

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 65834 B1

(51) Int.Cl.

C 07 C 229/38 (2006.01)

C 07 D 239/30 (2006.01)

A 61 P 9/14 (2006.01)

A 61 P 9/12 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

A 61 P 9/04 (2006.01)

A 61 P 9/02 (2006.01)

A 61 P 7/02 (2006.01)

A 61 P 1/16 (2006.01)

A 61 K 31/33 (2006.01)

A 61 K 31/426 (2006.01)

A 61 K 31/505 (2006.01)

A 61 K 31/24 (2006.01)

A 61 K 31/195 (2006.01)

C 07 D 285/06 (2006.01)

C 07 D 271/04 (2006.01)

C 07 D 277/24 (2006.01)

(21) Заявителски № 106494

(22) Заявено на 07.03.2002

(24) Начало на действие
на патента от: 31.08.2000

Приоритетни данни

(31) 19943635.5 (32) 13.09.1999 (33) DE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 3 на 31.03.2003

(45) Отпечатано на 26.02.2010

(46) Публикувано в бюлетин № 2
на 26.02.2010

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

BAYER SCHERING PHARMAAKTIENGESSELLSCHAFT, D-13353 BERLIN, MUELLERSTRASSE 178 (DE)

(72) Изобретател(и):

Cristina Alonso-Alija
D-42781 Haan

Markus Heil
D-42799 Leichlingen

Dietmar Flubacher
D-79206 Breisach

Paul Naab
42287 Wuppertal

Josef Pernerstorfer
D-42103 Wuppertal

Johannes-Peter Stasch
D-42651 Solingen

Frank Wunder
D-42115 Wuppertal (DE)

Klaus Dembowski
02116 Boston, Massachusetts (US)

Elisabeth Perzborn
D-42327 Wuppertal

Elke Stahl
D-51467 Bergisch Gladbach (DE)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

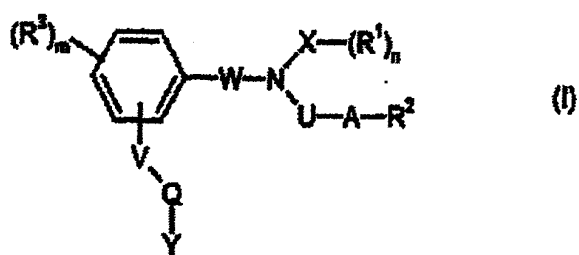
(86) № и дата на РСТ заявка:
РСТ/EP00/08469, 31.08.2000

(87) № и дата на РСТ публикация:
WO01/019780, 22.03.2001

(54) ПРОИЗВОДНИ НА АМИНОКАРБОКСИЛНИ КИСЕЛИНИ С ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

(57) Изобретението се отнася до използване на съединения с формула

BG 65834 B1



както и на техните соли и стереоизомери, за получаване на лекарствени средства за лечение на сърдечни заболявания и заболявания на кръвообращението.

15 претенции

(54) ПРОИЗВОДНИ НА АМИНОКАРБОКСИЛНИ КИСЕЛИНИ С ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

Област на техниката

Настоящото изобретение са отнася до нови химически съединения, които стимулират разтворимата гванилатциклаза по един нов вид, протичащ механизъм на действие без участие на хемо-групите на ензима, тяхното получаване и използването им като лекарствени средства, по-специално като лекарствени средства за лечение на сърдечни болести и болести на кръвообращението.

Предшестващо състояние на техниката

Една от най-важните клетъчни преносни системи в клетките на бозайници е цикличният гванозинмонофосфат (сGMP). Заедно с азотния монооксид (NO), който се отделя от ендотела и пренася хормонални и механични сигнали, той образува системата NO/сGMP. Гванилатциклазите катализират биосинтезата на сGMP от гуанозинтрифосфат (GTP). Познатите досега представители на тази фамилия се разделят както по структурни признаци, така и по вид на лигандите на две групи: отделни, гванилатциклази стимулирани от натриево-карбамидни пептиди и разтворими гванилатциклази, стимулирани от NO. Разтворимите гванилатциклази се състоят от две части и съдържат най-вероятно един хемо елемент на хетеродимер, който е част от регулаторния център. Последният има централно значение за механизма на активиране. NO може да се свърже с железния атом на хемоглобина и по този начин ясно се повишава активността на ензима. Обратното свободните от хемоглобин препарации не могат да бъдат стимулирани с NO. Също и CO е в състояние да достигне до централния железен атом на хемоглобина, при което стимулирането с CO е ясно изразено по-ограничено, отколкото стимулирането с NO.

Чрез образуването на сGMP и последвалото от това регулиране на фосфодиестеразите, йонните канали и протеинокиназите гванилатциклазата играе решаваща роля при различни физиологични процеси, по-специално при релаксацията и проводимостта на клетките на гладка-

та мускулатура, агрегиране на частиците и адхезията между частиците пренасянето на неуроналните сигнали както и при заболявания, които се основават на смущения от горепосочените процеси. При патофизиологични условия може да се супримира NO/сGMP-системата, която води например до повишено кръвно налягане, активиране на плаките, многократно увеличена пропускливост на клетките, ендотелиална дисфункция, атеросклероза, ангина пекторис, сърдечна недостатъчност, тромбози, удар и инфаркт на миокарда.

Една възможност насочена към независимо от NO лечение на такъв вид заболявания чрез повлияване на сGMP-сигнала в организма е основаващата се на очаквана висока ефективност и ограничени странични действия от многообещаваща подготвителна работа.

За терапевтично стимулиране на разтворимата гванилатциклаза са използвани досега изключително само съединения като например органични нитрати, чието действие се основава на NO. Чрез биоконверсия то образува и активира разтворимата гванилатциклаза посредством достигане до централния железен атом на хемоглобина. Към страничните действия принадлежи толерантното действие спрямо решаващите недостатъци на този начин на лечение.

В последните години бяха описани някои субстанции, които директно стимулират разтворимата гванилатциклаза, а това означава стимулиране без предварително освобождаване на NO, като например 3-(5'-хидроксиметил-2'-фурил)-1-бензилиндазол (YC-1, Wu et al., Blood 84 (1994), 4226; Mulsch et al., Br. J. Pharmacol. 120 (1997), 681), мастни киселини (Goldberg et al., J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279), дифенилйоден хексафлуорофосфат (Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307), изоликвиритигенин (Yu et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587), както и различни заместени пиразолови производни (WO 1998/016223, WO 1998/016507 и WO 1998/023619).

Познатите досега стимулатори на разтворимата гванилатциклаза стимулират ензима или директно чрез хемогрупата (въглероден монооксид, азотен монооксид или дифенилйоден хексафлуорфосфат) чрез взаимодействие с централния железен атом на хемогрупата и по-

лученото в резултат на това, конформационно изменение, водещо до повишаване на ензимната активност (Gerzer et al., FEBS Lett. 132 (1981), 71) или чрез независим хемо механизъм, който е независим от NO, но води до повишаване на стимулиращото действие на NO или CO (например YC-1, Hoenicka et al., J. Mol. Med. (1999) 14; или описаните в WO 1998/016223, WO 1998/016507 и WO 1998/023619 пиразолови производни).

Утвърденото в литературата стимулиращо действие на изоликувиритигенин и мастни киселини, като например арахидонова киселина, простагландини допероксиди и мастнокисели хидропероксиди върху разтворимата гванилатциклаза обаче не може да бъде постоянно (сравни например Hoenicka et al., J. Mol. Med. 77 (1999), 14).

Когато от разтворимата гванилатциклаза се отстрани хемогрупата, ензимът показва все още една доказуема каталитична основна активност, това означава, че се образува както след така и преди cGMP. Остатъчната каталитична основна активност на несъдържащ хемоглобин ензим не може да бъде стимулирана с нито един от посочените по-горе познати стимулатори.

Описано е стимулирането на несъдържаща хемогрупа, разтворима гванилатциклаза с протопорфирин IX (Ignarro et al., Adv. Pharmacol. 26 (1994), 35). Действително протопорфирин IX може да се разглежда като израз на свързване на NO и хемогрупата, защото добавянето на протопорфирин IX към разтворима гванилатциклаза би могло да доведе до образуване на една хемосъдържаща разтворима гванилатциклаза, стимулирана от NO. Това се потвърждава от факта, че стимулиращото действие на протопорфирин IX може да бъде повишено чрез описания по-горе NO-независим, но хомозависим стимулатор YC-1 (Mulsch et al., Naunyn Schmiedeb. Arch. Pharmacol. 355, R 47).

Поради това толкова дълго не са описани никакви съединения, които да могат да стимулират разтворимата гванилатциклаза независимо от съдържащата се в ензима хемогрупа.

Задача на настоящото изобретение е да се създадат лекарствени средства за лечение на заболявания на сърцето и кръвообращението или на други подаващи се на терапия заболявания

чрез повлияване на сигналния път на cGMP в организма.

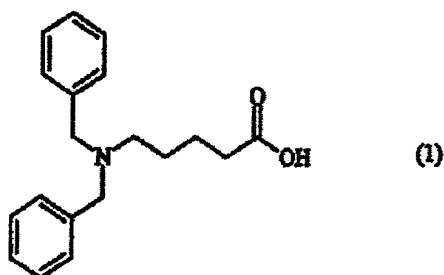
Поставената задача се решава чрез използване на съединения за получаване на лекарствени средства, които са в състояние, да стимулират разтворимата гванилатциклаза независимо от NO и от намиращите се в ензима хемогрупи.

