують етилацетатом (2×100мл). Шар етилацетату промивають водою (100мл), осушають над сульфатом натрію, фільтрують та випарюють. Одержаний сировий продукт очищають хроматографією на колонці (силікагель 100-200), використовуючи як елюент етилацетат:петр.ефір (8:2) і одержуючи 2,2г названої у заголовку сполуки.

Таблиця 2

Сп. №	Замісники на пірольному кільці у (1e)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
51	C ₂ H ₅	H	H	H	Мол. вага = 139	Вихід = 42%
¹ H: 1,26 (3H, т, J=6,0 Гц), 2,59 (2H, кв, J=7,62 Гц, J ₂ =7,44 Гц), 3,84 (2H, т, J=5,4 Гц), 3,98 (2H, т, J=5,35 Гц), 5,92-5,93 (1H, м), 6,11 (1H, т, J=3,12 Гц), 6,65 (1H, т, J=2,22 Гц)						

Синтез 3

1-(2-Брометил)-1Н-пірол-2-карбальдегід (сполука №52):



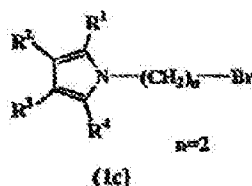
(Сполука № 52)

Суміш 2-формілпіролу (1г), гідроксиду калію (2,3г) та сухого ДМСО (20мл) перемішують під атмосферою азоту. Додають по краплях 1,2-диброметан (7,9г) при 20-25°C та перемішують до

закінчення реакції. Додають воду (50мл) і реакційну суміш екстрагують діетиловим ефіром (3×50мл). Об'єднані органічні шари промивають водою (30мл), а потім розсолем (30мл) і осушають над Na₂SO₄. Розчинник упарюють і одержану сполуку очищають хроматографією на колонці (силікагель 100-200), використовуючи як елюент етилацетат:тексан (2:8) і одержуючи названу у заголовку сполуку.

У спосіб, аналогічний до описаного у Синтезі 3, одержують такі сполуки формули (1с) (наведені у Таблиці 3) з відповідно заміщених похідних піролу. Останні можуть бути синтезовані різними шляхами, описаними в літературі.

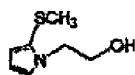
Таблиця 3



Сп. №	Замісники на пірольному кільці у (Ic)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
52	CHO	H	H	H	Мол. вага = 202	Вихід = 47%
	¹ H: 3,65 (2H, т, J=6Гц), 4,65 (2H, т, J=6Гц), 6,33 (1H, м), 6,95-7,05 (2H, м), 9,5 (1H, м)					
53	COCH ₃	H	H	H	Мол. вага = 216	Вихід = 32%
	¹ H: 2,44 (3H, с), 3,67 (2H, т, J=6Гц), 4,65 (2H, т, J=6Гц), 6,16-6,18 (1H, м), 6,94 (1H, т, J=6Гц), 7,01-7,03 (1H, м)					
54	-COPh	H	H	H	Мол. вага = 277	Вихід = 66%
	¹ H: 3,79 (2H, т, J=6,08Гц), 4,75 (2H, т, J=6,12Гц), 6,22 (1H, дд, J ₁ =2,57Гц, J ₂ =2,53Гц), 6,825 (1H, дд, J ₁ =1,64Гц, J ₂ =1,67Гц), 7,06-7,08 (1H, м), 7,45-7,80 (5H, м)					

Синтез 4

Одержання 1-(2-гідроксietил)-2-метилтіо-1H-піролу (сполука №55):



(Сполука № 55)

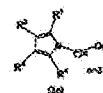
До суміші гідроксиду калію (7,9г) та сухого ДМСО (90мл) додають по краплях 2-тіометилпірол (4г) при 20-25°C при перемішуванні під атмосферою азоту. Перемішування триває 1год. при 20-25°C. Додають по краплях етилбромацетат (11,85г) при 20-25°C і продовжують перемішування протягом 2 год. До реакційної суміші додають демінералізовану (DM) воду (100мл) і встановлюють кислотний рН (рН=3) за допомогою 20% HCl (30мл). Реакційну суміш екстрагують діетиловим ефіром (2×50мл). Об'єднані органічні екстракти промивають DM-водою (50мл), насиченим розсолом (50мл) та осушають над Na₂SO₄. Розчинник упарюють, одержуючи 2-тіометилпірол-1-ілоцтову кислоту (4,5г).

До суспензії боргїдриду натрію (1,77г) у тетрагідрофурані (50мл) додають по краплях 2-тіометилпірол-1-ілоцтову кислоту (4г), розчинену у ТГФ (50мл) при 20°C-25°C протягом 10-15хв. під атмосферою азоту. Після припинення виділення газоподібного водню реакційну суміш охолоджують до 5-10°C, додають по краплях йод (5,94г), розчинений у ТГФ (20мл), при 5°C-10°C та перемішують ще протягом 2 годин при 20°C-25°C. Реакційну суміш виливають у суміш охолодженого льодом розчину КОН (10мл) та DM-води (50мл). Розчин екстрагують етилацетатом (2×50мл). Органічні екстракти промивають водою (30мл), розсолом (30мл) та осушають над Na₂SO₄. Розчинник упарюють при зниженому тиску, одержуючи названу у заголовку сполуку.

У спосіб, аналогічний до описаного у Синтезі 4, одержують такі сполуки формули (Ie) (наведені у Таблиці 4) з відповідно заміщеного піролу. Останній може бути синтезований різними шляха-

ми, описаними в літературі.

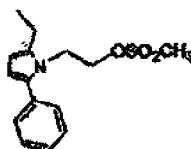
Таблиця 4



Сп. №	Замісники на пірольному кільці у (Ie)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
55	SCH ₃	H	H	H	Мол. вага = 157	Вихід = 90%
	¹ H: 2,2 (3H, с), 3,55 (2H, т, J = 6,0 Гц), 4,1 (2H, т, J = 5,5 Гц), 6,14 (1H, дд), 6,38 (1H, дд), 6,55 (1H, дд)					
56		H	CH ₃	H	Мол. вага = 201	Вихід = 13%
	¹ H: 2,05 (3H, с), 3,75 (2H, т, J = 5 Гц), 4,91 (2H, т, J = 5,5 Гц), 6,97 (1H, с), 6,82 (1H, с), 7,27-7,42 (5H, м)					
57	CH ₃	H		H	Мол. вага = 201	Вихід = 57%
	¹ H: 2,24 (3H, с), 3,82-4,51 (4H, м), 6,18 (1H, с), 6,8 (1H, с), 7,1-7,4 (5H, м)					
58	CH ₃	H	CH ₃	H	Мол. вага = 189	Вихід = 40,4%
	¹ H: 2,52 (3H, с), 2,19 (3H, с), 3,7-3,9 (4H, м), 5,73 (1H, с), 6,38 (1H, с)					

Синтез 5

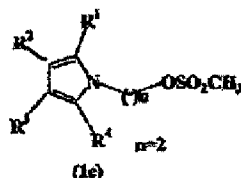
Одержання метил-2-(5-етил-2-феніл-1H-пірол-1-іл)етансульфонату (Сполука №80):



До розчину сполуки 17 (4,0г у 30мл дихлорметану), одержаної у Синтезі 1, додають триетиламін (2,75мл), а потім додають метансульфонілхлорид (2,1г) при 0°C. Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 1год. під атмосферою азоту. Суміш нагрівають до температури приблизно 20-25°C та витримують при цій температурі протягом приблизно 2год. (контроль методом тонкошарової хроматографії (ТШХ)). Після завершення реакції додають воду (30мл) і органічний шар відокремлюють. Суміш was промивають насиченим розчином бікарбонату натрію (20мл), водою (20мл), а потім розсолом (20мл) та осушають над Na₂SO₄. Органічний

шар концентрують при зниженому тиску. Сирову речовину використовують на наступній стадії без очищення.

У спосіб, аналогічний до описаного у Синтезі 5, одержують такі сполуки формули (1с) (наведені у Таблиці 5) з відповідно заміщених похідних піролу (1е), описаних раніше.



Таблиця 5

Сп. №	Заміщення на піроліновому кільці у (1с)				Мол. вага	Вихід
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
59	CH ₃	H	CH ₃	H	217	98%
60	C ₂ H ₅	H	H	H	217	90%
61	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	231	56%
62	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	245	45%
63	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	259	72%
64	CH ₃	H	H		273	98%
65	CH ₃	H		H	279	88%
66	CH ₃	H	H		293	69%

67	CH ₃	H	H		Мол. вага = 283	Вихід = 95%
68	CH ₃	H	H		Мол. вага = 283	Вихід = 59%
69	CH ₃	H	H		Мол. вага = 309	Вихід = 62%
70	CH ₃	H	H		Мол. вага = 309	Вихід = 70%
71	CH ₃	H	H		Мол. вага = 287	Вихід = 90%
72	CH ₃	H	H		Мол. вага = 313,5	Вихід = 82%
73		H	CH ₃	H	Мол. вага = 273	Вихід = 60%
74	CH ₃	H			Мол. вага = 395	Вихід = 99%
75	i-Pr	H	H	i-Pr	Мол. вага = 272	Вихід = 37%
76	i-Pr	H	H		Мол. вага = 307	Вихід = 100%
77	i-Pr		H		Мол. вага = 444	Вихід = 15%
78	EtCH ₂	H	H	H	Мол. вага = 235	Вихід = 99%
79	C ₆ H ₅	H	H	C ₆ H ₅	Мол. вага = 245	Вихід = 82%
80	C ₆ H ₅	H	H		Мол. вага = 293	Вихід = 92%
81	CH ₃	H	H		Мол. вага = 307	Вихід = 96%
82	CH ₃	H	H		Мол. вага = 309	Вихід = 75%

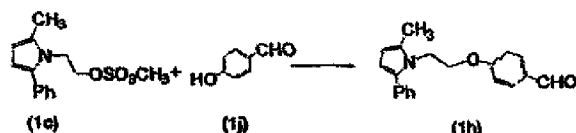
83	CH ₃	H	H		Мол. масса = 285 Выход = 84%
¹ H: 1.21-1.58 (10H, м), 2.24 (3H, c), 2.24-2.45 (1H, м), 2.7 (3H, c), 4.12 (2H, t, J = 5.84 Гц), 4.34 (2H, t, J = 6.5 Гц), 5.79-5.93 (2H, м)					
84	CH ₃	H	H		Мол. масса = 305 Выход = 74%
¹ H: 2.35 (3H, c), 2.65 (3H, c), 4.17 (2H, t, J = 5.59 Гц), 4.33 (2H, t, J = 5.55 Гц), 5.95 (1H, д, J = 2.49 Гц), 6.12 (1H, д, J = 3.18 Гц), 7.2-7.85 (9H, м)					
85	CH ₃	H	H		Мол. масса = 289 Выход = 84%
¹ H: 2.31 (3H, c), 2.69 (3H, c), 4.35 (2H, t, J = 5.2 Гц), 4.43 (2H, t, J = 4.9 Гц), 5.91-5.92 (1H, дд, J ₁ = 0.68 Гц, J ₂ = 0.73 Гц), 6.3 (2H, д, J = 3.5 Гц), 6.35 (1H, д, J = 2.8 Гц), 7.41-7.42 (1H, дд, J ₁ = 0.7 Гц, J ₂ = 0.65 Гц)					
86	CH ₃	H	H		Мол. масса = 293 Выход = 90%
¹ H: 2.35 (3H, c), 2.32 (3H, c), 2.69 (3H, c), 3.98 (2H, t, J = 5.2 Гц), 4.20 (2H, t, J = 4.9 Гц), 5.93 (1H, д, J = 3.5 Гц), 6.33 (1H, д, J = 3.5 Гц), 6.22 (1H, д, J = 3.09 Гц), 6.27 (1H, д, J = 3.54 Гц)					
87	CH ₃	H	H		Мол. масса = 325 Выход = 85%
¹ H: 2.33 (3H, c), 2.5 (3H, c), 2.68 (3H, c), 4.14 (2H, t, J = 5.82 Гц), 4.26 (2H, t, J = 5.84 Гц), 5.96 (1H, д, J = 3.33 Гц), 6.3 (1H, д, J = 3.4 Гц), 7.25-7.21 (4H, м)					
88	CH ₃	H	H		Мол. масса = 304 Выход = 90%
¹ H: 2.36 (3H, c), 2.73 (3H, c), 4.19 (2H, t, J = 5.8 Гц), 4.32 (2H, t, J = 5.8 Гц), 5.03 (1H, д, J = 3.5 Гц), 6.238 (1H, д, J = 3.64 Гц), 7.45 (2H, д, J = 8.5 Гц), 7.69 (2H, д, J = 8.5 Гц)					
89	CH ₃	H	H		Мол. масса = 371 Выход = 85%
¹ H: 2.33 (3H, c), 2.88 (3H, c), 4.15 (2H, t, J = 5.5 Гц), 4.28 (2H, t, J = 5.7 Гц), 5.96 (1H, д, J = 3.29 Гц), 6.05 (1H, д, J = 3.4 Гц), 7.6-7.29 (9H, м)					
90	CH ₃	H	H		Мол. масса = 422 Выход = 93%
¹ H: 2.3 (3H, c), 2.4 (3H, c), 2.75 (3H, c), 3.58 (2H, t, J = 5.8 Гц), 4.18 (2H, t, J = 5.95 Гц), 5.88 (1H, д, J = 3.47 Гц), 5.86 (1H, д, J = 3.38 Гц), 6.27-6.28 (1H, дд, J ₁ = 1.72 Гц, J ₂ = 1.75 Гц), 6.32 (1H, t, J = 3.5 Гц), 7.18 (2H, д, J = 8.3 Гц), 7.41 (2H, д, J = 8.3 Гц), 7.46-7.47 (1H, дд, J ₁ = 1.7 Гц, J ₂ = 1.72 Гц)					
91	CH ₃	H	H		Мол. масса = 339 Выход = 78%
¹ H: 2.28 (3H, c), 2.7 (3H, c), 3.99 (3H, c), 3.92 (3H, c), 4.15-4.25 (4H, м), 5.89 (1H, д, J = 3.0 Гц), 6.0 (1H, д, J = 3.1 Гц), 6.87-7.26 (3H, м)					
92	CH ₃	H	H		Мол. масса = 336 Выход = 80%
¹ H: 2.1 (3H, c), 2.29 (3H, c), 2.98 (3H, c), 4.11 (2H, t, J = 5.35 Гц), 4.27 (2H, t, J = 5.6 Гц), 7.29 (2H, д, J = 8.3 Гц), 7.98 (2H, д, J = 8.5 Гц) (некая часть протонов пиридина (py))					
93	CH ₃	H	H		Мол. масса = 408 Выход = 95%
¹ H: 1.46-1.66 (8H, м), 2.32 (3H, c), 2.51-2.52 (4H, м), 2.87 (3H, c), 2.8 (3H, t, J = 6 Гц), 4.1-4.15 (4H, м), 4.2 (2H, t, J = 5.5 Гц), 5.9 (1H, д, J = 3.33 Гц), 6.0 (1H, д, J = 3.4 Гц), 6.96 (2H, д, J = 8.5 Гц), 7.29 (2H, д, J = 8.5 Гц)					
94	CH ₃	H	H		Мол. масса = 335 Выход = 73%
¹ H: 2.32 (3H, c), 2.87 (3H, c), 4.14 (2H, t, J = 5.3 Гц), 4.23 (2H, t, J = 5.8 Гц), 4.57 (2H, д, J = 6.3 Гц), 5.32-5.47 (1H, дд, J ₁ = 1.36 Гц, J ₂ = 1.35 Гц), 5.4-5.48 (1H, дд, J = 1.5 Гц, 1.5 Гц), 5.9 (1H, д, J = 3.36 Гц), 5.05 (1H, д, J = 3.42 Гц), 6.06-6.14 (1H, м), 6.94 (2H, д, J = 8.5 Гц), 6.728 (2H, д, J = 8.5 Гц)					
95	CH ₃	H	H		Мол. масса = 367 Выход = 89%
¹ H: 2.36 (3H, c), 2.74 (3H, c), 3.1 (3H, c), 4.15 (2H, t, J = 5.86 Гц), 4.34 (2H, t, J = 5.83 Гц), 6.03 (1H, д, J = 3.5 Гц), 6.25 (1H, д, J = 3.54 Гц), 7.5 (2H, д, J = 8.5 Гц), 7.87 (2H, д, J = 8.5 Гц)					