Техническа същност на изобретението

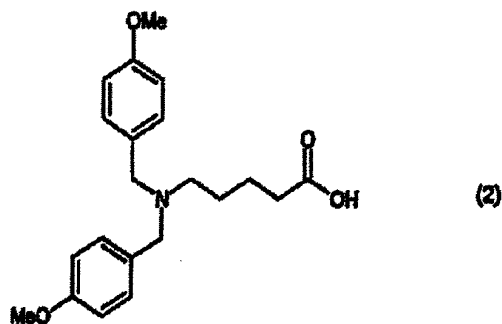
Изненадващо беше установено, че има съединения, които могат да стимулират разтворимата гванилатциклаза независимо от намиращите се в ензима хемогрупи. Биологичната активност на тези стимулатори почива на един съвсем нов механизъм на стимулиране на разтворимата гванилатциклаза. Противно на описаните в предшестващото състояние на техниката познати съединения като стимулатори на разтворимата гванилатциклаза, съединенията от изобретението са в състояние да стимулират както хемосъдържащите, така и хемо-свободните форми на разтворимата гванилатциклаза. Стимулирането на ензима с тези нови стимулатори протича по един хемо-независим път, което може да бъде потвърдено с това, че новите стимулатори от една страна не показват към хемо-съдържащия ензим никакво синергитично действие с NO, а от друга страна действието на този нов вид стимулатори не може да бъде блокирано от хемо-независимия инхибитор на разтворимата гванилатциклаза, 1H-1,2,4-оксадиазол-(4,3a)-хиноксалин-1-он (ODQ).

Това представлява една нова терапевтична възможност за лечение на сърдечни заболявания и заболявания на кръвообращението и на други заболявания чрез повлияване на сигналния път на cGMP в организма.

В EP-A-0 345 068 между другото е описана и аминоканкарбоксилна киселина (1) като междинен продукт при синтезата на GABA-антагонисти:

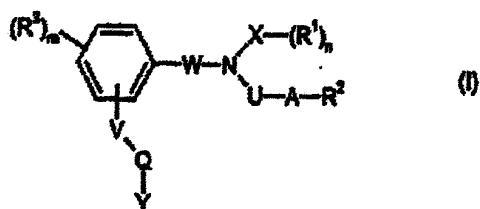


Във WO 1993/000359 е описана аминоканкарбоксилна киселина (2) като вътрешна среда в пептидната синтеза както и нейното използване като активно вещество за лечение на заболявания на централната нервна система:



В нито едно от тези описания обаче не е посочено, че този вид аминоканкарбоксилни киселини може да предизвика върху разтворимата гванилатциклаза един независим от намиращата се в ензима хемогрупа стимулиращ ефект.

Според един предпочитан вариант на изпълнение на изобретението към намиращите се в ензима хемогрупи за независимо стимулиране на разтворимата цанилатциклаза се добавят аминоканкарбоксилни киселини с формула (I):



в която

V отсъства, означава O, NR⁴, NR⁴CONR⁴, NR⁴CO, NR⁴SO₂, COO, CONR⁴ или S(O)₆,

като

R⁴ независимо от друг наличен в даден случай R⁴ означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 8 въглеродни атоми, циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми, арил с 6 до 10 въглеродни атоми или арилалкил със 7 до 18 въглеродни атоми, при което ариловият радикал от своя страна може да бъде еднократно или многократно заместен с халоген, алкил, алкокси с до 6 въглеродни атоми,

о означава 0, 1 или 2,

Q отсъства, означава неразклонен или разклонен алкилен, неразклонен или разклонен алкендиол или неразклонен или разклонен алкин-

диол обикновено с до 12 въглеродни атоми, които могат да съдържат една или повече групи от посочените O, S(O)_p, NR⁵, CO, NR⁵SO₂ или CONR⁵, и могат да бъдат заместени еднократно

или многократно с халоген, хидрокси или алкокси с до 4 въглеродни атоми, при което в даден случай два произволно избрани атоми от съответната верига могат да бъдат свързани помежду си чрез образуване на един до три осемчлени пръстени,

като

R⁵ означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 8 въглеродни атоми или циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми, който може да бъде заместен с халоген или алкокси с до 4 въглеродни атоми,

p означава 0, 1 или 2,

Y означава водород, NR⁸R⁹, арил с 6 до

10 въглеродни атоми, един ароматен или наситен хетероцикъл с 1 до 9 въглеродни атоми и с

до 3 хетероатоми от реда на S, N и/или O, или неразклонен или разклонен циклоалкил с 3 до 8

въглеродни атоми, които също могат да бъдат свързани чрез N, като цикличните радикали

обикновено могат да бъдат заместени еднократно или трикратно с неразклонен или разклонен

алкил, неразклонен или разклонен алкенил, неразклонен или разклонен алкинил, неразклонен

или разклонен алкокси, неразклонен или разклонен алкоксиалкокси, неразклонен или разклонен

халогеналкил, неразклонен или разклонен халогеналкокси обикновено с до 8 въглеродни

атоми, неразклонен или разклонен циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми, халоген, хидрокси,

CN, SR⁶, NO₂, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰, NR⁷CONR⁷R¹⁰ или CONR¹¹R¹²,

като

R⁶ означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 8 въглеродни атоми, неразклонен или разклонен халогеналкил с до 8 въглеродни атоми или циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми,

R⁷ независимо от наличието в даден случай на друг радикал R⁷ означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 8 въглеродни атоми или циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми,

R⁸, R⁹, R¹¹ и R¹² независимо един от друг означават водород, неразклонен или разклонен алкил, неразклонен или разклонен алкенил с до

8 въглеродни атоми, арил с 6 до 10 въглеродни атоми, един ароматен хетероцикъл с 1 до 9 въглеродни атоми и с до 3 хетероатоми от реда на S, N и/или O, арилалкил с 8 до 18 въглеродни атоми, циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми или един радикал с формула SO_2R^{13} , като ариловият радикал от своя страна може да бъде заместен еднократно или многократно с халоген, хидрокси, CN, NO_2 , NH_2 , NHCOR^7 , алкил, алкокси, халогеналкил или халогеналкокси с до 6 въглеродни атоми,

или два от радикалите R^8 и R^9 или R^{11} и R^{12} могат да бъдат свързани един с друг чрез образуване на един пет- или шестчленен пръстен, който може да съдържа O или N,

като

R^{13} означава неразклонен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми или арил с 6 до 10 въглеродни атоми,

като ариловият радикал от своя страна може да бъде заместен еднократно или многократно с халоген, CN, NO_2 , алкил, алкокси, халогеналкил или халогеналкокси с до 6 въглеродни атоми,

R^{10} означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 12 въглеродни атоми, неразклонен или разклонен алкенил с до 12 въглеродни атоми, арил с 6 до 10 въглеродни атоми, един ароматен хетероцикъл с 1 до 9 въглеродни атоми и с до 3 хетероатоми от реда на S, N и/или O, или циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми, които могат да бъдат заместени в даден случай с халоген, хидрокси, CN, NO_2 , NH_2 , NHCOR^7 , алкил, алкокси, халогеналкил или халогеналкокси с до 6 въглеродни атоми;

и/или цикличните радикали обикновено могат да бъдат заместени еднократно или трикратно с арил с 6 до 10 въглеродни атоми, един ароматен или наситен хетероцикъл с 1 до 9 въглеродни атоми и с до 3 хетероатоми от реда на S, N и/или O, които също могат да бъдат свързани чрез N,

които могат да бъдат свързани директно или чрез една група от O, S, SO, SO_2 , NR^7 , SO_2NR^7 , CONR^7 , неразклонен или разклонен алкилен, неразклонен или разклонен алкендиол, неразклонен или разклонен алкилокси, неразклонен или разклонен оксиалкилокси, неразклонен или разклонен сулфонилалкил, неразклонен или разклонен тиаалкил обикновено с до 8 въг-

леродни атоми и могат да бъдат еднократно или трикратно заместени с неразклонен или разклонен алкил, неразклонен или разклонен алкокси, неразклонен или разклонен алкоксиалкокси, неразклонен или разклонен халогеналкил, неразклонен или разклонен халогеналкокси, карбонилалкил или неразклонен или разклонен алкенил обикновено с до 6 въглеродни атоми, халоген, SR^6 , CN, NO_2 , NR^8R^9 , $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ или $\text{NR}^{14}\text{COR}^{17}$,

като

R^{14} означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 8 въглеродни атоми или циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми,

R^{15} , R^{16} независимо един от друг означават водород, неразклонен или разклонен алкил с до 8 въглеродни атоми, циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми, арил с 6 до 10 въглеродни атоми или един радикал с формула SO_2R^{18} , като ариловият радикал от своя страна може да бъде заместен с халоген, хидрокси, CN, NO_2 , NH_2 , NHCOR^7 , алкил, алкокси, халогеналкил или халогеналкокси с до 6 въглеродни атоми,

като

R^{18} означава неразклонен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми или арил с 6 до 10 въглеродни атоми,

при което ариловият радикал от своя страна може да бъде заместен еднократно или многократно с халоген, хидрокси, CN, NO_2 , NH_2 , NHCOR^7 , алкил, алкокси, халогеналкил или халогеналкокси, и

R^{17} означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 12 въглеродни атоми, неразклонен или разклонен алкенил с до 12 въглеродни атоми, арил с 6 до 10 въглеродни атоми, един ароматен хетероцикъл с 1 до 9 въглеродни атоми и с до 3 хетероатоми от реда на S, N и/или O или циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми, които в даден случай също могат да бъдат заместени с халоген, хидрокси, CN, NO_2 , NH_2 , NHCOR^7 , алкил, алкокси, халогеналкил или халогеналкокси с до 6 въглеродни атоми;

и/или цикличните радикали могат да бъдат анелирани с един ароматен или наситен карбоцикъл с 1 до 10 въглеродни атоми или с един ароматен или наситен хетероцикъл с 1 до 9 въглеродни атоми и с до 3 хетероатоми от реда на S, N и/или O,

R^3 означава водород, халоген, неразкло-

нен или разклонен алкил, неразклонен или разклонен халогеналкил, неразклонен или разклонен алкокси, или алкокси карбонил обикновено с до 4 въглеродни атоми, CN, NO₂ или NR¹⁹R²⁰, като

R¹⁹ и R²⁰ независимо един от друг означават водород, неразклонен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми или циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми,

m означава цяло число от 1 до 4,

W означава неразклонен или разклонен алкилен с до 6 въглеродни атоми или неразклонен или разклонен алкендиил с до 6 въглеродни атоми, които обикновено могат да съдържат една група от O, S(O)_q, NR²¹, CO или CONR²¹, или може да означава CO, NHCO или OCO, като

q означава 0, 1 или 2,

R²¹ означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 8 въглеродни атоми или циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми,

U означава неразклонен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми,

A означава арил с 6 до 10 въглеродни атоми или един ароматен хетероцикъл с 1 до 9 въглеродни атоми и с до 3 хетероатоми от реда на S, N и/или O,

които в даден случай могат да бъдат заместени еднократно или многократно с халоген, неразклонен или разклонен алкил, неразклонен или разклонен халогеналкил, неразклонен или разклонен алкокси, халогеналкокси или алкоксикарбонил с до 4 въглеродни атоми, CN, NO₂ или NR²²R²³, като

R²² и R²³ обикновено независимо един от друг означават водород, неразклонен или разклонен алкил с 3 до 8 въглеродни атоми, карбонилалкил или сулфонилалкил,

R² означава тетразолил, COOR²⁴ или CONR²⁵R²⁶, като

R²⁴ означава водород, алкил с 1 до 8 въглеродни атоми или циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми

R²⁵ и R²⁶ обикновено независимо един от друг означават водород, неразклонен или разклонен алкил с до 8 въглеродни атоми, циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми или един радикал с формула SO₂R²⁷,

или R²⁵ и R²⁶ заедно образуват един пет- или шестчленен пръстен, който може да съдържа N и O, като

R²⁷ означава неразклонен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми или арил с 6 до 10 въглеродни атоми,

като ариловият радикал от своя страна може да бъде заместен еднократно или многократно с халоген, CN, NO₂, алкил, алкокси, халогеналкил или халогеналкокси с до 6 въглеродни атоми,

X означава неразклонен или разклонен алкилен с до 12 въглеродни атоми или неразклонен или разклонен алкилендиил с до 12 въглеродни атоми, които обикновено могат да съдържат една до три групи от O, S(O)_r, NR²⁸, CO или CONR²⁹, арил или арилокси с 6 до 10 въглеродни атоми, като ариловият радикал от своя страна може да бъде заместен еднократно или многократно с халоген, CN, NO₂, алкил, алкокси, халогеналкил или халогеналкокси с до 6 въглеродни атоми, при което в даден случай два произволни атоми от съответната верига могат да бъдат свързани един с друг чрез образуване на един три- до осемчленен пръстен, като

r означава 0, 1 или 2,

R²⁸ означава водород, алкил с 1 до 8 въглеродни атоми или циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми,

R²⁹ означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 8 въглеродни атоми или циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми,

n означава 1 или 2;

R¹ означава тетразолил, COOR³⁰ или CONR³¹R³²,

в които

R³⁰ означава водород, алкил с 1 до 8 въглеродни атоми или циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми

R³¹ и R³² обикновено независимо един от друг означават водород, неразклонен или разклонен алкил с до 8 въглеродни атоми, циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми или един радикал с формула SO₂R³³,

в която

R³³ означава неразклонен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми или арил с 6 до 10 въглеродни атоми,

като алкиловият радикал от своя страна може да бъде заместен еднократно или многократно с халоген, CN, NO₂, алкил, алкокси, халогеналкил или халогеналкокси с до 6 въглеродни атоми,

както и техните стереоизомери и соли.

Предпочитани са съединения с формула (I), в която

V отсъства, означава O, NR^4 , NR^4CONR^4 , NR^4CO , NR^4SO_2 , COO, CONR^4 или S(O)_6 , в които

R^4 независимо от наличието на друг радикал R^4 означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 8 въглеродни атоми, циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми, арил с 6 до 8 въглеродни атоми или арилалкил със 7 до 18 въглеродни атоми, при което ариловият радикал от своя страна може да бъде заместен еднократно или многократно с халоген, алкил, алкокси с до 6 въглеродни атоми,

о означава 0, 1 или 2,

Q отсъства, означава неразклонен или разклонен алкилен, неразклонен или разклонен алкендиол или неразклонен или разклонен алкиндиол обикновено с до 12 въглеродни атоми, които могат да съдържат обикновено една или повече групи от O, S(O)_p , NR^5 , CO, NR^5SO_2 или CONR^5 , и могат да бъдат заместени еднократно или многократно с халоген, хидрокси или алкокси с до 4 въглеродни атоми, като в даден случай два произволни атоми на съответната верига могат да бъдат свързани един с друг чрез образуване на три- или осемчленни пръстени, като

R^5 означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 8 въглеродни атоми или циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми, който може да бъде заместен с халоген или алкокси с до 4 въглеродни атоми,

р означава 0, 1 или 2,

Y означава водород, NR^8R^9 , арил с 6 до 10 въглеродни атоми, един ароматен или наситен хетероцикл с 1 до 9 въглеродни атоми и с до 3 хетероатоми от реда на S, N и/или O, или неразклонен или разклонен циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми, които също могат да бъдат свързани чрез N, като цикличните радикали обикновено могат да бъдат заместени еднократно или трикратно с неразклонен или разклонен алкил, неразклонен или разклонен алкенил, неразклонен или разклонен алкинил, неразклонен или разклонен алкокси, неразклонен или разклонен алкоксиалкокси, неразклонен или разклонен халогеналкил, неразклонен или разклонен халогеналкокси обикновено с до 8 въглеродни атоми, неразклонен или разклонен циклоалкил с 3 до 8

въглеродни атоми, халоген, хидрокси, CN, SR^6 , NO_2 , NR^8R^9 , $\text{NR}^7\text{COR}^{10}$, $\text{NR}^7\text{CONR}^7\text{R}^{10}$ или $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$,

в които

R^6 означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 8 въглеродни атоми, неразклонен или разклонен халогеналкил с до 8 въглеродни атоми или циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми,

R^7 независимо от наличието в даден случай на друг радикал R^7 означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 8 въглеродни атоми или циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми,

R^8 , R^9 , R^{11} и R^{12} независимо един от друг означават водород, неразклонен или разклонен алкил, неразклонен или разклонен алкенил с до 8 въглеродни атоми, арил с 6 до 10 въглеродни атоми, един ароматен хетероцикл с 1 до 9 въглеродни атоми и с до 3 хетероатоми от реда на S, N и/или O, арилалкил с 8 до 18 въглеродни атоми, циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми или един радикал с формула SO_2R^{13} , като ариловият радикал от своя страна може да бъде заместен еднократно или многократно с халоген, хидрокси, CN, NO_2 , NH_2 , NHCOR^7 , алкил, алкокси, халогеналкил или халогеналкокси с до 6 въглеродни атоми,

или два от заместителите R^8 и R^9 или R^{11} и R^{12} могат да бъдат свързани един с друг чрез образуване на един пет- или шестчленен пръстен, който може да съдържа O или N,

като

R^{13} означава неразклонен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми или арил с 6 до 10 въглеродни атоми,

при което

ариловият радикал от своя страна може да бъде заместен еднократно или многократно с халоген, CN, NO_2 , алкил, алкокси, халогеналкил или халогеналкокси с до 6 въглеродни атоми,

R^{10} означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 12 въглеродни атоми, неразклонен или разклонен алкенил с до 12 въглеродни атоми, арил с 6 до 10 въглеродни атоми, един ароматен хетероцикл с 1 до 9 въглеродни атоми и с до 3 хетероатоми от реда на S, N и/или O, или циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми, които в даден случай също могат да бъ-

дат заместени с халоген, хидрокси, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, алкил, алкокси, халогеналкил или халогеналкокси с до 6 въглеродни атоми;

и/или цикличните радикали обикновено могат да бъдат заместени еднократно или трикратно с арил с 6 до 10 въглеродни атоми, един ароматен или наситен хетероцикъл с 1 до 9 въглеродни атоми и с до 3 хетероатоми от реда на S, N и/или O, които могат да бъдат свързани чрез N,

които могат да бъдат свързани директно или чрез една група от O, S, SO, SO₂, NR⁷, SO₂NR⁷, с неразклонен или разклонен алкилен, неразклонен или разклонен алкенилдиил, неразклонен или разклонен алкилокси, неразклонен или разклонен оксиалкилокси, неразклонен или разклонен сулфонилалкил, неразклонен или разклонен тиоалкил обикновено с до 8 въглеродни атоми и могат да бъдат заместени еднократно или трикратно с ненаситен или наситен алкил, неразклонен или разклонен алкокси, неразклонен или разклонен алкоксиалкокси, неразклонен или разклонен халогеналкил, неразклонен или разклонен халогеналкокси, карбонилалкил или неразклонен или разклонен алкенил обикновено с до 6 въглеродни атоми, халоген, SR⁶, CN, NO₂, NR⁸R⁹, CONR¹⁵R¹⁶ или NR¹⁴COR¹⁷,

като

R¹⁴ означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 8 въглеродни атоми или циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми,

R¹⁵, R¹⁶ независимо един от друг означават водород, неразклонен или разклонен алкил с до 8 въглеродни атоми, циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми или един радикал с формула SO₂R¹⁸,

в която

R¹⁸ означава неразклонен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми или арил с 6 до 10 въглеродни атоми,

като ариловият радикал от своя страна може да бъде еднократно или многократно заместен с халоген, CN, NO₂, алкил, алкокси, халогеналкил или халогеналкокси с до 6 въглеродни атоми, и

R¹⁷ означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 12 въглеродни атоми, неразклонен или разклонен алкенил с до 12 въглеродни атоми, арил с 6 до 10 въглеродни атоми, един ароматен хетероцикъл с 1 до 9 въглеродни

атоми и с до 3 хетероатоми от реда на S, N и/или O или циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми, които могат да бъдат в даден случай също заместени с халоген, CN, NO₂, алкил, халогеналкил или халогеналкокси с до 6 въглеродни атоми;

и/или цикличните радикали могат да бъдат анилирани с един ароматен или наситен въглероден цикъл с 1 до 10 въглеродни атоми или един ароматен или наситен хетероцикъл с 1 до 9 въглеродни атоми и с до 3 хетероатоми от реда на S, N и/или O,

R³ означава водород, халоген, неразклонен или разклонен алкил, неразклонен или разклонен халогеналкил или неразклонен или разклонен алкокси обикновено с до 4 въглеродни атоми,

m означава цяло число от 1 до 4,

W означава неразклонен или разклонен алкилен или неразклонен или разклонен алкенил обикновено с до 4 въглеродни атоми,

U означава -CH₂-,

A означава фенил или един ароматен хетероцикъл с 1 до 9 въглеродни атоми и с до 3 хетероатоми от реда на S, N и/или O,

които в даден случай могат да бъдат заместени еднократно или трикратно с халоген, неразклонен или разклонен алкил, неразклонен или разклонен халогеналкил или неразклонен или разклонен алкокси с до 4 въглеродни атоми,

R² означава COOR²⁴,

в която

R²⁴ означава водород или неразклонен или разклонен алкил с до 6 въглеродни атоми,

X означава неразклонен или разклонен алкилен с до 8 въглеродни атоми или неразклонен или разклонен алкенилдиил с до 8 въглеродни атоми, които обикновено могат да съдържат една до три групи от фенил, фенилокси, O, CO или CONR²⁹,

като

R²⁹ означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 6 въглеродни атоми или циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атоми,

n означава 1 или 2;

R¹ означава COOR³⁰,

като

R³⁰ означава водород или неразклонен или разклонен алкил с до 6 въглеродни атоми.