96	CH ₃	H	H		Мол. масса = 331	Выход = 90%
¹ H: 1.03-1.69 (11H, м), 2.3 (3H, c), 2.87 (3H, c), 3.7 (3H, t, J = 6.24 Гц), 4.11 (2H, t, J = 3.3 Гц), 4.2 (2H, t, J = 3.3 Гц), 5.9 (1H, д, J = 3.38 Гц), 6.04 (1H, д, J = 3.39 Гц), 6.91 (2H, д, J = 8.5 Гц), 7.24 (2H, д, J = 8.5 Гц)						
97	CH ₃	H	H		Мол. масса = 285	Выход = 84%
¹ H: 2.3 (3H, c), 2.6 (3H, c), 4.28 (4H, м), 5.9 (1H, д, J = 3.4 Гц), 6.2 (1H, д, J = 3.4 Гц), 6.9-7.01 (1H, м), 7.05-7.06 (1H, м), 7.29 (1H, м)						
98	CH ₃	H	H		Мол. масса = 385	
¹ H: 2.3 (3H, c), 2.7 (3H, c), 4.13 (2H, t, J = 5.3 Гц), 4.2 (2H, t, J = 5.3 Гц), 5.69 (2H, c), 5.8 (1H, д, J = 3.3 Гц), 6.0 (1H, д, J = 3.3 Гц), 7.0 (2H, д, J = 8.7 Гц), 7.25-7.46 (7H, м)						
99	H	H	H		Мол. масса = 285	Выход = 40%
¹ H: 2.7 (3H, c), 4.12 (4H, м), 6.22 (2H, м), 6.8 (1H, м), 7.3-7.9 (3H, м)						
100	CH ₃	H	H		Мол. масса = 320	Выход = 88%
¹ H: 2.3 (3H, c), 2.75 (3H, c), 4.28 (4H, м), 5.9 (1H, д, J = 3.4 Гц), 6.2 (1H, д, J = 3.5 Гц), 6.78 (1H, д, J = 3.78 Гц), 6.88 (1H, д, J = 3.4 Гц)						
101	CH ₃	H	H		Мол. масса = 323	Выход = 96%
¹ H: 1.44 (3H, t, J = 6.58 Гц), 2.33 (3H, c), 2.87 (3H, c), 4.06 (2H, t, J = 6.88 Гц), 4.09 (2H, t, J = 6.0 Гц), 4.23 (2H, м), 5.94 (1H, д, J = 3.24 Гц), 5.94 (1H, д, J = 3.34 Гц), 6.93 (2H, д, J = 6.43 Гц), 7.26 (3H, д, J = 8.83 Гц)						
102	CH ₃	H	H		Мол. масса = 298	96%
¹ H: 2.3 (3H, c), 2.6 (3H, c), 4.29 (4H, м), 5.9 (1H, д, J = 3.4 Гц), 6.17 (1H, д, J = 3.5 Гц), 6.7 (1H, д, J = 3.4 Гц), 6.77 (1H, д, J = 3.4 Гц)						
103	CH ₃	CH ₃	H		Мол. масса = 293	Выход = 92%
¹ H: 2.04 (3H, c), 2.24 (3H, c), 2.87 (3H, c), 4.12 (2H, t, J = 5.8 Гц), 4.24 (2H, t, J = 5.6 Гц), 6.01 (1H, c), 7.2-7.4 (5H, м)						
104	CH ₃	H	H		Мол. масса = 243	Выход = 96%
¹ H: 0.99-0.82 (2H, м), 0.82-0.87 (2H, м), 1.5-1.8 (1H, м), 3.24 (3H, c), 2.88 (3H, c), 4.27 (2H, t, J = 5.8 Гц), 4.46 (2H, t, J = 5.8 Гц), 5.88 (1H, д, J = 3.3 Гц), 5.78 (1H, д, J = 3.34 Гц)						
105	CH ₃	H	H		Мол. масса = 319	Выход = 81%
¹ H: 2.36 (3H, c), 2.73 (3H, c), 3.93 (2H, t, J = 5.77 Гц), 4.32 (2H, t, J = 5.78 Гц), 6.0 (1H, д, J = 3.83 Гц), 6.91 (1H, д, J = 3.63 Гц), 8.89 (1H, c), 7.34-7.72 (4H, м)						
106	CH ₃	COOCH ₃	H		Мол. масса = 337	Выход = 84%
¹ H: 2.84 (3H, c), 2.73 (3H, c), 3.81 (3H, c), 4.11 (2H, t, J = 5.76 Гц), 4.25 (2H, t, J = 5.76 Гц), 6.96 (1H, c), 7.28-7.45 (5H, м)						
107	CH ₃	H	H		Мол. масса = 323	Выход = 96%
¹ H: 2.32 (3H, c), 2.7 (3H, c), 4.14 (2H, t, J = 5.37 Гц), 4.23 (2H, t, J = 5.47 Гц), 5.92 (1H, д, J = 2.85 Гц), 6.0 (2H, c), 6.05 (1H, д, J = 3.39 Гц), 6.74-6.88 (3H, м)						
108	CH ₃	H	H		Мол. масса = 329	Выход = 87%
¹ H: 2.38 (3H, c), 2.69 (3H, c), 3.91-3.98 (2H, м), 4.1-4.16 (2H, м), 6.07 (1H, д, J = 3.53 Гц), 6.17 (1H, д, J = 3.38 Гц), 7.43-7.85 (7H, м)						
109	CH ₃	H	H		Мол. масса = 385	Выход = 100%
¹ H: 2.31 (3H, c), 2.89 (3H, c), 4.96 (2H, t, J = 5.96 Гц), 4.18 (2H, t, J = 5.65 Гц), 6.1 (2H, c), 5.94 (1H, д, J = 3.03 Гц), 6.1 (1H, д, J = 3.42 Гц), 6.92-7.44 (9H, м)						
110	CH ₃	H	H		Мол. масса = 364	Выход = 98%
¹ H: 2.32 (3H, c), 2.75 (3H, c), 4.28 (4H, м), 5.9 (1H, д, J = 3.5 Гц), 6.2 (1H, д, J = 3.54 Гц), 6.7 (1H, д, J = 3.75 Гц), 7.02 (1H, д, J = 3.81 Гц)						

111	CH ₃	H	H		Мол. вага ≈ 337	Вихід ≈ 100%
¹ H	1,86 (3H, d, J = 6,33 Гц), 2,32 (3H, s), 2,66 (3H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,29 Гц), 4,22 (2H, t, J = 6,33 Гц), 4,53-4,81 (1H, m), 5,82 (1H, d, J = 3,38 Гц), 6,93 (1H, d, J = 3,39 Гц), 6,90 (2H, d, J = 6,7 Гц), 7,28 (2H, d, J = 6,1 Гц)					
112	CH ₃	H	CH ₃		Мол. вага ≈ 383	Вихід ≈ 95%
¹ H	1,88 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,66 (3H, s), 4,33 (2H, t, J = 6,28 Гц), 4,13 (2H, t, J = 6,31 Гц), 5,83 (1H, s), 7,26-7,45 (5H, m)					

Синтез 6

4-[2-(5-Метил-2-фенілпірол-1-іл)етокси]бензалдегід (сполука №113):



До суспензії карбонату калію (16,43г) у диметилформаміді (50мл), додають 4-гідроксибензалдегід (4,37г) та нагрівають до 90°C-95°C. До розчину додають протягом 30хв. метил-1-[5-метил-2-феніл-1Н-пірол-1-іл]етансульфонат (10г) (сполука №64, розчинена у диметилформаміді (50мл)) і реакцію проводять протягом ще 4 годин. Реакційну суміш розводять водою (100мл) та екстрагують етилацетатом (3×100мл), промивають водою (3×100мл), розсолом (200мл) та осушають над сульфатом натрію. Розчинник упарюють при зниженому тиску, одержуючи названу у заголовку сполуку.

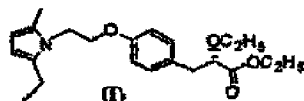
Таблиця 8:



№	Заміщення на пірольній кільці у (8)					
№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Мол. вага ≈ 306	Вихід ≈ 90%
113	CH ₃	H	H	Феніл		
	¹ H: 2,38 (3H, s), 4,3 (2H, t, J = 6,3 Гц), 4,96 (2H, t, J = 6,3 Гц), 5,88 (1H, d, J = 3,4 Гц), 6,12 (1H, t, J = 3,4 Гц), 6,74 (2H, d, J = 6,7), 7,38-7,42 (5H, m), 7,73-7,78 (2H, d, J = 6,8 Гц), 9,88 (1H, s)					

Приклад 7

(3)-Етил-3-{4-[2-(2-етил-5-метилпірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропаноат (Приклад 5)



Суміш (S)-етил-3-(4-гідроксифеніл)-2-етоксипропаноату (2,24г) та сухого карбонату калію (3,7г) у диметилформаміді (30мл) перемішують при 80°C протягом 30хв. Додають сполуку №61 (2,27г) при 40°C і продовжують перемішування при 80°C протягом 24год. Реакційну суміш охолоджують до 20°C-25°C і додають 20мл води. Реакційну суміш екстрагують етилацетатом (2×40мл), проми-

вають водою (2×40мл), розсолом (40мл) та осушають над сульфатом натрію. Органічний шар упарюють при зниженому тиску, одержуючи маслянистий продукт. Сировий маслянистий продукт піддають хроматографії на силікагелі (74-149мкм (100-200меш)), використовуючи як елюент етилацетат:петролейний ефір (1:9) і одержуючи названу у заголовку сполуку у вигляді жовтої маслянистої рідини (1,654г, 45%).

Синтез 8

(S)-Етил-3-{4-[2-(2-формілпірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропаноат (Приклад 3)

Суміш (S)-етил-3-(4-гідроксифеніл)-2-етоксипропаноату (1,12г) та сухого карбонату калію (2,37г) у диметилформаміді (20мл) перемішують при 80°C протягом 30хв. Додають при 40°C 1-(2-брометил)-2-карбальдегідпірол (1,0г, Сполука №52) додають та продовжують перемішування при 80°C протягом 24год. Реакційну суміш охолоджують до 20°C-25°C і додають 20мл води. Реакційну суміш екстрагують етилацетатом (2×25мл), промивають водою (2×20мл), розсолом (25мл) та осушають над сульфатом натрію. Органічний шар упарюють при зниженому тиску, одержуючи маслянистий продукт. Сировий маслянистий продукт піддають хроматографії над силікагелем (74-149мкм (100-200меш)), використовуючи як елюент етилацетат:петролейний ефір (1:9) та одержуючи названу у заголовку сполуку у вигляді жовтої маслянистої рідини (0,4г, 22%).

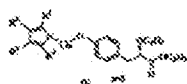
Синтез 9

(S)-Етил-3-{4-[2-(5-етил-2-фенілпірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропаноат (Приклад 24)

Суміш (S)-етил-3-(4-гідроксифеніл)-2-етоксипропаноату (2,3г) та сухого карбонату калію (2,6г) у толуолі (15мл) нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником протягом 45хв. при безперервному видаленні води за допомогою водяного сепаратора Діна-Старка. Суміш охолоджують до 50°C та додають мезитатну сполуку №80 (2,9г). Реакційну суміш продовжують кип'ятити зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Згодом її охолоджують до 20°C-25°C і толуол відганяють при зниженому тиску. До залишку додають демінералізовану (DM) воду (30мл) і сировий продукт екстрагують етилацетатом (2×25мл), промивають водою (2×20мл), розсолом (25мл) та осушають над сульфатом натрію. Розчинник упарюють при зниженому тиску, одержуючи маслянистий продукт. Сировий маслянистий продукт піддають хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент етилацетат:петролейний ефір (60-80) (1:9) і одержуючи названий у заголовку продукт у вигляді жовтої маслянистої рідини (73%).

У спосіб, аналогічний до описаних у Синтезах 7-9, одержують такі сполуки формули (I) (наведені у Таблиці 7) з відповідно заміщених пірольних похідних, описаних у Таблиці 5 або одержаних іншими методами, описаними у даній заявці.

តែងតែបោះពុម្ព ៖



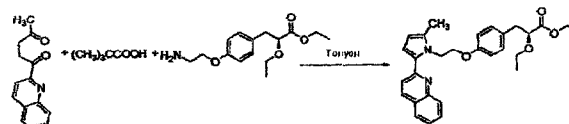
Гр.	Заміщення на пропановому кільці γ (5)					
№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
1	CH ₃	H	CH ₃	H	Мол. вага = 358	Вихід = 18%
	¹ H: 1,15 (3H, т, J = 7 Гц), 1,28 (3H, т, J = 7 Гц), 2,04 (3H, с), 2,23 (3H, с), 2,39 (2H, м), 3,3-3,38 (1H, м), 3,5-3,62 (1H, м), 3,92 (1H, д, J = 6,9 Гц), 4,12-4,2 (3H, м), 5,7 (1H, с), 5,8 (1H, с), 5,77 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,15 (2H, д, J = 8,5 Гц)					
2	C ₂ H ₅	H	H	H	Мол. вага = 388	Вихід = 18%
	¹ H: 1,15 (3H, т, J = 7,02 Гц), 1,22 (3H, т, J = 8,74 Гц), 1,26 (3H, т, J = 6,03 Гц), 2,82 (2H, м), 2,93 (2H, д, J = 5,7 Гц), 3,3-3,4 (1H, м), 3,5-3,6 (1H, м), 3,58 (2H, т, J = 6,0 Гц), 4,12-4,20 (3H, м), 5,91 (1H, м), 8,10 (1H, т, J = 3,12 Гц), 8,69-8,75 (1H, м), 8,78 (2H, д, J = 6,7 Гц), 7,13 (2H, д, J = 8,61 Гц)					
3	CHO	H	H	H	Мол. вага = 368	Вихід = 22%
	¹ H: 1,1 (3H, т, J = 6,9 Гц), 1,26 (3H, т, J = 6,9 Гц), 2,84-3,08 (5H, м), 4,08-4,1 (2H, м), 4,22 (2H, т, J = 4,5 Гц), 4,7 (2H, т, J = 4,9 Гц), 8,23 (1H, д), 8,7 (2H, д, J = 8,5 Гц), 8,97 (1H, д), 7,1 (1H, д), 7,4 (2H, д, J = 6,5 Гц), 9,5 (1H, с)					
4	COCH ₃	H	H	H	Мол. вага = 137	Вихід = 16%
	¹ H: 1,15 (3H, т, J = 3,48 Гц), 1,2 (3H, т, J = 5,1 Гц), 2,44 (3H, с), 2,83 (2H, д, J = 5,35 Гц), 3,0-3,25 (2H, м), 3,94 (2H, т, J = 3,58 Гц), 4,16 (2H, м), J = 1,44 Гц, J ₂ = 1,41 Гц, 4,21 (1H, т, J = 5,04 Гц), 4,99 (2H, т, J = 4,99 Гц), 6,14-6,16 (1H, м), 6,76 (2H, д, J = 9,37 Гц), 6,98-7,01 (2H, м), 7,11 (2H, д, J = 8,54 Гц)					
5	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Мол. вага = 373	Вихід = 46%
	¹ H: 1,15 (3H, т, J = 7 Гц), 1,22 (3H, т, J = 7 Гц), 1,27 (3H, т, J = 7 Гц), 2,28 (3H, м), 2,83 (2H, м), J = 7,4 Гц), 2,9-2,98 (2H, м), 3,3-3,5 (2H, м), 3,82-4,19 (7H, м), 5,8-5,83 (2H, м), 6,75 (2H, д, J = 6,75 Гц), 7,14 (2H, д, J = 8,78 Гц)					
6	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	Мол. вага = 388	Вихід = 41%
	¹ H: 1,02 (3H, т, J = 8,9 Гц), 1,15 (3H, т, J = 6,9 Гц), 1,23 (3H, т, J = 7,14 Гц), 1,05-1,7 (2H, м), 2,28 (3H, с), 2,5 (2H, т, J = 7,75 Гц), 2,9-2,92 (2H, м), 3,25-3,5 (2H, м), 3,94 (1H, т, J = 3,66 Гц), 4,3-4,2 (6H, м), 5,9-5,83 (2H, м), 8,75 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,15 (2H, д, J = 8,5 Гц)					
7	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	Мол. вага = 401	Вихід = 40%
	¹ H: 0,95 (3H, т, J = 7,2 Гц), 1,15 (3H, т, J = 7 Гц), 1,23 (3H, т, J = 7 Гц), 1,4-1,47 (2H, м), 1,5-1,7 (2H, м), 2,28 (3H, с), 2,5 (2H, т, J = 7,7 Гц), 2,9-2,97 (2H, м), 3,3-3,59 (1H, м), 3,55-3,63 (1H, м), 4,04-4,2 (2H, м), 5,9-5,83 (2H, м), 5,7 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,15 (2H, д, J = 8,3 Гц)					
8	CH ₃	H	H		Мол. вага = 421	Вихід = 85%
	¹ H: 1,15 (3H, т, J = 6,9 Гц), 1,22 (3H, т, J = 7,1 Гц), 2,37 (3H, с), 2,9-2,92 (3H, д), 3,32-3,35 (1H, м), 3,3-3,38 (1H, м), 3,9-3,92 (3H, м), 4,12-4,19 (2H, м), 4,28 (2H, т, J = 8,3 Гц), 5,98-5,97 (1H, д, J = 3,1 Гц), 6,1-6,11 (1H, д, J = 3,11 Гц), 6,6 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,06-7,09 (2H, д, J = 8,3 Гц), 7,3-7,4 (5H, м)					
9	CH ₃	H	H		Мол. вага = 421	Вихід = 93%
	¹ H: 1,15 (3H, т, J = 6,9 Гц), 1,22 (3H, т, J = 7,1 Гц), 2,37 (3H, с), 2,9-2,92 (2H, м), 3,3-3,4 (1H, м), 3,33-3,62 (1H, м), 3,9 (1H, т, J = 6,8 Гц), 4,1-4,22 (5H, м), 6,2 (1H, с), 6,8 (2H, д, J = 8,3 Гц), 6,98 (1H, с), 7,15 (2H, д, J = 8,3 Гц), 7,23-7,33 (3H, м), 7,4 (2H, т, J = 7,1 Гц)					
10	CH ₃	H	H		Мол. вага = 435	Вихід = 34%
	¹ H: 1,16 (3H, т, J = 6,9 Гц), 1,22 (3H, т, J = 6,9 Гц), 2,37 (3H, с), 2,39 (3H, с), 2,9-2,92 (2H, м), 3,3-3,37 (1H, м), 3,39-3,62 (1H, м), 3,81-4,2 (5H, м), 4,27 (2H, м), 5,95 (1H, д, J = 3,39 Гц), 6,10 (1H, д, J = 3,38 Гц), 6,6 (2H, д, J = 8,3 Гц), 7,0 (2H, д, J = 8,78 Гц), 7,19 (2H, д, J = 8,3 Гц), 7,28 (2H, д, J = 6,78 Гц)					
11	CH ₃	H	H		Мол. вага = 435	Вихід = 37%
	¹ H: 1,15 (3H, т, J = 6,9 Гц), 1,22 (3H, т, J = 7,13 Гц), 2,37 (3H, с), 2,91 (3H, д, J = 6,64 Гц), 3,89-3,95 (5H, м), 4,15 (2H, м), J = 7,11 Гц, J ₂ = 7,11 Гц, 4,26 (2H, т, J = 6,83 Гц), 5,95 (1H, д, J = 3,39 Гц), 6,07 (1H, д, J = 3,38 Гц), 6,39 (2H, д, J = 7,62 Гц), 7,07 (2H, д, J = 8,64 Гц), 7,15-7,28 (4H, м)					
12	CH ₃	H	H		Мол. вага = 435	Вихід = 33%
	¹ H: 1,15 (3H, т, J = 6,9 Гц), 1,22 (3H, т, J = 7,13 Гц), 2,37 (3H, с), 2,9-2,92 (2H, м), 3,3-3,38 (2H, м), 3,89-3,95 (3H, м), 4,15 (2H, т, J = 6 Гц), 4,26 (2H, т, J = 6 Гц), 5,95 (1H, д, J = 3,2 Гц), 6,0 (1H, д, J = 3,2 Гц), 5,8 (2H, д, J = 7,62 Гц), 7,0 (2H, д, J = 8,64 Гц), 7,12-7,28 (4H, м)					

[illegible]

44	CH ₃	H	H		Мол. вага = 451	Вихід = 41,5%
¹ H: 1,14 (3H, t, J = 6,98 Гц), 1,21 (3H, t, J = 6,04 Гц), 2,39 (3H, c), 2,92 (2H, d, J = 6 Гц), 3,57-3,32 (2H, м), 3,82 (1H, t, J = 3,36 Гц), 4,15 (2H, м, J ₂ = 7,13 Гц, J ₃ = 7,12 Гц), 4,23 (2H, t, J = 6,05 Гц), 4,53 (2H, t, J = 6,05 Гц), 5,99 (1H, d, J = 3,5 Гц), 6,98 (1H, d, J = 3,5 Гц), 6,98 (1H, c), 8,73 (2H, d, J = 8,58 Гц), 7,1 (2H, d, J = 8,58 Гц), 7,54-8,2 (4H, м)						
45	CH ₃	COOCH ₃	H		Мол. вага = 479	Вихід = 39%
¹ H: 1,12-1,28 (6H, м), 2,68 (3H, c), 2,91 (3H, d, J = 5,8 Гц), 3,32 (3H, м), 3,8 (3H, c), 3,8-3,83 (3H, м), 4,1-4,19 (2H, м), 4,3 (2H, t, J = 5,18 Гц), 6,34-6,51 (3H, м), 7,07 (2H, d, J = 8,58 Гц), 7,38-7,44 (5H, м)						
46	CH ₃	H	H		Мол. вага = 451	Вихід = 28%
¹ H: 1,15 (3H, t, J = 6,98 Гц), 1,22 (3H, t, J = 7,12 Гц), 2,36 (3H, c), 2,82 (2H, d, J = 5,91 Гц), 3,0-3,8 (2H, м), 3,89-3,95 (3H, м), 4,12-4,17 (2H, м, J ₂ = 7,11 Гц, J ₃ = 7,11 Гц), 4,25 (2H, t, J = 6,72), 5,93 (1H, d, J = 3,33 Гц), 5,95 (2H, c), 6,03 (1H, d, J = 3,38 Гц), 6,82 (2H, d, J = 8,67 Гц), 6,84-6,88 (3H, м), 7 (2H, d, J = 8,64 Гц)						
47	CH ₃	H	H		Мол. вага = 417	Вихід = 58%
¹ H: 1,16 (3H, t, J = 6,16 Гц), 1,23 (3H, t, J = 7,61 Гц), 2,43 (3H, c), 2,87 (3H, d, J = 5,84 Гц), 2,9-3,3 (2H, м), 3,74 (2H, t, J = 6,48 Гц), 3,89 (2H, t, J = 6,64 Гц), 4,1-4,18 (3H, м), 6,06 (1H, d, J = 3,33 Гц), 6,15 (1H, d, J = 3,38 Гц), 6,36 (2H, d, J = 8,61 Гц), 6,98 (2H, d, J = 8,38 Гц), 7,41-7,9 (7H, м)						
48	CH ₃	H	H		Мол. вага = 527	Вихід = 42%
¹ H: 1,14 (3H, t, J = 6,98 Гц), 1,22 (3H, t, J = 7,14 Гц), 2,36 (3H, c), 2,89-2,92 (2H, м), 3,0-3,85 (3H, м), 3,88-3,92 (3H, м), 4,15 (2H, t, J ₂ = 7,14 Гц, J ₃ = 7,10 Гц), 4,23 (2H, t, J = 6,42 Гц), 5,08 (2H, c), 5,94 (1H, d, J = 3,27), 6,1 (1H, d, J = 3,39 Гц), 6,8 (2H, d, J = 8,81 Гц), 6,88-7,05 (3H, м), 7,05 (2H, d, J = 8,58 Гц), 7,3-7,4 (3H, м)						
49	CH ₃	H	H		Мол. вага = 508	Вихід = 50%
¹ H: 1,15 (3H, t, J = 6,99 Гц), 1,23 (3H, t, J = 7,14 Гц), 2,36 (3H, c), 2,92 (2H, м), 3,33-3,59 (2H, м), 3,94 (1H, t, J = 6,7 Гц), 4,04 (2H, t, J = 5,22 Гц), 4,13-4,2 (2H, м, J ₂ = 7,11 Гц, J ₃ = 7,11 Гц), 4,31 (2H, t, J = 6,24 Гц), 5,92 (1H, d, J = 3,48 Гц), 6,2 (1H, d, J = 3,51 Гц), 6,7 (2H, d, J = 8,61 Гц), 6,78 (1H, d, J = 3,78 Гц), 6,98 (1H, d, J = 3,75 Гц), 7,12 (2H, d, J = 8,58 Гц)						
50	CH ₃	H	H		Мол. вага = 479	Вихід = 60%
¹ H: 1,15 (3H, t, J = 6 Гц), 1,22 (3H, t, J = 6 Гц), 1,88 (6H, d, J = 6,06 Гц), 2,36 (3H, c), 2,91 (2H, d, J = 7,11 Гц), 3,33-3,58 (2H, м), 3,89-3,95 (3H, м), 4,12-4,26 (4H, м), 4,3-4,57 (1H, м), 5,83 (1H, d, J = 3,33 Гц), 6,04 (1H, d, J = 3,38 Гц), 6,82 (2H, d, J = 8,61 Гц), 6,89 (2H, d, J = 8,67 Гц), 7,07 (2H, d, J = 8,55 Гц), 7,36 (2H, d, J = 8,28 Гц)						
51	CH ₃	H	CH ₃		Мол. вага = 435	Вихід = 40%
¹ H: 1,15 (3H, t, J = 6,9 Гц), 1,21 (3H, t, J = 7,1 Гц), 1,81 (3H, c), 2,33 (3H, c), 2,80 (2H, d, J = 7,32 Гц), 3,32-3,58 (2H, м), 3,83 (2H, t, J = 6,87 Гц), 3,89-3,95 (1H, м), 4,10-4,18 (4H, м), 5,84 (1H, c), 6,34 (2H, d, J = 8,64 Гц), 7,05 (2H, d, J = 8,61 Гц), 7,30-7,42 (5H, м)						
52	CH ₃	H	H		Мол. вага = 427	Вихід = 42%
¹ H: 1,15 (3H, t, J = 6,9 Гц), 1,23 (3H, t, J = 7 Гц), 2,36 (3H, c), 2,9 (2H, м), 3,3 (1H, м), 3,6 (1H, м), 3,9 (1H, м), 4,05 (2H, t, J = 6,4 Гц), 4,12-4,2 (2H, м, J ₂ = J ₃ = 7 Гц), 4,3 (2H, t, J = 6,4 Гц), 5,9 (1H, d, J = 3,5 Гц), 6,2 (1H, d, J = 3,5 Гц), 6,8 (2H, d, J = 8,6 Гц), 7,0-7,1 (2H, м), 7,12-7,15 (2H, м), 7,25-7,27 (1H, м)						
53	CH ₃	H	H		Мол. вага = 527	Вихід = 52%
¹ H: 1,15 (3H, t, J = 6,9 Гц), 1,23 (3H, t, J = 6,9), 2,3 (3H, c), 2,89-2,93 (2H, м), 3,3 (1H, м), 3,55 (1H, м), 3,9 (2H, м), 4,1-4,15 (3H, м), 4,2 (2H, м), 5,1 (2H, м), 5,9 (1H, d, J = 3,3 Гц), 5,9 (2H, d, J = 3,3 Гц), 6,8 (2H, d, J = 8,5 Гц), 6,99 (2H, d, J = 8,5 Гц), 7,1 (2H, d, J = 8,5 Гц), 7,3-7,47 (7H, м)						