Особено предпочитани са съединения с

формула (I), в която

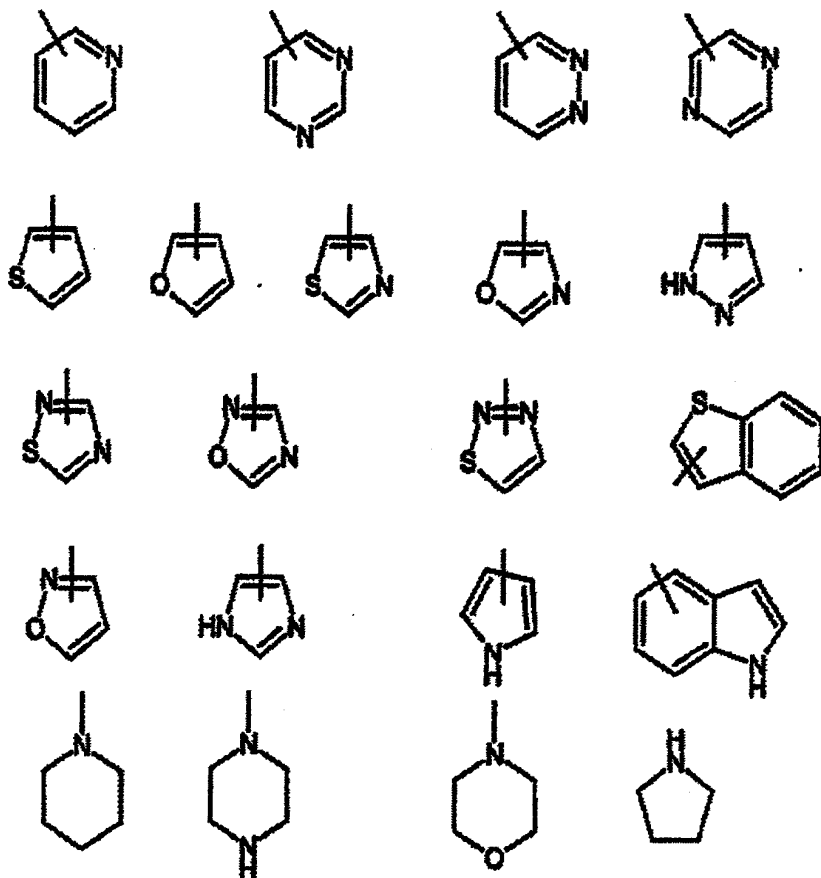
V отсъства, означава O, S или NR^4 , в която

R^4 означава водород или метил,

Q отсъства, или означава неразклонен или разклонен алкилен с до 9 въглеродни атоми или

неразклонен или разклонен алкендиил или неразклонен или разклонен алкиндиил с до 4 въглеродни атоми, които просто могат да бъдат заместени с халоген,

Y означава H, NR^8R^9 , циклохексил, фенил, нафтил или един хетероцикъл от групата



които също могат да бъдат свързани чрез N,

като цикличните радикали обикновено могат да бъдат заместени еднократно или трикратно с неразклонен или разклонен алкил, неразклонен или разклонен алкенил, неразклонен или разклонен алкокси, неразклонен или разклонен алкоксиалкокси, неразклонен или разклонен халогеналкил, неразклонен или разклонен халогеналкокси обикновено с до 4 въглеродни атоми, неразклонен или разклонен циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атоми, F, Cl, Br, I, NO_2 , SR^6 , NR^8R^9 , $\text{NR}^7\text{COR}^{10}$ или $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$,

в които

R^6 означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 8 въглеродни атоми, или неразклонен или разклонен халогеналкил с до 4 въглеродни атоми,

R^7 означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми,

R^8 , R^9 , R^{11} и R^{12} независимо един от друг означават водород, неразклонен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми, или фенил,

като фениловият радикал може да бъде заместен еднократно или трикратно с F, Cl, Br, хидрокси, метил, етил, n-пропил, i-пропил, n-бутил, s-бутил, i-бутил, t-бутил, метокси, етокси, amino, ацетиламино, NO_2 , CF_3 , OCF_3 или CN,

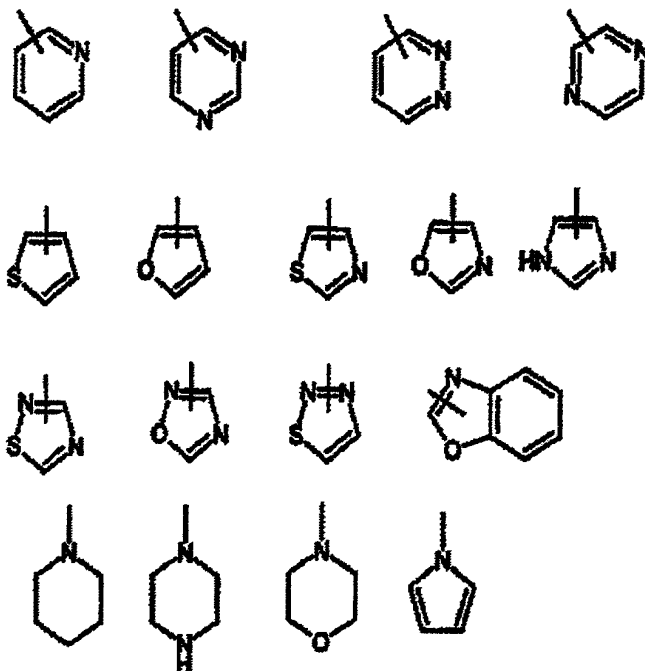
или два от радикалите R^8 и R^9 или R^{11} и R^{12} могат да бъдат свързани един с друг чрез образуване на един пет- или шестчленен пръстен, който може да бъде прекъснат от O или N,

R^{10} означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми, или фенил,

като фениловият радикал може да бъде

заместен еднократно или трикратно чрез F, Cl, Br, метил, етил, n-пропил, i-пропил, n-бутил, s-бутил, i-бутил, t-бутил, метокси, етокси, amino, ацетиламино, NO₂, CF₃, OCF₃ или CN;

и/или цикличните радикали обикновено могат да бъдат заместени еднократно или трикратно с фенил или хетероцикъл от групата



които могат да бъдат свързани директно или чрез една група от O, S, SO, SO₂, NR⁴, SO₂NR⁷, CONR⁷, неразклонен или разклонен алкилен, неразклонен или разклонен алкендиил, неразклонен или разклонен алкилокси, неразклонен или разклонен оксиалкилокси, неразклонен или разклонен сулфонилалкил, неразклонен или разклонен тиоалкил обикновено с до 4 въглеродни атоми и могат да бъдат заместени еднократно или трикратно с неразклонен или разклонен алкил, неразклонен или разклонен алкокси, неразклонен или разклонен алкоксиалкокси, неразклонен или разклонен халогеналкил или неразклонен или разклонен алкенил обикновено с до 4 въглеродни атоми, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ или NR¹⁴COR¹⁷, като

R¹⁴ означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 8 въглеродни атоми или циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми,

и

R¹⁷ означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 12 въглеродни атоми, неразклонен или разклонен алкенил с до 12 въглеродни атоми, арил с 6 до 10 въглеродни атоми, един ароматен хетероцикъл с 1 до 9 въглеродни

атоми и с до 3 хетероатоми от реда на S, N и/или O, или циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атоми, които също могат да бъдат заместени с F, Cl, Br, хидрокси, метил, етил, n-пропил, i-пропил, n-бутил, s-бутил, i-бутил, t-бутил, метокси, етокси, amino, ацетиламино, NO₂, CF₃, OCF₃ или CN,

и/или цикличните радикали могат да бъдат анилирани с един ароматен или наситен въглероден цикъл с 1 до 10 въглеродни атоми или с един ароматен или наситен хетероцикъл с 1 до 9 въглеродни атоми и с до 3 хетероатоми от реда на S, N и/или O,

R³ означава водород или флуор,

m означава цяло число от 1 до 4,

W означава CH₂, -CH₂CH₂-, CH₂CH₂CH₂-,

CH=CHCH₂-,

U означава -CH₂-,

A означава фенил, пиридил, тиенил или тиазол, който в даден случай може да бъде заместен еднократно или трикратно с метил, етил, n-пропил, i-пропил, n-бутил, i-бутил, s-бутил, t-бутил, CF₃, метокси, етокси, F, Cl, Br,

R² означава COOR²⁴,

в която

R²⁴ означава водород или неразклонен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми,

Х означава неразклонен или разклонен алкилен с до 8 въглеродни атоми или неразклонен или разклонен алкендиил с до 8 въглеродни атоми, които обикновено могат да съдържат една до три групи от фенил, фенилокси, О, СО или CONR^{30} , 5

в която

R^{30} означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 6 въглеродни атоми или циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атоми,

п означава 1 или 2,

R^1 означава COOR^{35} ,

в която

R^{35} означава водород или неразклонен или разклонен алкил с до 6 въглеродни атоми.