54	CH ₃	H	H		Мол. вага = 437	Вихід = 50%
¹ H: 1,17 (3H, t, J = 6,9 Гц), 1,25 (3H, t, J = 7 Гц), 2,9 (3H, c), 2,9 (2H, м), 3,3 (1H, м), 3,5 (1H, м), 3,9-4,0 (3H, м), 4,1-4,2 (4H, м), 5,9 (1H, d, J = 3,3 Гц), 5,9 (1H, d, J = 3,3 Гц), 6,5 (2H, d, J = 8,6 Гц), 6,8 (2H, d, J = 8,6 Гц), 7,0 (2H, d, J = 8,6 Гц), 7,2 (2H, d, J = 8,6 Гц)						
55	H	H	H		Мол. вага = 457	Вихід = 68%
¹ H: 1,1 (3H, t, J = 6,9 Гц), 1,21 (3H, t, J = 7,11 Гц), 2,5 (2H, м), 3,3-3,4 (1H, м), 3,55-3,6 (1H, м), 3,9 (1H, м), 4,08 (2H, t, J = 6,1 Гц), 4,12-4,17 (2H, м, J ₂ = J ₃ = 7,1 Гц), 4,3 (2H, t, J = 5 Гц), 5,0 (2H, м), 6,0 (2H, d, J = 8,6 Гц), 6,8 (1H, м), 7,0 (2H, d, J = 8,6 Гц), 7,1-7,4 (5H, м)						
56	CH ₃	H	H		Мол. вага = 461,5	Вихід = 50%
¹ H: 1,1 (3H, t, J = 6,9 Гц), 1,23 (3H, t, J = 7 Гц), 2,36 (3H, c), 2,9 (2H, м), 3,3 (1H, м), 3,8 (1H, м), 3,9 (3H, t, J = 5,9 Гц), 4,05 (2H, t, J = 5,1 Гц), 4,18 (2H, м, J = 7 Гц), 4,3 (2H, t, J = 6,3 Гц), 5,9 (1H, d, J = 3,5 Гц), 6,2 (1H, d, J = 3,5 Гц), 6,8 (2H, d, J = 8,6 Гц), 6,8 (1H, d, J = 2,5), 6,88 (1H, d, J = 3,6 Гц), 7,12 (2H, d, J = 8,58 Гц)						
57	CH ₃	H	H		Мол. вага = 465	Вихід = 56%
¹ H: 1,15 (3H, t, J = 7,14 Гц), 1,2 (3H, t, J = 7,14 Гц), 1,45 (3H, t, J = 6,99 Гц), 2,36 (3H, c), 2,9 (2H, d, J = 5,97 Гц), 3,35 (1H, м), 3,6 (1H, м), 3,81 (3H, м), 4,15 (4H, м), 4,23 (2H, м), 5,94 (1H, d, J = 3,30 Гц), 6,05 (1H, d, J = 3,33 Гц), 6,82 (2H, d, J = 8,64 Гц), 6,82 (2H, d, J = 8,78 Гц), 7,08 (2H, d, J = 8,54 Гц), 7,3 (2H, d, J = 8,68 Гц)						
58	CH ₃	H	H		Мол. вага = 441	Вихід = 53%
¹ H: 1,15 (3H, t, J = 6,99 Гц), 1,23 (3H, t, J = 7 Гц), 2,36 (3H, c), 2,48 (3H, c), 2,83 (2H, d, J = 6,17 Гц), 3,33-3,58 (2H, м), 3,9 (1H, t, J = 5,6 Гц), 4,26 (2H, t, J = 6,4 Гц), 4,15 (2H, t, J ₂ = 8,4 Гц, J ₃ = 8,4 Гц), 4,32 (2H, t, J = 6,4 Гц), 5,91 (1H, d, J = 3,38 Гц), 6,17 (1H, d, J = 3,4 Гц), 6,88-6,71 (3H, м), 6,8 (1H, м), 7,1 (2H, d, J = 8,2 Гц)						
59	CH ₃	CH ₃	H		Мол. вага = 455	Вихід = 51%
¹ H: 1,15 (3H, t, J = 7 Гц), 1,22 (3H, t, J = 7 Гц), 2,05 (3H, c), 2,27 (3H, c), 2,9 (2H, м), 3,3 (1H, м), 3,5 (1H, м), 3,9 (3H, м), 4,1 (2H, м), 4,26 (2H, t, J = 6,6 Гц), 6,0 (1H, c), 6,8 (2H, d, J = 8,6 Гц), 7,05 (2H, d, J = 8,5 Гц), 7,26 (1H, м), 7,28-7,35 (4H, м)						
60	CH ₃	H	H		Мол. вага = 451	Вихід = 70%
¹ H: 1,15 (3H, t, J = 6,9 Гц), 1,22 (3H, t, J = 7 Гц), 2,37 (3H, c), 2,9-2,95 (2H, м), 3,29-3,38 (1H, м), 3,55-3,83 (1H, м), 3,8 (3H, c), 3,94 (3H, t, J = 6,24 Гц), 4,17 (2H, м, J = 7,1 Гц), 4,3 (2H, t, J = 6,6 Гц), 5,88 (1H, d, J = 2,8 Гц), 6,12 (1H, d, J = 3,38 Гц), 6,69 (2H, d, J = 8,6 Гц), 6,88-7,0 (2H, м), 7,09 (2H, d, J = 8,6 Гц), 7,26-7,31 (3H, м)						
61	CH ₃	H	H		Мол. вага = 427	Вихід = 54%
¹ H: 1,18 (3H, t, J = 6,9 Гц), 1,23 (3H, t, J = 7 Гц), 1,3-1,88 (10H, м), 2,27 (3H, c), 2,51-2,83 (1H, м), 2,93-2,95 (2H, м), 3,3-3,4 (1H, м), 3,53-3,83 (1H, м), 3,95 (1H, t, J = 5,8 Гц), 4,0-4,1 (2H, м), 4,1-4,22 (4H, м), 5,8 (1H, d, J = 3,4 Гц), 5,84 (1H, d, J = 3,3 Гц), 6,7 (2H, d, J = 8,6 Гц), 7,13 (2H, d, J = 8,5 Гц)						

Синтез 10 (8)-Етил[3-[4-[2-(5-метил-2-хінолініл)пірол-1-іл)етоксифеніл]-2-етоксипропаноат (Приклад 62)



Суміш дикетосполуки (0,8г), півалінової кислоти (0,06г), складного аміноєфіру (0,4г) у толуолі (20мл) нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником протягом 3 годин при одночасному видалянні води за допомогою апарата Діна-Старка. Потім її охолоджують до 20-25°C і толуол відганяють при зниженому тиску. До залишку додають

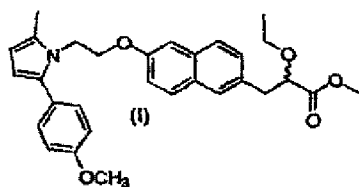
демінералізовану (DM) воду (20мл) і сировий продукт екстрагують етилацетатом (2×30мл), промивають водою (2×30мл) та насиченим розчином солі (30мл). Органічний шар осушають над Na_2SO_4 , одержуючи в'язку коричневу маслянисту рідину (0,32г). Сировий продукт очищають хроматографією на колонці з використанням силікагелю (100-200) і етилацетату:петролейного ефіру (1:9) як елюента, одержуючи в'язку жовтувату маслянисту рідину (0,1г). У спосіб, аналогічний до описаного у Синтезі 10, були одержані такі сполуки загальної формули (I).

Таблиця 8:

Ex.	Замісники на прольному кільці у (I)					
No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Мол. вага	Вихід
62	CH ₃	H	H		472	35%
¹ H: 1,14 (3H, t, J = 6,89 Гц), 1,23 (3H, t, J = 7,14 Гц), 2,4 (3H, c), 2,89-2,92 (2H, m), 3,26-3,38 (1H, m), 3,52-3,6 (1H, m), 3,3-3,95 (1H, m), 4,14 (2H, m), J = 7,08 Гц, J ₂ = 7,08 Гц, 4,45 (2H, t, J = 5,78 Гц), 5,32 (2H, t, J = 5,79 Гц), 6,92 (1H, d, J = 3,72 Гц), 6,75-6,78 (3H, m), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Гц), 7,4-7,7 (4H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,1 Гц), 8,0 (1H, d, J = 8,7 Гц)						
63	CH ₃	H	H		422	23%
¹ H: 1,15 (3H, t, J = 6,89 Гц), 1,23 (3H, t, J = 7,14 Гц), 2,39 (3H, c), 2,91 (2H, d, J = 7,44 Гц), 3,58-3,65 (2H, m), 3,63 (1H, t, J = 8,63 Гц), 3,84 (2H, t, J = 6,12 Гц), 4,12-4,20 (2H, m), J ₁ = 7,11 Гц, J ₂ = 7,11 Гц, 4,38 (2H, t, J = 6,12 Гц), 6,01 (1H, d, J = 3,45 Гц), 6,30 (1H, d, J = 3,54 Гц), 6,53 (2H, d, J = 8,81 Гц), 7,19 (2H, d, J = 8,55 Гц), 7,33 (2H, d, J = 8,7 Гц), 8,58 (2H, d, J = 8,98 Гц)						
64	CH ₃	H	H		422	21%
¹ H: 1,15 (3H, t, J = 7 Гц), 1,22 (3H, t, J = 8,5 Гц), 2,38 (3H, c), 2,91 (2H, d, J = 7,92 Гц), 3,32-3,37 (2H, m), 3,94 (1H, t, J = 8,83 Гц), 4,15 (2H, m), J ₁ = 7,14 Гц, J ₂ = 7,11 Гц, 4,25 (2H, t, J = 5,98 Гц), 4,81 (2H, t, J = 6,87 Гц), 5,95 (1H, d, J = 3,21 Гц), 6,53 (1H, d, J = 3,63 Гц), 5,75 (2H, d, J = 8,49 Гц), 7,02-7,08 (1H, m), 7,10 (2H, d, J = 8,64 Гц), 7,51 (1H, d, J = 8,07 Гц), 7,5-7,9 (1H, m), 8,48-8,52 (1H, m)						
65	CH ₃	H	H		422	24%
¹ H: 1,15 (3H, t, J = 7 Гц), 1,23 (3H, t, J = 7,11 Гц), 2,38 (3H, c), 2,91 (2H, t, J = 3,78 Гц), 3,32-3,38 (2H, m), 3,3-3,97 (3H, m), 4,15 (2H, m), J ₁ = 7,11 Гц, J ₂ = 7,11 Гц, 4,28 (2H, t, J = 5,15 Гц), 5,0 (1H, d, J = 3,45 Гц), 5,17 (1H, d, J = 3,48 Гц), 6,62 (2H, d, J = 8,64 Гц), 7,09 (2H, d, J = 8,58 Гц), 7,32-7,34 (1H, m), 7,71-7,74 (1H, m), 8,53-8,55 (1H, m), 8,58-8,66 (1H, m)						

Синтез 11

(R/S)-Метил-2-етокси-3-[6-[2-[2-(4-метоксифеніл)-5-метилпірол-1-іл]етокси]-нафтален-2-іл]-пропаноат (Приклад 66)



Суміш (R/S)-етил-3-(4-гідроксинафтил)-2-етоксипропану (1r) та сухого карбонату калію (0,7г) у диметилформаміді (20мл) перемішують при 80°C протягом 30хв. Додають при 40°C сполуку №69 (1,2г) та продовжують перемішувати при 80°C протягом 24год. Реакційну суміш охолоджують до 20°C-25°C і додають 20мл води. Реакційну суміш екстрагують етилацетатом (2×30мл), промивають водою (2×30мл), розсоллом (30мл) та осу-

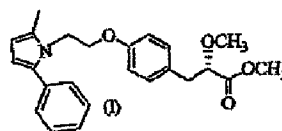
шають над сульфатом натрію. Органічний шар упарюють при зниженому тиску, одержуючи маслянистий продукт. Сировий маслянистий продукт піддають хроматографії на силікагелі (74-149 мкм (100-200меш)), використовуючи як елюент етилацетат:петролейний ефір (1:9) та одержуючи названу у заголовку сполуку у вигляді жовтої маслянистої рідини (0,6г, 31%).

Таблиця 9:

Ex.	Замісники на прольному кільці у (I)					
No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Мол. вага	Вихід
66	CH ₃	H	H		487	31%
¹ H: 1,14 (3H, t, J = 7 Гц), 2,4 (3H, c), 3,1-3,18 (2H, m), 3,3-3,6 (1H, m), 3,55-3,64 (1H, m), 3,58 (3H, c), 3,84 (3H, c), 4,03-4,41 (3H, m), 4,32 (2H, t, J = 6,8 Гц), 5,58 (1H, d, J = 3,38 Гц), 6,0 (1H, d, J = 3,38 Гц), 6,8 (1H, d, J = 2,37 Гц), 6,9-7,3 (3H, m), 7,33-7,38 (3H, m), 7,52-7,64 (3H, m)						

Синтез 12

(S)-Метил-3-[4-[2-(2-феніл-5-метилпірол-1-іл)етокси]феніл]-2-метоксипропаноат (Приклад 67)



За процедурою, аналогічною до описаної у Синтезі 7, з (S)-метил-3-(4-гідроксифеніл)-2-метоксипропаноату (3,3г) та мезитату (сполука №64 (таблиця 5), 4,38г), одержують названу у заголовку сполуку (1,2г, 20%).

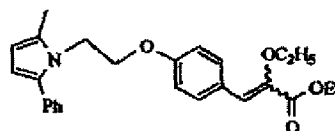
У спосіб, аналогічний до описаного у наведеному вище прикладі, одержують відповідне пропоксиподібне (Приклад №68) з використанням (S)-пропіл-3-(4-гідроксифеніл)-2-пропоксипропану та мезитату (наведений у Таблиці 5).