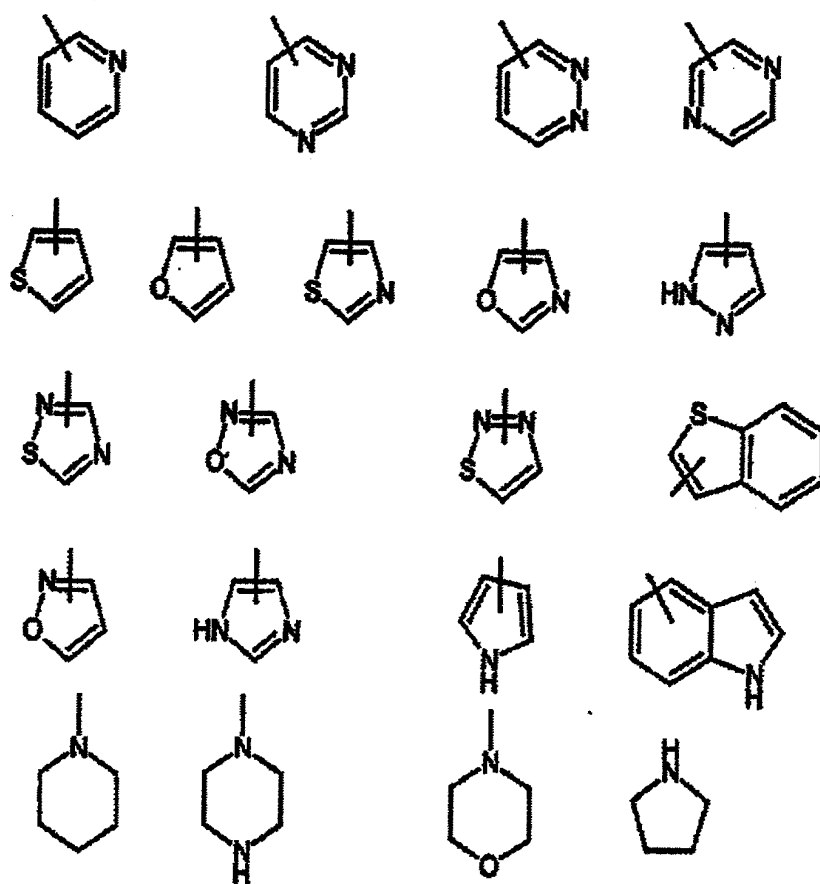
Особено предпочитани са съединения с формула (I),

в която

V означава О,

Q означава неразклонен алкилен с до 9 въглеродни атоми или неразклонен или разклонен алкендиил, или неразклонен или разклонен алкиндиил с до 4 въглеродни атоми, които могат да бъдат заместени с халоген,

Y означава H, циклофенил, фенил или един хетероцикъл от групата



като цикличният радикал обикновено може да бъде заместен еднократно до трикратно с неразклонен или разклонен алкил, неразклонен или разклонен алкенил, неразклонен или разклонен алкинил, неразклонен или разклонен алкокси, неразклонен или разклонен алкоксиалкокси, неразклонен или разклонен халогеналкил, неразклонен или разклонен халогеналкокси с до 4 въглеродни атоми, неразклонен или разклонен циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атоми, F, Cl, Br, I, NO_2 , SR^6 , NR^8R^9 , 50

40 $\text{NR}^7\text{COR}^{10}$ или $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$,

като

R^6 означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми, или неразклонен или разклонен халогеналкил с до 4 въглеродни атоми,

R^7 означава водород или неразклонен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми,

R^8 , R^9 , R^{11} и R^{12} независимо един от друг означават водород, неразклонен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми, или фенил,

при което фениловият радикал може да бъде едно- до трикратно заместен с F, Cl, Br, хидроксид, метил, етил, n-пропил, i-пропил, n-бутил, s-бутил, i-бутил, t-бутил, метокси, етокси, amino, ацетиламино, NO₂, CF₃, OCF₃ или CN,

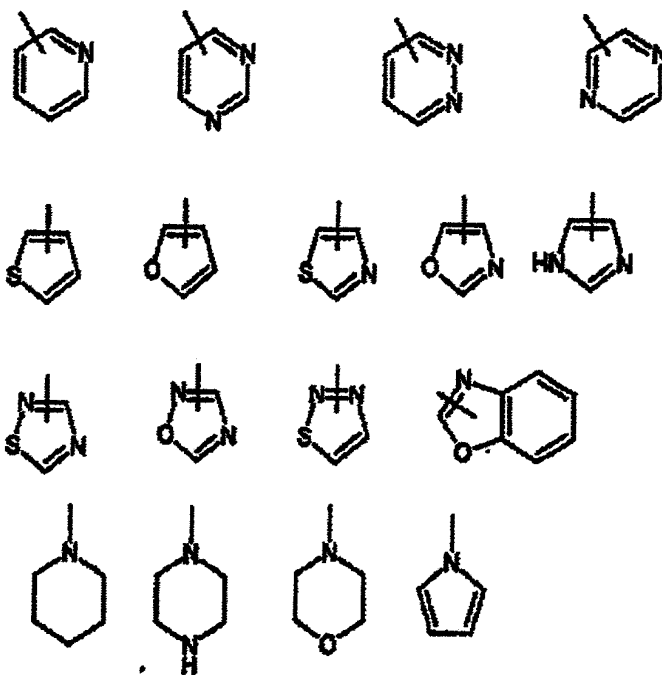
или два от радикалите R⁸ и R⁹ или R¹¹ и R¹² могат да бъдат свързани помежду си чрез образуване на един пет- или шестчленен пръстен, който може да бъде прекъснат с O или N,

R¹⁰ означава водород, неразклонен или

разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми, или фенил,

като фениловият радикал може да бъде заместен еднократно до трикратно с F, Cl, Br, хидроксид, метил, етил, n-пропил, i-пропил, n-бутил, s-бутил, i-бутил, t-бутил, метокси, етокси, amino, ацетиламино, NO₂, CF₃, OCF₃ или CN;

и/или цикличните радикали могат да бъдат еднократно до трикратно заместени с фенил или един хетероцикъл от групата



които могат да бъдат свързани директно или чрез една група от O, S, SO, SO₂, неразклонен или разклонен алкилен, неразклонен или разклонен алкендиол, неразклонен или разклонен алкилокси, неразклонен или разклонен оксиалкилокси, неразклонен или разклонен сулфонилалкил, неразклонен или разклонен тиоалкил обикновено с до 4 въглеродни атоми и могат да бъдат заместени еднократно до трикратно с неразклонен или разклонен алкил, неразклонен или разклонен алкокси, неразклонен или разклонен алкоксиалкокси, неразклонен или разклонен халогеналкил или неразклонен или разклонен алкенил обикновено с до 4 въглеродни атоми, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ или NR¹⁴COR¹⁷,

като

R¹⁴ означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 6 въглеродни атоми или циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атоми,

и

R¹⁷ означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 6 въглеродни атоми, неразклонен или разклонен алкенил с до 6 въглеродни атоми, арил с 6 до 10 въглеродни атоми, един ароматен хетероцикъл с 1 до 9 въглеродни атоми и с до 3 хетероатома от реда на S, N и/или O или циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атоми,

които могат да бъдат заместени с F, Cl, Br, хидроксид, метил, етил, n-пропил, i-пропил, n-бутил, s-бутил, i-бутил, t-бутил, метокси, етокси, amino, ацетиламино, NO₂, CF₃, OCF₃ или CN,

и/или цикличните радикали могат да бъдат анилирани с ароматен или наситен въглероден цикъл с 1 до 10 въглеродни атоми или с един ароматен или наситен хетероцикъл с 1 до 9 въглеродни атоми и с до 3 хетероатома от реда на S, N и/или O,

R³ означава водород или флуор, m означава цяло число от 1 до 2,

W означава $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

U означава $-\text{CH}_2-$,

A означава фенил, който може в даден случай да бъде заместен еднократно до трикратно с метил, етил, n-пропил, i-пропил, n-бутил, i-бутил, s-бутил, t-бутил, CF_3 , метокси, етокси, F, Cl, Br, R^2 означава COOR^{24} ,

в която

R^{24} означава водород или неразклонен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми,

X означава неразклонен или разклонен алкилен с до 6 въглеродни атоми или неразклонен или разклонен алкендиол с до 6 въглеродни атоми, които могат да съдържат обикновено една до три групи от фенилокси, O, CO или CONR^{30} ,

в която

R^{30} означава водород, неразклонен или разклонен алкил с до 6 въглеродни атоми или циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атоми,

n означава 1 или 2;

R^1 означава COOR^{35} ,

в която

R^{35} означава водород или неразклонен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми.

Особено предпочитани съгласно изобретението са съединения с формула (I), при които R^1 и R^2 обикновено означават COOH .

Най-предпочитани съгласно настоящото изобретение са съединения, при които

V означава O,

Q означава CH_2 ,

Y означава фенил, който е заместен с един радикал от групата, избрана от 2-фенилетил, циклохексил, 4-циклопентил, 4-метоксифенил, 4-трифлуорметилфенил, 4-цианофенил, 4-циклофенокси, 4-метоксифенокси, 4-трифлуорметилфенокси, 4-цианофенокси, 4-метилфенил,

R^3 означава водород или флуор,

m означава цяло число от 1 до 2,

W означава $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

U означава $-\text{CH}_2-$,

A означава фенил,

R^2 означава COOH , като R^2 е разположен на 4-то място спрямо радикала U,

X означава $(\text{CH}_2)_4$,

R^1 означава COOH .

Съединенията с обща формула (I) съгласно изобретението могат да бъдат също под формата на техни соли. Посочват се най-общо техни соли с органични или неорганични основи и

киселини.

В рамките на настоящото изобретение ще бъдат предпочитани без съмнение физиологичните соли. Физиологични надеждни соли на съединенията съгласно изобретението могат да бъдат соли на веществата от изобретението с минерални киселини, карбоксилни киселини или сулфонове киселини. Особено предпочитани са например соли с хлороводород на киселина, бромоводородна киселина, сярна киселина, фосфорна киселина, метансулфонова киселина, етансулфонова киселина, p-толуолсулфонова киселина, бензолсулфонова киселина, нафталиндисулфонова киселина, оцетна киселина, пропионова киселина, млечна киселина, винена киселина, лимонена киселина, фумарова киселина, малеинова киселина или бензоена киселина.