Таблиця 10:

Ex.	Замісники на прольному кільці у (I)					
No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Мол. вага	Вихід
67	CH ₃	H	H		393	20%
¹ H: 2,37 (3H, c), 2,9-3 (2H, m), 3,33 (3H, c), 3,71 (3H, m), 3,92 (3H, t, J = 6,96 Гц), 4,29 (2H, t, J = 6,6 Гц), 5,87 (1H, d, J = 3,38 Гц), 6,11 (1H, d, J = 3,39 Гц), 6,8 (2H, d, J = 8,67 Гц), 7,05 (2H, d, J = 8,64 Гц), 7,30-7,40 (5H, m)						
68	CH ₃	H	H		449	20%
¹ H: 0,83 (3H, t, J = 7,4 Гц), 0,89 (3H, t, J = 7,4 Гц), 1,53-1,63 (4H, m), 2,37 (3H, c), 2,91 (2H, d, J = 5,54 Гц), 3,20-3,48 (2H, m), 3,92 (3H, t, J = 6,59 Гц), 4,08 (2H, t, J = 6,67 Гц), 4,28 (2H, t, J = 7,4 Гц), 5,97 (1H, d, J = 3,39 Гц), 6,11 (1H, d, J = 3,4 Гц), 5,58 (2H, d, J = 8,64 Гц), 7,07 (2H, d, J = 8,63 Гц), 7,25-7,4 (5H, m)						

Синтез 13

Етил-(E/Z)-2-етокси-3-[4-[2-(5-метил-2-фенілпірол-1-іл)етокси]феніл]проп-2-еноат (Приклад 69)



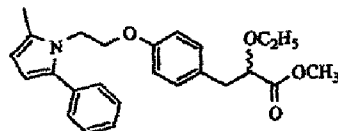
Розчин триетил-2-етоксифосфоноацетату (12,5г) у сухому ТГФ (60мл) додають повільно при енергійному перемішуванні до охолодженої льодом суспензії NaH (1,8г 60%-ної дисперсії у маслі) у сухому ТГФ (60мл) під атмосферою N₂. Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 30хв. та додають 4-[2-(5-метил-2-фенілпірол-1-іл)етокси]бензальдегід (сполука №113) (10,8г) у сухому ТГФ (80мл). Суміші дають нагрітися до температури від 20°C до 25°C та перемішують протягом 3,5 годин. Розчинник упарюють і залишок розводять водою (150мл), після чого продукт екстрагують етилацетатом (2×150мл). Об'єднані екстракти промивають водою (150мл), розсолем (50мл) та осушають над сульфатом натрію. Розчинник упарюють при зниженому тиску, одержуючи сировий продукт. Сировий продукт піддають хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент петролейний ефір:діетиловий ефір (9:1) та одержуючи Е та Z ізомери, які виділяють шляхом видалення розчинників.

Таблиця 11.

Ек	Замісники на пірольному кільці					
№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
69	CH ₃	H	H	Феніл	Мол. вага = 419	Вихід = 40%
70	CH ₃	H	H	Феніл	Мол. вага = 419	Вихід = 15%
E-ізомер						
¹ H: 1,13 (3H, t, J = 7,14 Гц), 1,4 (3H, t, J = 8,5 Гц), 2,3 (3H, c), 3,89-3,98 (4H, м), 4,13 (2H, м, J = 7,1 Гц), 4,27-4,31 (2H, t, J = 6,8 Гц), 5,90 (1H, д, J = 3,3 Гц), 6,33 (1H, c), 6,11 (1H, д, J = 3,3 Гц), 6,5-6,6 (2H, д, J = 8,7 Гц), 7,33-7,35 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,32-7,34 (1H, м), 7,35-7,41 (4H, м)						
71	CH ₃	H	H	Феніл	Мол. вага = 419	Вихід = 15%
Z-ізомер						
¹ H: 1,33-1,38 (5H, t, J = 7,3 Гц), 2,38 (3H, c), 3,32-3,35 (4H, м), 4,24-4,33 (4H, м), 5,98 (1H, д, J = 3,3 Гц), 6,11 (1H, д, J = 3,3 Гц), 6,53-6,6 (2H, д, J = 8,5 Гц), 6,92 (1H, c), 7,33 (1H, м), 7,35-7,41 (4H, м), 7,84-7,87 (2H, д, J = 8,8 Гц)						

Синтез 14

(R/S)-Метил-2-етокси-3-[4-[2-[2-метил-5-феніл-1H-пірол-1-іл]етокси]феніл]-пропаноат (Приклад 72)



Суміш E/Z-сполук (Приклади №№ 70 та 71), одержаних у Синтезі 13 (7,1г, 0,016моль) та магнієвої стружки (73г, 0,3моль) у сухому метанолі (70мл) перемішують при 26°C протягом 3,5 годин. Додають H₂O (150мл) та рН реакційної суміші доводять до 2-3 за допомогою 35% хлористоводневої кислоти. Продукт екстрагують етилацетатом (2×100мл), об'єднані екстракти промивають H₂O (2×100мл), розсолем (100мл) та осушають над Na₂SO₄. Екстракт концентрують при зниженому тиску. Сировий продукт піддають хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент петролейний ефір:діетиловий ефір (9:1). Одержаний продукт був рацемічною сумішшю, але етиловий складний ефір був перетворений на метиловий складний ефір.

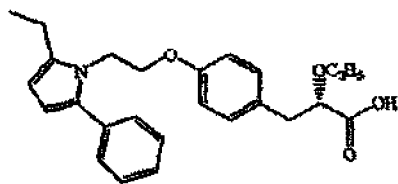
За іншим варіантом, суміш E- та Z-сполук гідрують у присутності 10% Pd/C каталізатора при тиску 515кПа (60psi), одержуючи названу у заголовку сполуку.

Таблиця 12

Пр. №	Замісники на пірольному кільці					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
72	CH ₃	H	H	Феніл	Мол. вага = 407	Вихід = 50%
¹ H: 1,15 (3H, t, J=7,0Гц), 2,37 (3H, c), 2,90-2,92 (2H, дд), 3,32-3,35 (1H, м), 3,55-3,57 (1H, м), 3,69 (3H, c), 3,90-3,97 (3H, м), 4,29 (2H, t, J=6,9Гц), 5,9 (1H, д, J=3,4Гц), 6,1 (1H, д, J=3,4Гц), 6,59 (2H, д, J=8,6Гц), 7,05 (2H, д, J=8,5Гц), 7,26-7,41 (5H, м)						

Синтез 15

(S)-3-[4-[2-(5-етил-2-фенілпірол-1-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропіонова кислота (Приклад 96)

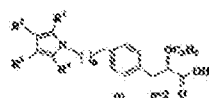


Суміш заміщеного складного ефіру (одержаного у Прикладі 24) (1,3г) та гідроксиду натрію (0,24г у 5мл демінералізованої (D.M.) води) у метанолі (10мл) перемішують при 20°C-25°C протягом

10год. Метанол випарюють при зниженому тиску. Залишок розводять водою (10мл) та підкислюють розведеною хлористоводневою кислотою. Продукт екстрагують етилацетатом (3×20мл) та промивають водою (2×30мл), розсолем (30мл) та осушають над сульфатом натрію, одержуючи маслянистий продукт (1,17г, 96%). Сировий продукт (3г) використовують на наступній стадії без очистки.

У спосіб, аналогічний до описаного у Синтезі 15 вище, були одержані такі сполуки формули (I) (наведені у Таблиці 13) з відповідно заміщених пірольних похідних, описаних у літературі:

TAKEN 13



№	Замесители на галогеном (связи у г)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
73	CH ₃	H	CH ₃	H	Мол. масса = 331	Выход = 88%
	H: 0,96 (3H, т, J = 8,76 Гц), 1,8 (3H, с), 2,13 (3H, с), 2,78 (2H, м), 3,3-3,6 (2H, м), 4,35 (2H, м), 5,53 (1H, с), 6,43 (1H, с), 6,78 (2H, д, J = 8,0 Гц), 7,07 (2H, д, J = 9,0 Гц)					
74	CH ₃	H	H	H	Мол. масса = 331	Выход = 10%
	H: 1,16 (3H, т, J = 6,9 Гц), 1,27 (3H, т, J = 3,5 Гц), 2,62 (2H, м), 2,5 (2H, м), 3,44-3,46 (2H, м), 4,03 (1H, д, J = 4,23 Гц), 4,5 (2H, т), 4,13 (2H, т, J = 5,2 Гц), 4,18 (2H, т, J = 3,78 Гц), 5,91-5,92 (1H, м), 5,15 (1H, т, J = 3,12 Гц), 6,70 (1H, д, J = 2,51 Гц), 6,77 (2H, д, J = 6,7 Гц), 7,135 (2H, д, J = 8,64 Гц)					
75	CH ₃	H	H	H	Мол. масса = 331	Выход = 75%
	H: 1,15 (3H, т, J = 7 Гц), 2,8-4,0 (5H, м), 4,18 (2H, т, J = 4,8 Гц), 4,95 (2H, т, J = 4,89 Гц), 6,22 (1H, д), 6,7 (2H, д, J = 8,5 Гц), 6,97 (1H, д), 7,1-7,14 (2H, м), 7,34 (2H, д, J = 8,5 Гц), 9,49 (1H, с)					
76	C(CH ₃) ₃	H	H	H	Мол. масса = 345	Выход = 10%
	H: 0,97 (3H, т, J = 8,97 Гц), 2,39 (3H, с), 2,66 (3H, д, J = 11,95 Гц), 2,95-3,02 (2H, м), 3,73 (1H, т, J = 4,5 Гц), 4,08 (2H, т, J = 4,74 Гц), 4,80 (2H, т, J = 4,89 Гц), 5,08 (1H, д), 5,4 (2H, т, J = 2,84 Гц), 6,58 (2H, д, J = 8,37 Гц), 6,92-6,96 (2H, м), 7,03 (2H, д, J = 8,34 Гц)					
77	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Мол. масса = 345	Выход = 54%
	H: 1,15 (3H, т, J = 7 Гц), 1,28 (3H, т, J = 7 Гц), 2,28 (3H, м), 2,55 (2H, т, J = 7,4 Гц), 3,08 (2H, д), 3,4-3,62 (2H, м), 4,0-4,18 (5H, м), 5,8-5,84 (2H, м), 6,75 (2H, д, J = 8,78 Гц), 7,14 (2H, д, J = 6,78 Гц)					
78	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	Мол. масса = 423	Выход = 86%
	H: 1,02 (3H, т, J = 6,9 Гц), 1,17 (3H, т, J = 6,9 Гц), 1,7 (2H, оквент), 2,28 (3H, с), 2,35 (2H, т, J = 7,7 Гц), 2,94 (1H, д), 3,4 (1H, д), 3,4-3,62 (3H, м), 4,0-4,2 (5H, м), 5,6-5,84 (2H, м), 6,75 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,14 (2H, д, J = 8,5 Гц)					
79	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	Мол. масса = 373	Выход = 76%
	H: 0,95 (3H, т, J = 7,2 Гц), 1,17 (3H, т, J = 7,6 Гц), 1,4-1,6 (2H, м), 1,6-1,7 (3H, м), 2,26 (3H, с), 2,57 (2H, т, J = 7,7 Гц), 2,95 (1H, д), 3,07 (1H, д), 3,4-3,5 (1H, м), 3,53-3,62 (1H, м), 4,0-4,2 (5H, м), 5,8-5,83 (2H, м), 6,77 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,19 (2H, д, J = 8,5 Гц)					
80	CH ₃	H	H		Мол. масса = 393	Выход = 98%
	H: 1,19 (3H, т, J = 8,9 Гц), 2,37 (3H, с), 2,92-3,02 (2H, д, J = 7 Гц), 3,2 (2H, м), 3,41-3,58 (2H, м), 3,82 (2H, т), 3,98-4,01 (1H, м), 4,1-4,3 (2H, т, J = 6,9 Гц), 5,08 (1H, д, J = 3,3 Гц), 6,1 (1H, д, J = 3,3 Гц), 6,6 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,0 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,06-7,08 (2H, д, J = 8,0 Гц), 7,2-7,4 (5H, м)					
81	CH ₃	H		H	Мол. масса = 393	Выход = 66%
	H: 1,12 (3H, т, J = 6,9 Гц), 2,37 (3H, с), 2,92-3,02 (2H, д, J = 7 Гц), 3,2 (2H, м), 3,41-3,58 (2H, м), 3,92 (2H, т), 3,98-4,01 (1H, м), 4,1-4,3 (2H, т, J = 4,5 Гц), 5,06 (1H, д, J = 3,3 Гц), 6,1 (1H, д, J = 3,3 Гц), 6,6 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,0 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,2-7,4 (5H, м)					
82	CH ₃	H			Мол. масса = 407	Выход = 75%
	H: 1,02 (3H, т, J = 6,9 Гц), 2,34 (3H, с), 2,38 (3H, с), 2,74 (1H, д), 3,0 (1H, д), 3,19-3,22 (1H, м), 3,4-3,45 (1H, м), 3,78-3,79 (1H, м), 3,8 (2H, т, J = 6,4 Гц), 4,25 (2H, т, J = 6,4 Гц), 5,95 (1H, д, J = 3,88 Гц), 6,07 (1H, д, J = 3,88 Гц), 6,8 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,09 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,19 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,28 (2H, д, J = 8,5 Гц)					
83	CH ₃	H	H		Мол. масса = 407	Выход = 100%
	H: 1,06 (3H, т, J = 6,99 Гц), 2,33 (3H, с), 2,35 (3H, с), 2,62 (2H, м), 3,28-3,31 (2H, м), 3,71 (1H, м), 3,99 (2H, т, J = 6,0 Гц), 4,3 (2H, т, J = 6,05 Гц), 5,85 (1H, д, J = 3,38 Гц), 5,98 (1H, д, J = 6,4 Гц), 6,57 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,08 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,13-7,29 (4H, м)					
84	CH ₃	H	H		Мол. масса = 407	Выход = 85%

86		CH_3	H	H		Мол. масса = 423	Выход = 62%
^1H , 1.077 (3H, т, J = 7 Гц), 2.368 (3H, м), 2.63 (3H, с), 2.94 (1H, м), 3.36-3.5 (2H, м), 3.78 (1H, т, J = 7 Гц), 3.8 (3H, м), 3.9 (2H, т, J = 7 Гц), 4.25 (2H, т, J = 7 Гц), 5.9 (1H, д, J = 3.36 Гц), 6.5 (1H, д, J = 3.36 Гц), 6.84 (2H, д, J = 8.5 Гц), 7.1 (2H, д, J = 8.5 Гц), 7.31 (2H, д, J = 8.79 Гц)							
88		CH_3	H	H		Мол. масса = 472	Выход = 84%
^1H , 1.02 (3H, т, J = 6.9 Гц), 2.353 (3H, с), 2.74 (1H, дд), 2.85 (1H, дд), 3.19-3.2 (1H, м), 3.4-3.45 (1H, м), 3.8 (1H, дд), 3.9 (2H, т, J = 8.21 Гц), 4.25 (2H, т, J = 8.2 Гц), 5.9 (1H, д, J = 3 Гц), 6.1 (1H, д, J = 3.4 Гц), 6.9 (2H, д, J = 8.5 Гц), 7.1 (2H, д, J = 8.5 Гц), 7.29 (2H, д, J = 8.5 Гц), 7.5 (2H, д, J = 8.5 Гц)							
87		CH_3	H	H		Мол. масса = 419	Выход = 77%
^1H , 1.02 (3H, т, J = 8.9 Гц), 2.3 (3H, с), 2.7-2.8 (1H, м), 2.98 (1H, м), 3.8 (1H, м), 3.1-3.2 (1H, м), 3.4-3.5 (1H, м), 3.88-3.91 (2H, т, J = 8.3 Гц), 4.2-4.24 (2H, т, J = 8.3 Гц), 5.9 (1H, д, J = 3.3 Гц), 6.05 (1H, д, J = 3.3 Гц), 6.56-6.59 (2H, д, J = 8.6 Гц), 7.05-7.39 (4H, м), 7.28-7.37 (2H, м)							
89		CH_3	H	H		Мол. масса = 427.5	Выход = 37%
89			H	CH_3		Мол. масса = 363	Выход = 41%
90			H			Мол. масса = 469	Выход = 83%
^1H , 1.16 (3H, т, J = 7 Гц), 2.41 (3H, с), 2.9 (1H, дд), 3.05 (1H, дд), 3.4-3.8 (2H, м), 3.9 (2H, т, J = 6.8 Гц), 4.03 (1H, дд), 4.18 (2H, т, J = 6.5 Гц), 6.2 (1H, с), 6.5-7.4 (1H, м)							
91			H	H		Мол. масса = 387	Выход = 55%
^1H , 1.19 (3H, т, J = 8.7 Гц), 1.24-1.26 (12H, д, J = 8.7 Гц), 2.82-2.89 (4H, комплексно), 3.43 (1H, м), 3.5 (1H, м), 4.03 (3H, комплекс), 4.24 (2H, т, J = Гц), 5.87 (2H, с), 6.75-6.78 (2H, д, J = 8.9 Гц), 7.13-7.15 (2H, д, J = 8.8 Гц)							
92			H	H		Мол. масса = 443	Выход = 87%
^1H , 0.94 (3H, т, J = 7.29 Гц), 1.22 (9H, д, J = 7.29 Гц), 2.49-2.5 (2H, дд, J = 6.78 Гц), 3.53-3.05 (2H, м), 3.45-3.56 (2H, м), 3.92 (2H, т, J = 5.91 Гц), 4.25 (2H, т, J = 5.92 Гц), 5.85 (1H, д, J = 3.51 Гц), 5.95 (1H, д, J = 3 Гц), 6.82 (2H, д, J = 8.58 Гц), 7.01 (2H, д, J = 8.52 Гц), 7.23-7.40 (5H, м)							
93				H		Мол. масса = 258	Выход = 50%
^1H , 1.16 (3H, т, J = 6.3 Гц), 1.51-1.53 (6H, д, J = 7 Гц), 2.9-3.1 (2H, м), 3.5-3.8 (3H, комплексно), 3.92 (2H, т, J = 6.2 Гц), 4.05 (1H, м), 4.3 (2H, т, J = 6.2 Гц), 6.3 (1H, с), 6.58-6.89 (2H, д, J = 8.7 Гц), 7.1 (4H, м), 7.30-7.38 (4H, м), 7.5 (1H, с), 7.58-7.59 (2H, д)							
94			H	H		Мол. масса = 349	Выход = 93%
^1H , 1.18 (3H, т, J = 7 Гц), 2.29 (3H, с), 2.9-3.1 (2H, м), 3.4-3.5 (2H, м), 4.0-4.04 (1H, м), 4.2 (2H, т, J = 6.8 Гц), 4.42 (2H, т, J = 5.8 Гц), 6.1 (1H, т, J = 3.2 Гц), 6.35 (1H, дд), 6.8 (2H, д, J = 8.5 Гц), 6.85 (1H, дд), 7.15 (2H, д, J = 8.5 Гц)							
95			H	H		Мол. масса = 389	Выход = 59%
^1H , 1.16 (3H, т, J = 8.8 Гц), 1.29 (9H, т, J = 7.4 Гц), 2.85 (4H, м), 3 = 7.4 Гц), 2.94-3.05 (2H, м), 3.39-3.49 (1H, м), 3.51-3.8 (1H, м), 4.01-4.07 (3H, м), 4.35 (2H, т, J = 5.8 Гц), 5.85 (2H, с), 6.7 (2H, д, J = 8.3 Гц), 7.15 (2H, д, J = 8.5 Гц)							
96			H	H		Мол. масса = 407	Выход = 90%
^1H , 1.16 (3H, т, J = 8.89 Гц), 1.34 (3H, т, J = 7.4 Гц), 2.73-2.78 (2H, м, J = 7.9 Гц), 2.9-3.9 (2H, м), 3.4-3.48 (1H, м), 3.52-3.8 (1H, м), 3.9 (2H, т, J = 6.83 Гц), 4.0-4.05 (1H, м), 4.3 (2H, т, J = 6.78 Гц), 6.0 (1H, д, J = 3.48 Гц), 6.15 (1H, д, J = 3.5 Гц), 6.8 (2H, д, J = 8.5 Гц), 7.29 (2H, д, J = 8.8 Гц), 7.3-7.4 (5H, м)							
97			H	H		Мол. масса = 421	Выход = 88%
^1H , 1.16 (3H, т, J = 6.9 Гц), 2.29 (3H, с), 2.89-3.04 (6H, м), 3.36-3.48 (1H, м), 3.53-3.62 (1H, м), 3.88-4.07 (3H, м), 4.15 (2H, т, J = 7 Гц), 5.85 (1H, д, J = 3.3 Гц), 5.9 (1H, с, J = 3.3 Гц), 6.7 (2H, д, J = 8.6 Гц), 7.14 (2H, д, J = 8.6 Гц), 7.2-7.3 (5H, м)							

98	<chem>CH3</chem>	<chem>H</chem>	<chem>H</chem>		Мол. масса = 423	Выход = 90%
^1H : 1,15 (3H, t, J = 6,9 Гц), 2,24 (3H, c), 2,89-2,95 (2H, м), 3,3-3,56 (2H, м), 3,87 (3H, c), 3,78-4,17 (2H, м), 4,28 (2H, t, J = 8 Гц), 5,89 (1H, д, J = 3,1 Гц), 6,96 (1H, д, J = 3 Гц), 6,46-7,21 (8H, м)						
99	<chem>CH3</chem>	<chem>H</chem>	<chem>H</chem>		Мол. масса = 399	Выход = 82%
^1H : 1,17 (3H, t, J = 6,9 Гц), 1,3-1,4 (8H, м), 1,75-2,5 (5H, м), 2,27 (3H, c), 2,9-3,08 (2H, м), 3,35-3,45 (1H, м), 3,57-3,65 (1H, м), 3,88-4,15 (2H, м), 4,2 (2H, t, J = 7,2 Гц), 5,8 (1H, д, J = 3,4 Гц), 5,84 (1H, д, J = 3,3 Гц), 6,78 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,17 (2H, д, J = 8,5 Гц)						
100	<chem>CH3</chem>	<chem>H</chem>	<chem>H</chem>		Мол. масса = 466	Выход = 85%
^1H : 1,16 (3H, t, J = 6,9 Гц), 2,33 (3H, c), 2,9-3,0 (2H, м), 3,38-3,48 (1H, м), 3,55-3,68 (1H, м), 3,88-3,94 (1H, м), 3,99 (2H, t, J = 5,8 Гц), 4,3 (2H, t, J = 6,3 Гц), 5,91 (1H, д, J = 3,3 Гц), 6,07 (1H, д, J = 3,4 Гц), 6,63 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,1 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,3-7,5 (5H, м), 7,69 (4H, д, J = 8,2 Гц)						
101	<chem>CH3</chem>	<chem>H</chem>	<chem>H</chem>		Мол. масса = 383	Выход = 92%
^1H : 1,16 (3H, t, J = 6,99 Гц), 2,32 (3H, c), 2,9-3,0 (2H, м), 3,38-3,48 (1H, м), 3,55-3,64 (1H, м), 4,00-4,06 (1H, д, J = 4,2 Гц), 4,15 (2H, t, J = 5,88 Гц), 4,36 (2H, t, J = 6,1 Гц), 5,9 (1H, д, J = 3,48 Гц), 6,32 (1H, д, J = 3,58 Гц), 6,35 (1H, д, J = 3,5 Гц), 6,42-6,43 (1H, м), 6,7 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,14 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,4-7,41 (1H, м)						
102	<chem>CH3</chem>	<chem>H</chem>	<chem>H</chem>		Мол. масса = 418	Выход = 89%
^1H : 1,14 (3H, t, J = 6,9 Гц), 2,37 (3H, c), 2,48 (3H, c), 2,92-3,06 (2H, м), 3,32-3,42 (1H, м), 3,87-3,94 (1H, м), 3,9 (2H, t, J = 6,36 Гц), 4,0 (1H, д, J = 4,28 Гц), 4,28 (t, J = 6 Гц), 5,9 (1H, д, J = 3,3 Гц), 6,08 (1H, д, J = 3,38 Гц), 6,6 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,1 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,29 (2H, д, J = 8,4 Гц), 7,3 (2H, д, J = 8,34 Гц)						
103	<chem>CH3</chem>	<chem>H</chem>	<chem>H</chem>		Мол. масса = 397	Выход = 95%
^1H : 1,07 (3H, t, J = 6,97 Гц), 2,27 (3H, c), 2,3 (3H, c), 2,7-2,8 (1H, м), 2,84-2,96 (1H, м), 3,2-3,3 (1H, м), 3,3-3,8 (1H, м), 3,76-3,8 (1H, м), 4,12 (2H, t, J = 5,8 Гц), 4,36 (2H, t, J = 5,9 Гц), 5,79-5,81 (1H, д, J = 3,68 Гц), 5,9 (2H, t, J = 6,99 Гц), 6,31-6,32 (1H, д, J = 3,1 Гц), 6,15 (1H, д, J = 3,8 Гц), 6,2 (1H, д, J = 3,1 Гц), 6,7 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,14 (2H, д, J = 8,5 Гц) (як розчинник використано CDCl_3)						
104	<chem>CH3</chem>	<chem>H</chem>	<chem>H</chem>		Мол. масса = 418	Выход = 95%
^1H : 1,089 (3H, t, J = 6,9 Гц), 2,34 (3H, c), 2,74-2,8 (2H, м), 3,2-3,29 (1H, м), 3,3-3,58 (1H, м), 3,75-3,8 (1H, д), 3,83 (2H, t, J = 5,38 Гц), 4,37 (2H, t, J = 5,98 Гц), 5,8 (1H, д, J = 3,3 Гц), 6,15 (1H, д, J = 3,5 Гц), 6,57 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,1 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,58 (2H, д, J = 8,57 Гц), 7,88 (2H, д, J = 8,58 Гц) (як розчинник використано CDCl_3)						
105	<chem>CH3</chem>	<chem>H</chem>	<chem>H</chem>		Мол. масса = 485	Выход = 92%
^1H : 1,07 (3H, t, J = 6,98 Гц), 2,33 (3H, c), 2,7-2,86 (2H, м), 3,2-3,38 (1H, м), 3,5-3,6 (1H, м), 3,78-3,8 (1H, м), 3,94 (2H, t, J = 5,9 Гц), 4,28 (2H, t, J = 5,9 Гц), 6,69 (1H, д, J = 3,1 Гц), 6,66 (1H, д, J = 3,4 Гц), 6,8 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,08-7,37 (1H, м) (як розчинник використано CDCl_3)						
106	<chem>CH3</chem>	<chem>H</chem>	<chem>H</chem>		Мол. масса = 535	Выход = 90%
^1H : 1,07 (3H, t, J = 6,96 Гц), 2,28 (3H, c), 2,37 (3H, c), 2,7-2,96 (2H, м), 3,17-3,3 (1H, м), 3,5-3,6 (1H, м), 3,6-3,8 (3H, м), 5,7 (1H, д, J = 3,48 Гц), 5,8 (1H, д, J = 2,79 Гц), 6,26-6,27 (1H, м), 6,34 (1H, t, J = 3,35 Гц), 6,8 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,12 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,28 (2H, д, J = 8,1 Гц), 7,36 (2H, д, J = 8,4 Гц), 7,5-7,51 (1H, м) (як розчинник використано CDCl_3)						