Безспорните физиологични соли могат да бъдат също така метални или амониеви соли на съединенията от изобретението, които имат една свободна карбоксилна група. Особено предпочитани са например натриеви, калиеви, магнезиеви или калциеви соли, както и амониеви соли, които се отличават от амоняка, или органични амини като например етиламин, ди-съответно триетиламин, ди-съответно триетанол-амин, дициклохексиламин, диметиламиноетанол, аргинин, лизин или етилендиамин.

Съединенията съгласно изобретението могат да съществуват в стереоизомерни форми, които могат или да се отнасят като образ и огледален образ (енантиомери), или - не като образ и огледален образ (диастереомери). Изобретението се отнася както до енантиомерите или диастереомерите, така също и до техните съответни смеси. Рацематните форми се получават по познат начин както и диастереомерите, например чрез рацематно отцепване или хроматографско разделяне, в стереоизомерни отделни съставни части. Наличните двойни връзки в съединенията съгласно изобретението могат да бъдат като цис- или транс-съединение (цис- или транс-форма).

В рамките на настоящото изобретение радикалите нямат друго значение освен даденото по-долу:

алкил означава най-общо един неразклонен или разклонен въглеродороден радикал с 1 до 20 въглеродни атоми. Посочени са например

метил, етил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, пентил, изопентил, хексил, изохексил, хептил, изохептил, октил или изооктил, нонил, децил, додецил, ейкозил.

Алкилен означава най-общо един неразклонен или разклонен въглеродороден мост с 1 до 20 въглеродни атоми. Посочени са например метилен, етилен, пропилен, алфа-метилетилен, бета-метилетилен, алфа-етилетилен, бета-етилетилен, бутилен, алфа-метилпропилен, бета-метилпропилен, гама-метилпропилен, алфа-етилпропилен, бета-етилпропилен, гама-етилпропилен, пентилен, хексилен, хептилен, октилен, нонилен, децилен, додейлен и ейкозилен.

Алкенил означава един неразклонен или разклонен въглеродороден радикал с 2 до 20 въглеродни атоми и с една или повече, за предпочитане с една или две двойни връзки. Посочени са например алил, пропенил, изопропенил, бутенил, изобутенил, пентенил, изопентенил, хексенил, изохексенил, хептенил, изохептенил, октенил, изооктенил.

Алкинил означава най-общо един неразклонен или разклонен въглеродороден радикал с 2 до 20 въглеродни атоми и с една или повече, за предпочитане с една или две тройни връзки. Посочени са например етини́л, 2-бу́тинил, 2-пенти́л и 2-хексини́л.

Алкениди́л означава най-общо един неразклонен или разклонен въглеродороден мост с 2 до 20 въглеродни атоми с една или повече, за предпочитане с една или две двойни връзки. Посочени са например етен-1,2-ди́ил, пропен-1,3-ди́ил, пропен-1,2-ди́ил, 1-бутен-1,4-ди́ил, 1-бутен-1,3-ди́ил, 1-бутен-1,2-ди́ил, 2-бутен-1,4-ди́ил, 2-бутен-1,3-ди́ил, 2-бутен-2,3-ди́ил.

Алкинди́л означава най-общо един неразклонен или разклонен въглеродороден мост с 2 до 20 въглеродни атоми и една или повече, за предпочитане една или две тройни връзки. Посочени са например етин-1,2-ди́ил, пропи́н-1,3-ди́ил, 1-бу́тин-1,4-ди́ил, 1-бу́тин-1,3-ди́ил, 2-бу́тен-1,4-ди́ил.

Ацил означава най-общо неразклонен или разклонен нисш алкил с 1 до 9 въглеродни атоми, свързани чрез една карбонилна група. Посочени са например: ацети́л, етилкарбони́л, пропи́лкарбони́л, изопропи́лкарбони́л, бути́лкарбони́л и изобути́лкарбони́л.

Алкокси означава най-общо един свързан с кислороден атом неразклонен или разклонен въглеродороден радикал с 1 до 14 въглеродни атоми. Посочени са например метокси, етокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, пентокси, изопентокси, хексокси, изохексокси, хептокси, изохептокси, октокси или изооктокси. Понятията "алкокси" и "алкилокси" се използват като синоними.

Алкоксиалкил означава най-общо един алкилов радикал с до 8 въглеродни атоми, който е заместен с един алкокси радикал с до 8 въглеродни атоми.

Алкоксикарбонил може да бъде представен с формулата



$$\parallel$$

$$\text{O}$$

Алкил тук означава най-общо един неразклонен или разклонен въглеродороден радикал с 1 до 13 въглеродни атоми. Посочени са например следните алкоксикарбоксилни радикали: метоксикарбоксил, етоксикарбоксил, пропоксикарбоксил, изопропоксикарбоксил, бутоксикарбоксил или изобутоксикарбоксил.

Циклоалкил означава най-общо един цикличен въглеродороден радикал с 3 до 8 въглеродни атоми. Предпочитани са циклопропил, циклопентил и циклохексил. Посочени са циклопентил, циклохексил, циклопентил и циклооктил.

Циклоалкокси означава в рамките на изобретението един алкокси радикал, чийто въглеродороден радикал е циклоалкилов радикал. Циклоалкиловият радикал има общо до 8 въглеродни атоми. Като примери са посочени: циклопропилокси и циклохексилокси. Понятията "циклоалкокси" и "циклоалкилокси" се използват като синоними.

Арил означава най-общо един ароматен радикал с 6 до 10 въглеродни атоми. Предпочитани арилови радикали са фенил и нафтил.

Халоген означава в рамките на изобретението флуор, хлор, бром и йод.

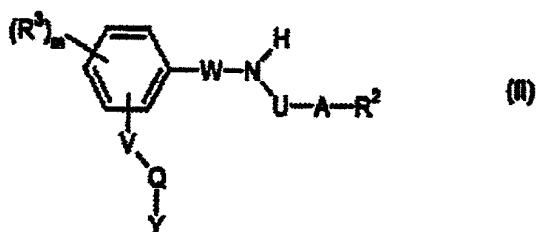
Хетероцикъл означава в рамките на изобретението най-общо един наситен, ненаситен или ароматен 3- до 10-членен, за предпочитане 5- или 6-членен хетероцикъл, който може да съдържа

до 3 хетероатоми от реда на S, N и/или O и който в случай, когато е налице N може да бъде свързан с него. Посочени са например: оксадиазол, тиадиазол, пиразол, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, тиенил, фурил, пиролил, пиридинил, пиперазинил, тетрахидропиранил, тетрахидрофуранил, 1,2,3-тиазол, тиазол, оксазол, имидазол, молфолинил или пиперидил. Предпочитани са тиазол, фурил, оксазол, пиразол, тиазол, пиридил, пиримидинил, пиридазинил и тетрахидропиранил. Понятието "хетероарил" (съответно "хетарил") означава един ароматен хетероциклически радикал.

В настоящото изобретение посочените хетероциклически структури означава обикновено само една връзка на съседни групи, например при хетероциклически структури, които се имат предвид за Y, връзката на структурната единица Q. Независимо от това тези хетероциклически структури могат да имат обикновено структурите, посочени по-долу.

Настоящото изобретение се отнася още до метод за получаване на съединения с формула (I), характеризира се с това, че

[A] съединения с формула (II)



взаимодействат със съединения с формула (III)



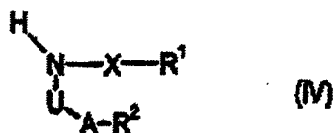
в която

$R^1, R^2, R^3, V, Q, Y, W, X, U, A$ и m имат същите значения като дадените по-горе,

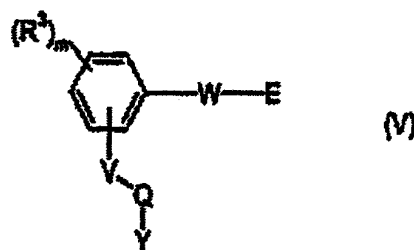
E означава или една отцепваща се група, която в присъствие на основа се замества, или в даден случай е една активирана хидроксифункция;

или

[B] съединения с формула (IV)



взаимодействат със съединения с формула (V)



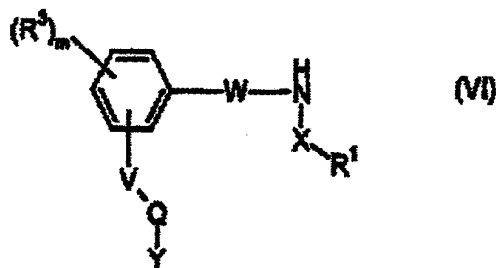
в която

$R^1, R^2, R^3, V, Q, Y, W, X, U, A$ и m имат значенията, посочени по-горе,

E означава или една отцепваща се група, която в присъствие на основа може да бъде заместена, или в даден случай е една активирана хидроксифункция;

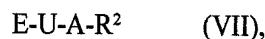
или

[C] съединения с формула (VI)



взаимодействат със съединения с формула

(VII)



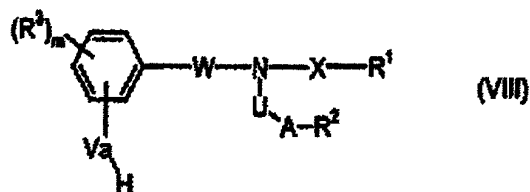
в която

$R^1, R^2, R^3, V, Q, Y, W, X, U, A$ и m имат значенията, посочени по-горе,

E означава или една отцепваща се група, която в присъствие на основа може да бъде заместена, или в даден случай е една активирана хидроксифункция;

или

[D] съединения с формула (VIII),



в която

V_a означава O или S и

$R^1, R^2, R^3, Y, Q, W, U, A, X$ и m имат съ-

щите значения, посочени по-горе

взаимодействат със съединения с формула (IX)