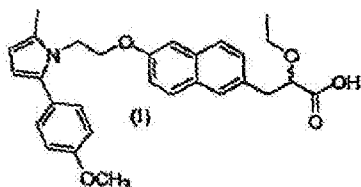
109	CH ₃	H	H		Мол. масса = 453	Выход = 88%
¹ H: 1.07 (3H, t, J = 6.9 Гц), 2.32 (3H, c), 2.7-2.93 (2H, м), 3.2-3.9 (1H, м), 3.5-3.6 (1H, м), 3.78 (3H, c), 3.84 (3H, c), 3.93-3.95 (1H, м), 3.9 (2H, t, J = 6 Гц), 4.2 (2H, t, J = 6 Гц), 5.84 (1H, д, J = 3.1 Гц), 6.0 (1H, д, J = 3.1 Гц), 6.39 (2H, д, J = 6.5 Гц), 6.92-7.0 (3H, м), 7.07 (2H, д, J = 6.5 Гц) (мк розничник) анализировалось CD ₃ OD						
108	CH ₃	H	H		Мол. масса = 453	Выход = 85%
¹ H: 1.19 (3H, t, J = 6.9 Гц), 2.38 (3H, c), 2.8 (3H, c), 2.9-3.09 (2H, м), 3.43-3.52 (1H, м), 3.62-3.72 (1H, м), 3.9-4.12 (3H, м), 4.23 (2H, t, J = 6.8 Гц), 6.0 (1H, д, J = 3.2 Гц), 6.18 (1H, д, J = 3.2 Гц), 6.52-6.55 (2H, дд, J = 8.5 Гц), 7.02-7.07 (2H, дд, J = 8.1 Гц), 7.46-7.5 (2H, дд, J = 3.2 Гц), 7.5-7.63 (2H, дд, J = 3.69 Гц)						
106	CH ₃	H	H		Мол. масса = 453	Выход = 96%
¹ H: 1.09 (3H, t, J = 6.99 Гц), 2.13 (3H, м), 2.32 (3H, c), 2.77-2.86 (2H, м), 3.26-3.36 (1H, м), 3.5-3.6 (1H, м), 3.90 (2H, t, J = 6.15 Гц), 3.92-3.94 (1H, м), 4.27 (2H, t, J = 6.0 Гц), 5.89 (1H, д, J = 3.0 Гц), 5.98 (1H, д, J = 3.3 Гц), 6.58 (2H, д, J = 8.9 Гц), 7.06 (2H, д, J = 8.6 Гц), 7.3 (2H, д, J = 8.6 Гц), 7.57 (2H, д, J = 8.6 Гц)						
110	CH ₃	H	H		Мол. масса = 320	Выход = 80%
¹ H: 1.15 (3H, t, J = 6.9 Гц), 1.25-2.1 (6H, м), 2.3 (3H, c), 2.9-3.03 (2H, м), 3.2-3.33 (1H, м), 3.22-3.5 (5H, м), 3.35-3.58 (1H, м), 3.6 (2H, t, J = 6.8 Гц), 3.85 (2H, t, J = 6.8 Гц), 4.15 (2H, t, J = 6 Гц), 4.57 (2H, t, J = 4.87 Гц), 5.3 (1H, д, J = 3.1 Гц), 6.0 (1H, д, J = 3.3 Гц), 6.45 (2H, д, J = 8.5 Гц), 6.96 (2H, д, J = 8.6 Гц), 7.5 (2H, д, J = 8.5 Гц), 7.3 (2H, д, J = 8.5 Гц)						
111	CH ₃	H	H		Мол. масса = 448	Выход = 87%
¹ H: 1.07 (3H, t, J = 6.9 Гц), 2.3 (3H, c), 2.9-3.2 (2H, м), 3.2-3.9 (3H, м), 3.9 (2H, t, J = 6.93 Гц), 4.2 (2H, t, J = 6.2 Гц), 4.56 (2H, д, J = 1.5 Гц), 5.12-5.3 (1H, дд), 5.43-5.44 (1H, дд), 5.1 (5.7 Гц), 5.63 (1H, д, J = 3.3 Гц), 5.9 (1H, д, J = 3.2 Гц), 6.0-6.12 (1H, д, J = 6.6 Гц), 6.58 (2H, д, J = 8.5 Гц), 6.96 (2H, д, J = 8.6 Гц), 7.1 (2H, д, J = 8.5 Гц), 7.28 (2H, д, J = 8.7 Гц) (мк розничник анализировалось CD ₃ OD)						
112	CH ₃	H	H		Мол. масса = 501	Выход = 94%
¹ H: 1.07 (3H, t, J = 6.97 Гц), 2.3 (3H, c), 2.7-2.8 (1H, м), 3.68-2.85 (1H, м), 3.2-3.33 (1H, м), 3.5-3.6 (1H, м), 3.73-3.8 (1H, м), 3.92 (2H, t, J = 5.8 Гц), 4.3 (2H, t, J = 5.9 Гц), 5.87 (1H, д, J = 3.4 Гц), 6.0 (1H, д, J = 3.4 Гц), 6.57 (2H, д, J = 8.5 Гц), 7.1 (2H, д, J = 8.5 Гц), 7.26-7.35 (8H, м) (мк розничник анализировалось CD ₃ OD)						
113	CH ₃	H	H		Мол. масса = 517	Выход = 86%
¹ H: 1.07 (3H, t, J = 6.98 Гц), 2.3 (3H, c), 2.7-2.94 (2H, м), 3.2-3.34 (1H, м), 3.5-3.6 (1H, м), 3.74-3.8 (1H, м), 3.8 (2H, t, J = 5.87 Гц), 4.30 (2H, t, J = 5.87 Гц), 5.97 (1H, д, J = 3.45 Гц), 6.1 (1H, д, J = 3.45 Гц), 6.36 (2H, д, J = 8.36 Гц), 7.17 (2H, д, J = 8.54 Гц), 7.51-7.58 (3H, м), 7.55-7.77 (6H, м) (мк розничник анализировалось CD ₃ OD)						
114	CH ₃	H	H		Мол. масса = 471	Выход = 80%
¹ H: 1.28 (3H, t, J = 8.2 Гц), 2.38 (3H, c), 2.97-3.09 (2H, м), 3.06 (3H, c), 3.4-3.5 (1H, м), 3.56-3.64 (1H, м), 4.0 (2H, t, J = 6.0 Гц), 4.52-4.06 (1H, м), 4.33 (2H, t, J = 6.12 Гц), 6.02 (1H, д, J = 3.3 Гц), 6.24 (1H, д, J = 3.5 Гц), 6.6 (2H, д, J = 8.58 Гц), 7.1 (2H, д, J = 8.58 Гц), 7.6 (2H, д, J = 8.4 Гц), 7.83 (2H, д, J = 8.4 Гц)						
115	CH ₃	H	H		Мол. масса = 505	Выход = 84%
¹ H: 0.85-1.80 (14H, м), 2.29 (3H, c), 2.52-3.4 (4H, м), 2.78 (2H, д, J = 3.39 Гц), 3.76-4.18 (1H, м), 5.9 (1H, д, J = 2.97 Гц), 6.01 (1H, д, J = 3 Гц), 6.5 (2H, д, J = 8.5 Гц), 6.8 (2H, д, J = 8.6 Гц), 7.0 (2H, д, J = 8.0 Гц), 7.36 (2H, д, J = 8.5 Гц)						
116	CD ₃ D ₂	H	H		Мол. масса = 407.2	Выход = 76%
¹ H: 1.15 (3H, t, J = 6.86 Гц), 2.84-2.95 (2H, м), 3.33-3.42 (1H, м), 3.48-3.58 (1H, м), 3.98-4.13 (3H, м), 5.64-5.86 (1H, дд, J ₁ = 1.5 Гц, J ₂ = 1.5 Гц), 6.17 (1H, д, J = 3.4 Гц), 6.64-6.72 (1H, дд, J ₁ = 1.85 Гц, J ₂ = 1.65 Гц), 6.7-7.3 (9H, м)						

81

Пр. №	Замісники на пірольновому кільці	Мол. вага	Вихід
137	CH ₃ H H C ₆ H ₅	407	50%
138	CH ₃ H H	487	50%

Синтез 16
(R/S)-2-Етоксипропіон-3-[6-[2-[2-(4-метоксифеніл)-5-метилпірол-1-іл]етокси]-нафтален-2-іл]пропіонова кислота

У спосіб, аналогічний до процедури, наведеної у Синтезі 15, складні ефіри, описані у Прикладі 66, можуть бути перетворені на відповідну кислоту.



Таблиця 14:

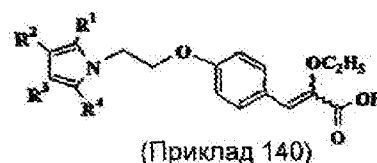
Пр. №	Замісники на пірольновому кільці	Мол. вага	Вихід
139	CH ₃ H H	473	82%

Синтез 17
(E/Z)-3-[4-[2-(5-метил-2-фенілпірол-1-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропен-2-ова кислота
У спосіб, аналогічний до наведеного у Синтезі 15, складні ефіри, описані у прикладах 69,70,71,

76992

82

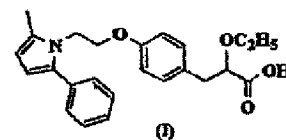
можуть бути перетворені на відповідну кислоту.



Таблиця 15:

Пр. №	Замісники на пірольновому кільці	Мол. вага	Вихід
140	CH ₃ H H Феніл	391	58%
141	CH ₃ H H Феніл	391	25%
142	CH ₃ H H Феніл	391	25%

Синтез 18
(R/S)-3-[4-[2-(5-метил-2-фенілпірол-1-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропіонова кислота (Приклад 143)

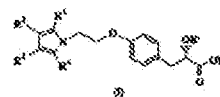


За допомогою процедури, аналогічної до описаної у Синтезі 15, рацемічний складний ефір (Приклад 72) гідролізують до його відповідної кислоти.

Таблиця 16

Пр. №	Замісники на пірольновому кільці	Мол. вага	Вихід
143	CH ₃ H H Феніл	393	50%

Синтез 19
Використовуючи процедуру, аналогічну до описаної у Синтезі 15, складні метокси- та пропоксифіри (Приклад 67 та 68) гідролізують до їхніх відповідних кислот.



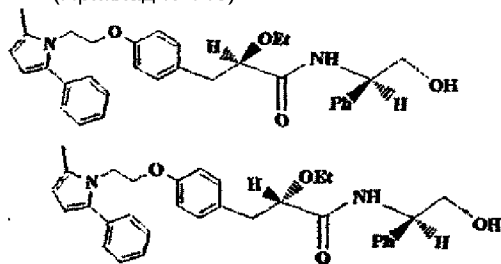
Таблиця 17:

Пр. №	Замісники на пірольновому кільці	Мол. вага	Вихід
144	CH ₃ H H	373	25%
145	CH ₃ H H	458	22%

Синтез 20
[2R,N(1S)]/[2S,N(1S)]-2-Етоксипропіон-3-[2-(2-гідрокси-1-

фенілетил)-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілпірол-1-іл)етокси]феніл}пропан амід

(Приклад №146)



(Приклад №147)

До розчину (±)-2-етокси-3-{4-[2-(5-метил-2-{4-метилфеніл}пірол-1-іл)етокси]-феніл}пропіонової кислоти (1г, 2ммоль) (одержана, як описано у Прикладі №143) у сухому дихлорметані (10мл) при енергійному перемішуванні додають при 0°C триетиламін (0,674мл, 0,485г, 4ммоль), а потім етилхлорформіат (0,311г, 0,275мл, 2ммоль) і пе-

ремішують протягом 3,5 годин при такій самій температурі. До цієї реакції додають при температурі від 0°C до 5°C розчин, що містить (S)-фенілгліцинол (0,329г, 2ммоль) у дихлорметані (5мл) та триетиламін (0,674мл, 0,485г, 4ммоль). Після перемішування протягом 3 годин при температурі від 0 до 10°C реакцію нагрівають до 20-25°C та перемішують протягом 16 годин. Реакційну суміш розводять дихлорметаном (20мл) та промивають H₂O (20мл), розсолем (20мл), осушають над безв. Na₂SO₄ та упарюють.

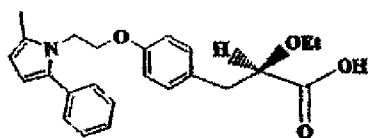
Залишок піддають хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент градієнт 10-50% етилацетат:петролейний ефір і одержуючи спочатку діастереомер, що був визнаний як [(2R)-N(1S)]-2-етокси-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілпірол-1-іл)етокси]феніл}-N-(2-гідрокси-1-фенілетил)пропанамід, та [(2S)-N(1S)]-2-етокси-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілпірол-1-іл)етокси]феніл}-N-(2-гідрокси-1-фенілетил)пропанамід.

Таблиця 18

Пр. №	Замісники на пірольному кільці				Мол. вага = 407	Вихід = 50%
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
146	CH ₃	H	H	Феніл		
	(2R)-діастереомер ¹ H: 1,12 (3H, т, J=6,9Гц), 2,30 (3H, с), 2,80-3,1 (2H, дд), 3,5 (2H, м), 3,91-3,95 (5H, м), 4,30 (2H, т, J=6,5Гц), 5,00 (1H, м), 5,90 (1H, д, J=3,3Гц), 6,60 (2H, д, J=8,4Гц), 6,9-7,1 (4H, м), 7,2-7,3 (3H, м), 7,32-7,4 (5H, м)					
147	CH ₃	H	H	Феніл	Мол. вага = 407	Вихід = 50%
	(2S)-діастереомер ¹ H: 1,18 (3H, т, J=7,0Гц), 2,39 (3H, с), 2,80-3,1 (2H, дд), 3,5-3,55 (2H, м), 3,84-3,97 (5H, м), 4,30 (2H, т, J=6,7Гц), 5,00 (1H, м), 5,90 (1H, д, J=3,3Гц), 6,10 (1H, д, J=3,3Гц), 6,55 (2H, д, J=8,6Гц), 6,9-7,1 (4H, д, J=8,5Гц), 7,22-7,26 (3H, м), 7,41 (5H, м)					

Синтез 21

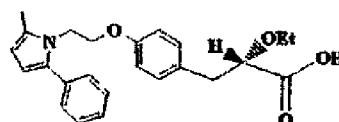
(R)-3-{4-[2-(5-Метил-2-фенілпірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонова кислота з відповідного діастереомеру (Приклад №148)



Розчин [(2R)-N(1S)]-2-етокси-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілпірол-1-іл)етокси]-феніл}-N-(2-гідрокси-1-фенілетил)пропанаміду (Приклад №146) (280мг, 0,546ммоль) у суміші 1М сірчаної кислоти (7мл) та суміші діоксан:H₂O:HCl (161:56мл) нагрівають при 100°C протягом 24год. Реакційну суміш охолоджують до температури від 20°C до 30°C. Продукт екстрагують етилацетатом (2×30мл). Об'єднані екстракти промивають H₂O (3×30мл), розсолем (30мл) та осушають над безв. Na₂SO₄. Етилацетат упарюють при зниженому тиску, одержуючи 252мг продукту.

Синтез 22

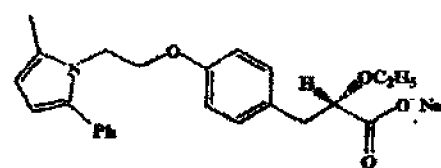
(S)-3-{4-[2-(5-Метил-2-фенілпірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонова кислота з відповідного діастереомеру (Приклад №149)



Розчин [(2S)-N(1S)]-2-етокси-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілпірол-1-іл)етокси]-феніл}-N-(2-гідрокси-1-фенілетил)пропанаміду (Приклад №147) піддають обробці так само, як описано у Синтезі 20, одержуючи відповідну оптично активну кислоту. Було знайдено, що вона є ідентичною до сполуки, одержаної у Прикладі №80.

Синтез 23

Натрієва сіль (S)-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілпірол-1-іл)етокси]феніл}-2-етоксипропіонової кислоти (Приклад 164)

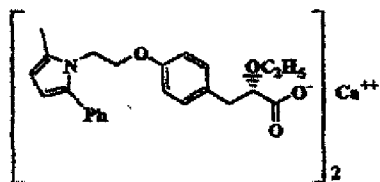


Кислоту, одержану за Прикладом 80 (2,6г) розчиняють у метанолі (30мл), додають гідроксид натрію (0,264г) та перемішують протягом 1 години при температурі від 20°C до 25°C. Після цього,

метанол відганяють при зниженому тиску, одержуючи маслянистий продукт. Його перемішують з діізопропіловим ефіром (50мл) при 20-30°C. Одержану тверду натрієву сіль обережно збирають на фільтрі (2,3г).

Синтез 24

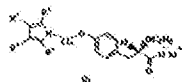
Кальцієва сіль (S)-3-[4-[2-(5-метил-2-фенілпірол-1-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропіонової кислоти (Приклад 165)



Натрієву сіль за Прикладом 164 (0,200г) розчиняють у метанолі (10мл) та обробляють ацетатом кальцію (0,090г) при 20°C-25°C. Після цього додають 50мл води, поки кальцієва сіль кислоти осаджується. Осад фільтрують, промивають водою, а потім діізопропіловим ефіром (2×20мл), одержуючи названу у заголовку сполуку.

Використовуючи наведені вище процедури Прикладу 164 та Прикладу 165 або за методами, відомими з літератури, одержують такі солі з використанням відповідних кислот/основ.

Таблиця 19:

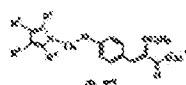


Замісники на пірроліновому кільці у (I)				n	M	
R ¹	R ²	R ³	R ⁴		Na ⁺ -солі Приклад №	Ca ²⁺ -солі Приклад №
CH ₃	H	CH ₃	H	2	150	151
C ₂ H ₅	H	H	H	2	152	153
CHO	H	H	H	2	154	155
COOCH ₃	H	H	H	2	156	157
CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	2	158	159
CH ₃	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	2	160	161
CH ₃	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	2	162	163
CH ₃	H	H		2	164	165
CH ₃	H	H		2	166	167
CH ₃	H	H		2	168	169
CH ₃	H	H		2	170	171
CH ₃	H	H		2	172	173
CH ₃	H	H		2	174	175

CH ₃	H		H	2	176	177
CH ₃	H			2	178	179
CH ₃	H	H	CH ₃	2	180	181
CH ₃	H	H		2	182	183
CH ₃		H		2	184	185
SOCH ₃	H	H	H	2	186	187
C ₂ H ₅	H	H	C ₂ H ₅	2	188	189
C ₂ H ₅	H	H	C ₂ H ₅	2	190	191
CH ₃	H	H		2	192	193
CH ₃	H	H		2	194	195
CH ₃	H	H		2	196	197
CH ₃	H	H		2	198	199
CH ₃	H	H		2	200	201
CH ₃	H	H		2	202	203
CH ₃	H	H		2	204	205
CH ₃	H	H		2	206	207
CH ₃	H	H		2	208	209
CH ₃	H	H		2	210	211
CH ₃	H	H		2	212	213
CH ₃	H	H		2	214	215
CH ₃	H	H		2	216	217
CH ₃	H	H		2	218	219
CH ₃	H	H		2	220	221
CH ₃	H	H		2	222	223
CH ₃	H	H		2	224	225
CH ₃	H	H		2	226	227
CH ₃	H	H		2	228	229
COOCH ₃	H	H	H	2	230	231
CH ₃	H	H		2	232	233
CH ₃	H	H		2	234	235
CH ₃	H	H		2	236	237
CH ₃	COOCH ₃	H		2	238	239
CH ₃	COOCH ₃	H		2	240	241

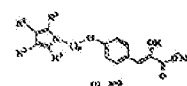
CH ₃	H	H		2	242	243
CH ₃	H	H		2	244	245
CH ₃	H	H		3	246	247
CH ₃	H	H		2	248	249
CH ₃	H	H		2	250	251
CH ₃	H	H		2	252	253
CH ₃	H	H		2	254	255
CH ₃	H	CH ₃			256	257
CH ₃	H	H		2	258	259
CH ₃	H	H		2	260	261
CH ₃	H	H		2	262	263
H	H	H		2	264	265
CH ₃	H	H		2	266	267
CH ₃	H	H		2	268	269
CH ₃	H	H		2	270	271
CH ₃	CH ₃	H		2	272	273
CH ₃	H	H		2	274	275

Таблиця 20:



Замісники на прольому кільці у (3)				n	M	
R ¹	R ²	R ³	R ⁴		Na ⁺ -соль	Ca ²⁺ -соль
CH ₃	H	H		2	Пример № 276	Пример № 277
CH ₃	H	H		2	Пример № 278	Пример № 279

Таблиця 21:



Пр.	Замісники на прольому кільці				R ¹	M		
№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
280	CH ₃	H	H		CH ₃	Na	Мол. вага = 401	Вихід = 100%
¹ H: 2,37 (3H, c), 2,93-3,03 (2H, м), 3,37 (3H, c), 3,90-3,96 (3H, м), 4,28 (2H, т, J = 6,57 Гц), 5,98 (1H, д, J = 3,33 Гц), 6,10 (1H, д, J = 3,36 Гц), 6,61 (2H, д, J = 8,58 Гц), 7,08 (2H, д, J = 8,55 Гц), 7,26-7,41 (5H, м)								
281	CH ₃	H	H		CH ₃	Ca	Мол. вага = 798	Вихід = 44%
¹ H: 0,83 (3H, т, J = 7,4 Гц), 0,88 (3H, т, J = 7,4 Гц), 1,53-1,83 (4H, м), 2,37 (3H, c), 2,91 (2H, д, J = 5,54 Гц), 3,20-3,48 (2H, м), 3,92 (6H, т, J = 6,59 Гц), 4,06 (2H, т, J = 6,67 Гц), 4,28 (2H, т, J = 6,61 Гц), 5,97 (1H, д, J = 3,33 Гц), 6,11 (1H, д, J = 3,40 Гц), 6,66 (2H, д, J = 8,54 Гц), 7,07 (2H, д, J = 8,53 Гц), 7,25-7,40 (5H, м)								
282	CH ₃	H	H		C ₁₇ H ₃₅	Ca	Мол. вага = 852	Вихід = 42%
¹ H: 0,77 (3H, т, J = 7,41 Гц), 1,47-1,49 (4H, м), 2,34 (3H, c), 2,80-2,63 (2H, c), 3,07-3,38 (2H, м), 3,90 (2H, т, J = 6,01 Гц), 4,31 (2H, т, J = 6,81 Гц), 5,87 (1H, д, J = 3,36 Гц), 5,98 (1H, д, J = 3,39 Гц), 6,58 (2H, д, J = 8,52 Гц), 7,10 (2H, д, J = 8,52 Гц), 7,29-7,40 (5H, м)								

Сполуки за даним винаходом понижають рівні тригліцеридів, загального холестерину, ЛНГ, ЛДНГ, підвищують рівень ЛВГ та знижують рівень глюкози у сироватці. Це було продемонстровано у in vivo експериментах на тваринах.

A) Демонстрація ефективності сполук in vitro:

i) Визначення активності щодо hPPAR α :

Конструкти химерних експресуючих векторів, що містять трансляційні послідовності PPAR α та амінокислотні послідовності DNA-зв'язуючих доменів, зливають та вставляють до вихідного POL3-вектора. Експресію та послідовність перевіряють методами імуноблотингу та секвенування (ДНК-аналізатор ABI). Ті з химерних векторів, що містять ліганд-зв'язуючий, а також ДНК-зв'язуючий домен і репортерну плазмиду, що містить ген люциферази, керований промотором SV40, трансфекують до клітин CV-1 за допомогою трансфектину (Gibco BRL, USA). Трансфекують також контрольну репортерну плазмиду для контролю ефективності трансфекції. Після 48 годин трансфекції додають тестову сполуку в різних концентраціях та інкубують протягом ночі. Аналізують активність люциферази як функцію здатності сполуки щодо зв'язування/активації PPAR α , за допомогою системи для аналізу люциферази (Протеда, США).

ii) Визначення активності hPPAR γ :

Конструкти химерних експресуючих векторів, що містять трансляційні послідовності PPAR α та амінокислотні послідовності DNA-зв'язуючих доменів, зливають та вставляють до вихідного PGL3-вектора. Експресію та послідовність перевіряють методами імуноблотингу та секвенування (ДНК-аналізатор ABI). Ті з химерних векторів, що містять ліганд-зв'язуючий, а також ДНК-зв'язуючий домен і репортерну плазмиду, що містить ген люциферази, керований промотором SV40, трансфекують до клітин CV-1 за допомогою трансфектину (Gibco BRL, USA). Трансфекують також контрольну репортерну плазмиду для контролю ефективності трансфекції. Після 48 годин трансфекції додають тестову сполуку в різних концентраціях та інкубують

протягом ночі. Аналізують активність люциферази як функцію здатності сполуки щодо зв'язування/активації PPAR γ , за допомогою системи для аналізу люциферази (Promega, США).

В). Демонстрація ефективності сполук *in vivo*:

i) Здатність до зниження рівнів тригліцеридів сироватки та загального холестерину у мишей-альбіносів Swiss:

Самців мишей-альбіносів Swiss (SAM) утримують у клітці для тварин Zydus. Усіх тварин утримують при 12-годинному циклі світло/темрява при температурі 25 $\pm$ 1°C. Тварин годують стандартним лабораторним кормом (NIN, Hyderabad, India) та водою *ad libitum*. Використовували SAM з вагою тіла в інтервалі 20-30г.

Тестові сполуки вводять мишам-альбіносам Swiss перорально у дозах від 0,001 до 50мг/кг/добу протягом 6 днів. Сполуку вводять після її суспендування у 0,25% КМЦ (СМЦ) чи розчинення у воді, якщо сполука є водорозчинною. Контрольні миші одержують носій (0,25% карбоксиметилцелюлоза, доза 10мл/кг).

Зразки крові відбирають у день 0 та у нагодованому стані через 1 годину після введення лікарського засобу на 6-й день курсу прийому препарату. Кров відбирають у негепаринізований капіляр та сироватку аналізують на вміст тригліцеридів та загального холестерину [Wieland, O. Methods of Enzymatic analysis. Bergeaieyer, H.O., Ed, 1963. 211-214; Trinder, P. Ann. Clin. Biochem. 1969. 6: 24-27]. Виміри тригліцеридів сироватки та загального холестерину здійснюють за допомогою комерційних аналітичних комплектів (Zydus-Cadila, Pathline, Ahmedabad, India).

Формула для розрахунків:

Процент зниження тригліцеридів/загального холестерину обчислюють за формулою:

$$\text{Процент зниження (\%)} = 1 - \left[\frac{\text{ТТ} / \text{ОТ}}{\text{ТС} / \text{ОС}} \right] \times 100$$

ОС = Значення для контрольної групи в день 0

ОТ = Значення для групи, що одержує лікування, в день 0

ТС = Значення для контрольної групи в день тестування

ТТ = Значення для групи, що одержує лікування, в день тестування

Таблиця I

Активність щодо зниження рівнів тригліцеридів у мишей-альбіносів Swiss:

Приклад №	Доза (мг/кг/день)	% зниження тригліцеридів
66	3	26
265	3	54
235	3	55
209	3	57

ii) Здатність до зниження рівнів холестерину у гіперхолестеринемічній пацюкової моделі

Самців пацюків Sprague Dawley утримують у клітці для тварин Zydus при 12-годинному циклі

світло/темрява та температурі 25 $\pm$ 1°C. Для експеримента використовують тварин з вагою тіла в інтервалі 100-150г. Тварин роблять гіперхолестеринемічними шляхом годування їх 1% холестерину та 0,5% холату натрію, змішаними зі стандартним лабораторним кормом (NIN, Hyderabad, India) та водою *ad libitum* протягом 5 днів. Тварин утримували на такому саме раціоні під час проведення експерименту [Petit D., Bonnefis M.T., Rey C. and Infante R., Effects of ciprofibrate on liver lipids and lipoprotein synthesis in normal and hyperlipidemic rats. Atherosclerosis, 74, 215-225 (1988)].

Тестові сполуки вводять перорально в дозі від 0,03 до 50мг/кг/добу протягом 4 днів, після її суспендування у 0,25% КМЦ (СМЦ) чи розчинення у воді, якщо сполука є водорозчинною. Контрольна група одержує сам носій (0,25% карбоксиметилцелюлоза, доза 10мл/кг).

Зразки крові відбирають у нагодованому стані в день 0 та через 1 годину після введення лікарського засобу в день 6 курсу введення. Кров відбирають з ретроорбітального синуса через негепаринізований капіляр і зразки сироватки аналізують на вміст тригліцеридів та загального холестерину за допомогою комерційних аналітичних комплектів (Zydus-Cadila, Pathline, Ahmedabad, India). ЛНГ та ЛВГ вимірюють за допомогою комерційних аналітичних комплектів (Point Scientific, USA). Рівні холестерину ЛНГ та ЛДНГ обчислюють з одержаних даних для загального холестерину, ЛВГ та тригліцеридів.

Зниження рівнів холестерину ЛДНГ обчислюють за формулою:

Холестерин ЛДНГ у мг/дл = Загальний холестерин - холестерин ЛВГ - холестерин ЛНГ.

Приклад №	Доза (мг/кг/день)	Зниження загального холестерину (%)
205	3	59
108	3	53
255	3	62

iii) Serum глюкоза lowering activity in db/db mice models

Гомозиготні миші C57BL/KsJ-db/db є ожирілими, гіперглікемічними, гіперінсулінемічними та інсулінорезистентними [J. Clin. Invest., 85, 962-967, 1990], тоді як гетерозиготні є худими та нормоглікемічними. Гомозиготні тварини дуже близько імітують діабет типу II людини з недостатнім контролем рівнів цукру у крові. Оскільки цей тип моделі нагадує цукровий діабет типу II людини, сполуки за винаходом були випробувані на антидіабетичну активність на цій моделі.

Сполуки за даним винаходом виявили здатність до зниження рівнів глюкози та тригліцеридів у сироватці.

Для проведення експерименту використовували самців мишей C57 BL/KsJ-db/db у віці від 8 до 14 тижнів, що мали вагу тіла від 40 до 60 грамів, придбаних у Jackson Laboratory (США).

Тестові сполуки суспендували у 0,25% карбоксиметилцелюлозі чи розчиняли у воді, якщо сполука була водорозчинною, і вводили тестованим групам, що склалися з 6 тварин, у дозах від 0,001 до 50мг/кг шляхом примусового годування

через зонд щоденно протягом 6 днів. Контрольна група одержувала носій (доза 10мл/кг). На 6-й день, через одну годину після введення дози препарату, брали кров з ретроорбітального синуса і сироватку аналізували на глюкозу та тригліцериди з використанням комерційних аналітичних наборів (Zydus-Cadila, Pathline, Ahmedabad, India). Рівні глюкози у плазмі та активність тестових сполук щодо зниження рівнів тригліцеридів обчислювали за формулою:

$$\text{Процент зниження (\%)} = 1 - \left[\frac{\text{ТТ} / \text{ОТ}}{\text{ТС} / \text{ОС}} \right] \times 100$$

ОС = Значення для контрольної групи в день 0

ОТ = Значення для групи, що одержує лікування, в день 0

ТС = Значення для контрольної групи в день тестування

ТТ = Значення для групи, що одержує лікування, в день тестування

Приклад №	Доза (мг/кг/день)	Зниження рівня глюкози у сироватці (%)	Зниження рівня ТГ у сироватці (%)
237	1	62	11
261	1	67	27

iv) Ефект зниження тригліцеридів сироватки/холестерину/ваги тіла у золотистих сирійських

хом'ячків

Самців золотистих сирійських хом'ячків годували стандартним раціоном з домішкою 1% холестерину та 0,5% холату натрію протягом 5 днів. На 6-й день вводили тестову сполуку в дозі від 1 до 10мг/кг/день у вигляді суспензії у КМЦ, і продовжували годувати таким саме раціоном протягом наступних 15 днів. На 15-й день брали зразки крові у нагодованому стані через одну годину після введення засобу з ретроорбітального синуса і сироватку аналізували на тригліцериди та холестерин за допомогою комерційних аналітичних наборів (Zydus-Cadila, Pathline, Ahmedabad, India). Вимірювали вагу тіла порівняно з групою, що одержувала гіперхолестеринемічний раціон без курсу лікування. Сполуки за даним винаходом знижували рівні тригліцеридів, холестерину та вагу тіла у цій тваринній моделі.

Ніяких небажаних ефектів не спостерігалось для жодної з описаних вище сполук за винаходом. Сполуки за даним винаходом виявляли добру здатність до зниження рівнів ліпідів та холестерину сироватки у використаних дослідних тварин. Ці сполуки є придатними для лікування/профілактики захворювань, спричинених гіперліпідемією, гіперхолестеринемією, гіперінсулінемією, гіперглікемією, таких як інсуліннезалежний цукровий діабет (NIDDM), серцево-судинні захворювання, інсульт, гіпертензія, ожиріння, тому що такі захворювання є взаємозв'язаними між собою.