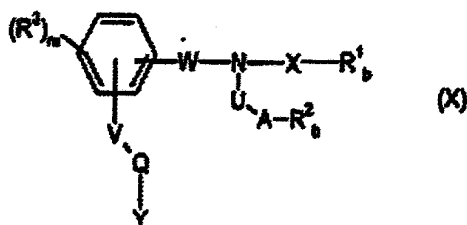
в която

Q, Y имат същите значения, дадени по-горе,

E означава или една отцепваща се група, която в присъствие на основа се замества, или е една в даден случай активирана хидроксифункция;

или

[E] съединения с формула (X),



в която

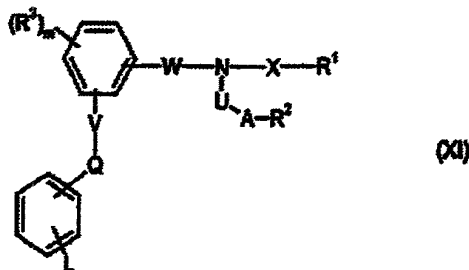
R³, V, Q, Y, W, X, U, A и m имат същите значения, посочени по-горе,

R¹_b и R²_b обикновено независимо един от друг означават CN или COOалк, като алк означава един неразклонен или разклонен алкилов радикал с до 6 въглеродни атоми,

се превръща с водни разтвори на силни киселини или силни основи в съответните свободни карбоксилни киселини,

или

[F] съединения с формула (XI)



в която

R¹, R², R³, V, Q, X, W, U, A и m имат същите значения като посочените по-горе,

L означава Br, I или групата CF₃SO₂ - O, взаимодействат със съединения с формула (XII)



в която

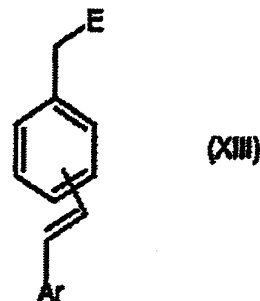
M означава един арил или хетероарил радикал, един неразклонен или разклонен алкилов, алкенилов и алкинилов радикал или циклоалкилов радикал или един арилалкил, един арилалкенилов или един арилалкинилов радикал,

Z означава групировките -B(OH)₂, -CH=CH, -CH=CH₂ или -Sn(nBu)₃,

в присъствие на палдиево съединение, в даден случай в присъствие допълнително на редуктор и други добавки и в присъствие на основа;

или

[G] съединения с формула (XIII)

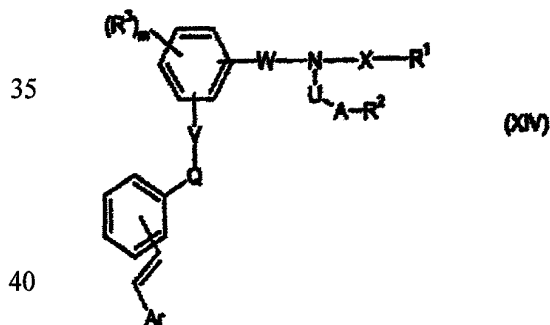


в която

Ar означава един арил или хетероарил радикал,

E означава една отцепваща се група, която се замества в присъствие на основа

взаимодействат по метод D със съединения с формула (VIII) и така получените съединения с формула (XIV)

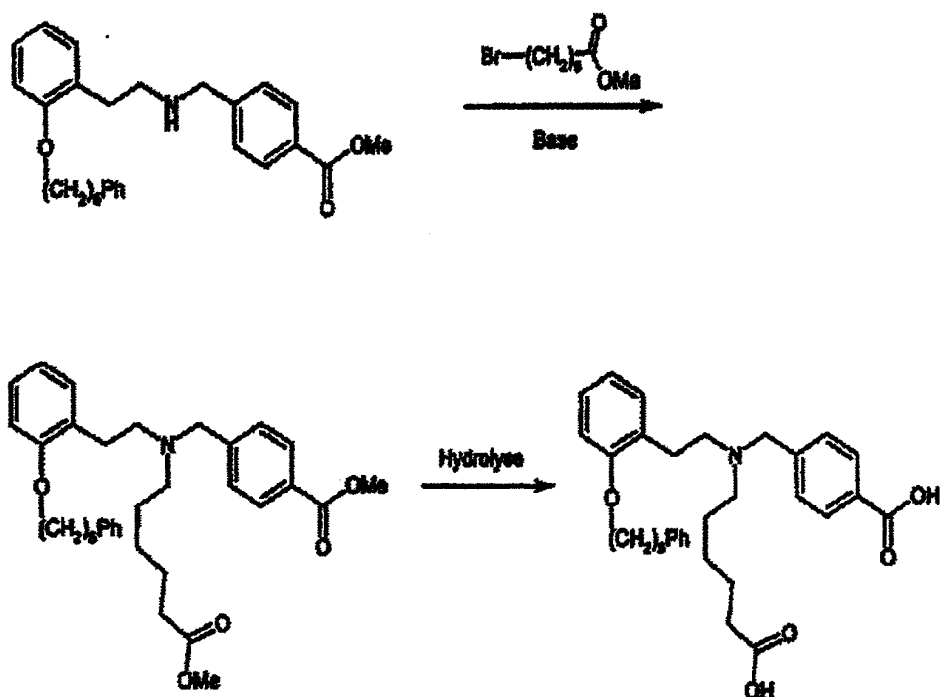


се хидрират с водород в присъствие на катализатор.

Примери за изпълнение на изобретението

Методите съгласно изобретението за получаване на съединения с формула (I) са описани примерно, без да ограничават вариантите за изпълнение.

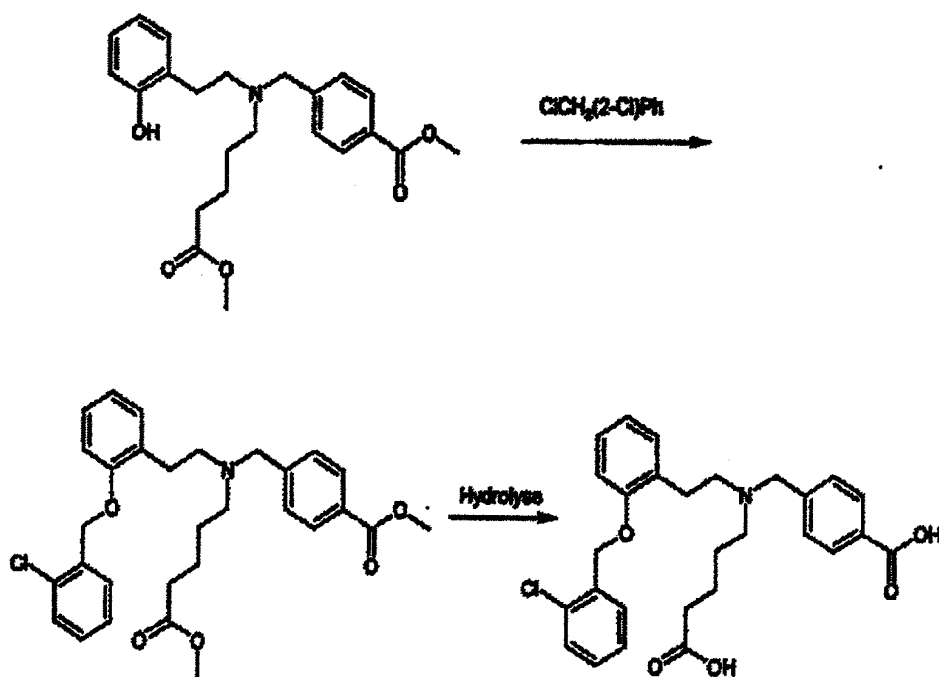
Пример за последователността на реакциите по методи А/Е:



Когато (VIII) е например с метил 4-{[(2- 25
феноксифенетил)амино]-метил}бензоат и (IX)
за 2-хлорфенилметилхлорид, тогава методите D,

съответно Е се представят както е показано в
следващата схема:

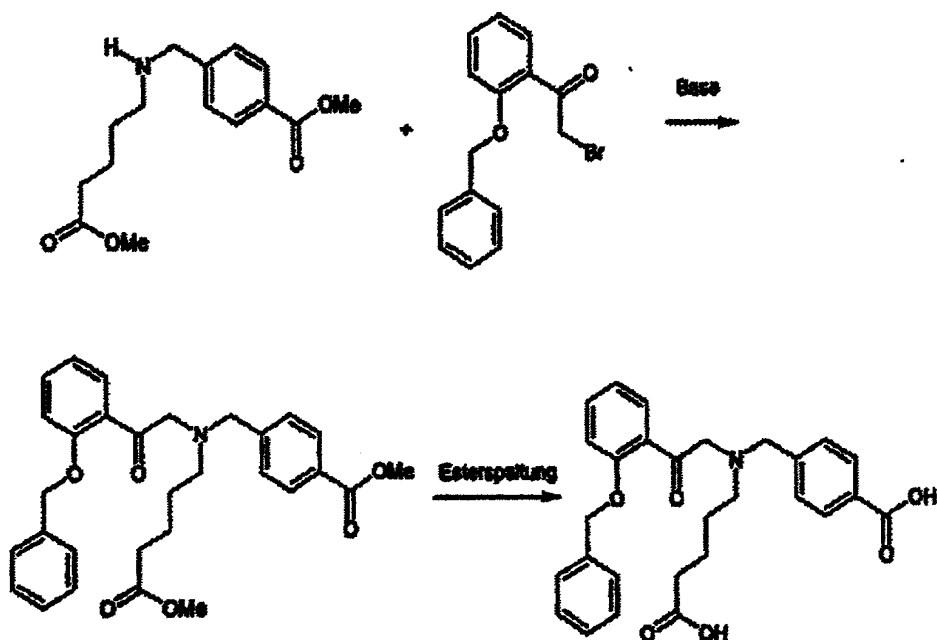
Пример за последователността на реакциите по методи D/Е:



Когато (IV) е например с метил 4{[(5-метокси-5-оксопентил)амино]-метил}бензоат и (V) е 1-[2-(бензилокси)фенил]-2-бромо-1-етанон, то-

гава методите В, съответно Е се представят както е показано в следващата схема:

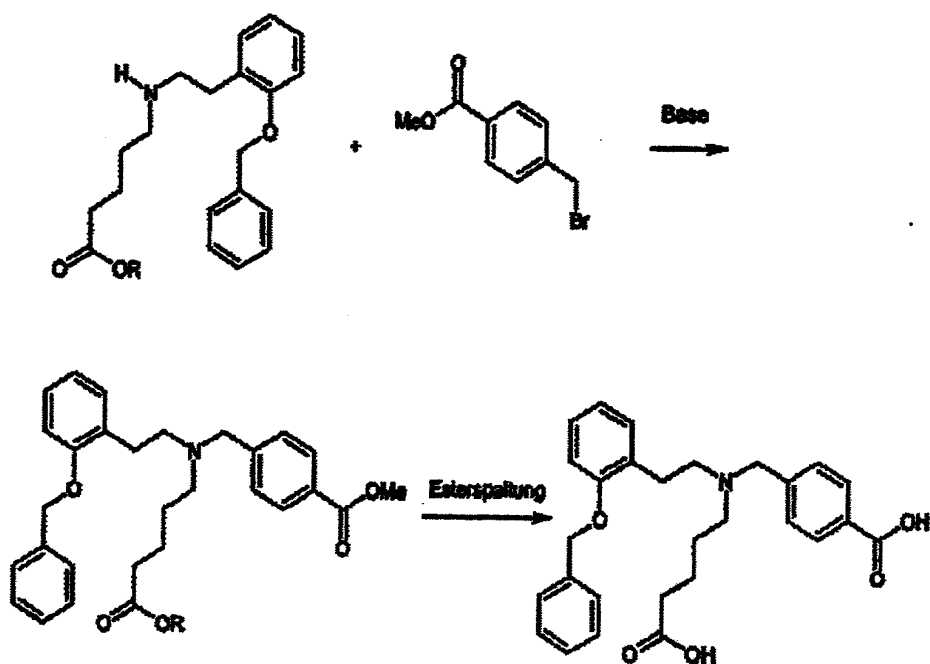
Пример за последователността на реакциите по методи В/Е:



Когато (VI) е например с метил 5-[[2-(бензилокси)фенетил]амино}пентаноат и (VII) е с метил 4-(бромометил)бензоат, тогава методите С,

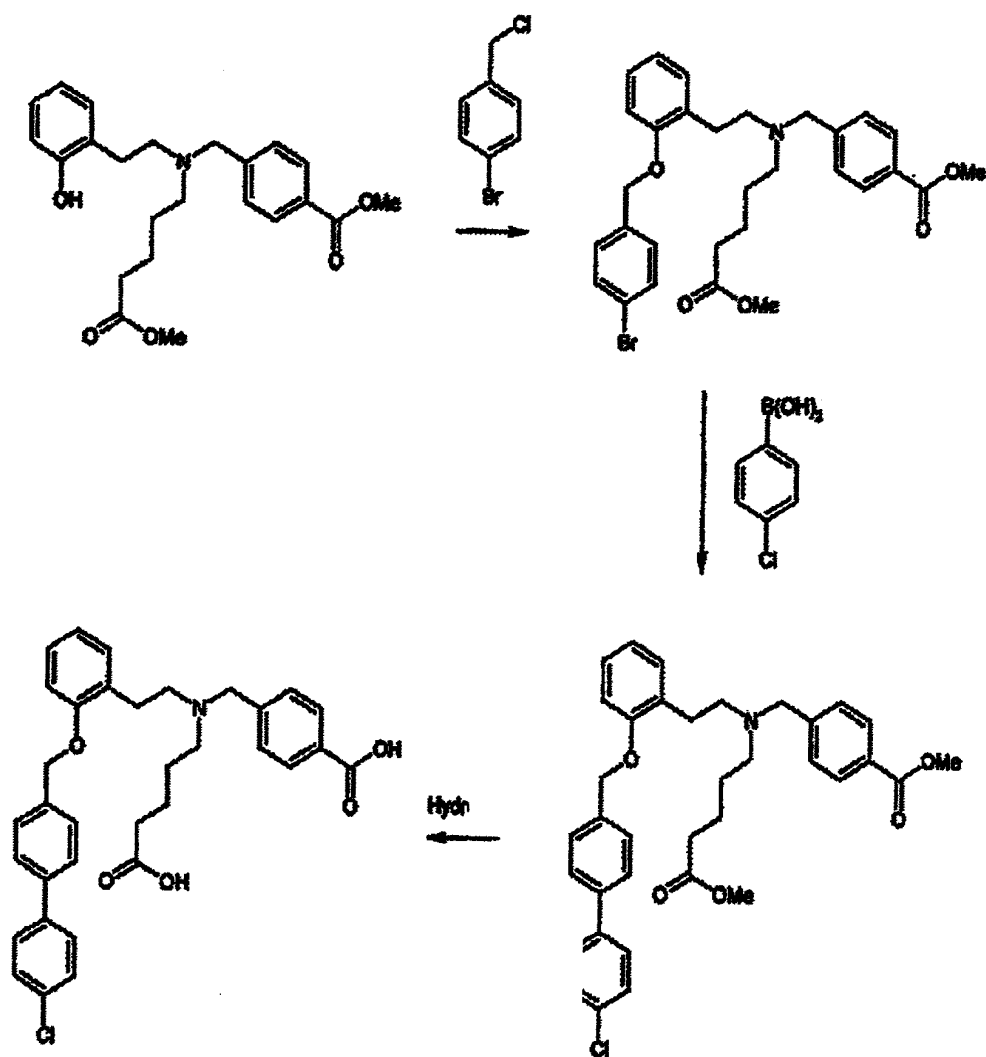
съответно Е се представят както е показано в следващата схема:

Пример за последователността на реакциите по методи С/Е:

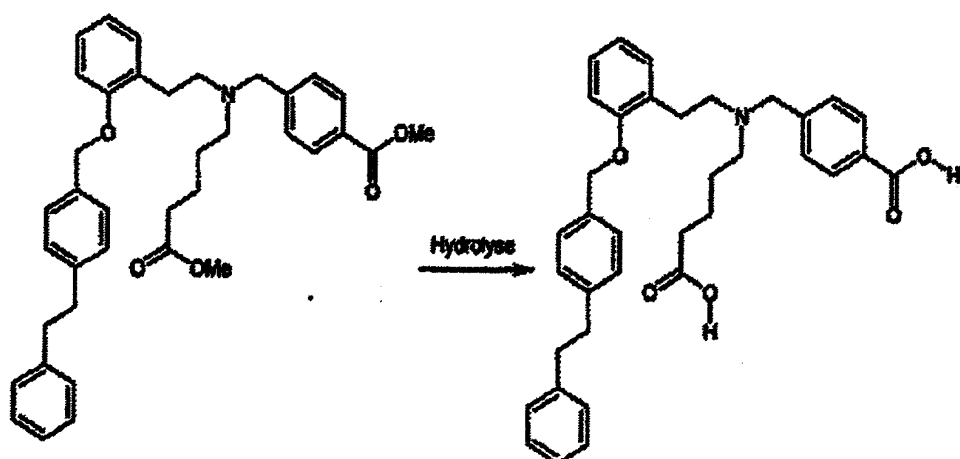
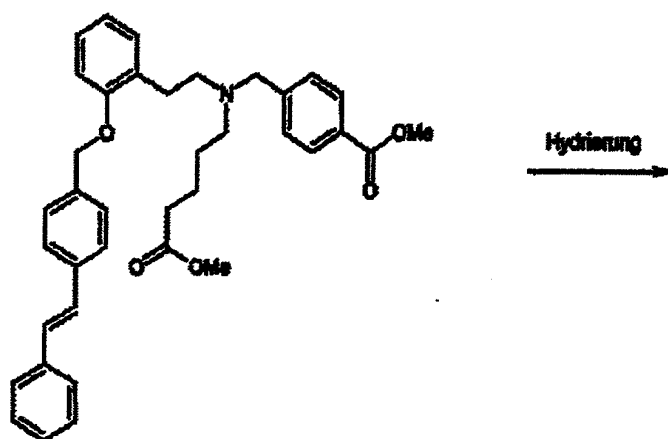
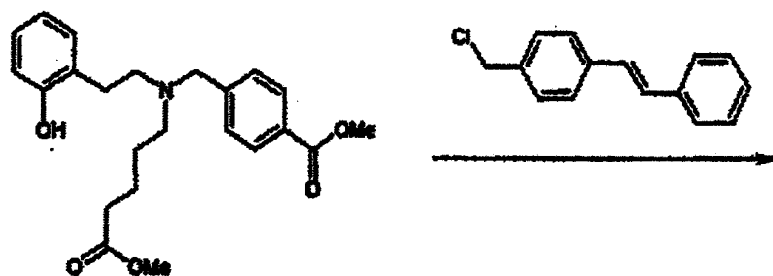


За предпочитане R = t - Bu

Пример за последователността на реакциите по методи D/F/E



Пример за последователността на реакциите по методи D/G/E



За методите съгласно изобретението подходящи разтворители са обичайните органични разтворители, които не се променят в условията на протичащите реакции, или вода. В методите съгласно изобретението могат да се използват за предпочитане етер като диетилетер, бутилметилетер, диоксан, тетраhydroфуран, гликолдиметилетер или диетиленгликолдиметилетер, или въглеродороди като бензол, толуол, ксилол или петролеов етер, или амиди като диметилформамид или хексаметилфосфортриамид, или 1,3-диметилимидазолидин-2-он, 1,3-диметил-тетраhydroпиримидин-2-он, ацетонитрил, етилов естер на оцетната киселина или диметилсулфоксид. Естествено е възможно използването и на смеси от посочените по-горе разтворители.

Предпочитаните основи в методите съгласно изобретението включват обичайните за алкални реакции използвани алкални съединения. Използват се за предпочитане хидриди на алкални метали като например натриев хидрид или калиев хидрид, или алкохолати на алкални метали като например натриев метанолат, натриев етанолат, калиев метанолат, калиев етаволат или калиев-*t*-бутилат, или карбонати като натриев карбонат, цезиев карбонат или калиев карбонат или амиди като натриев амид или литиев диизопропиламид, или органолитиеви съединения като фениллитий, бутиллитий или метиллитий, или натриев хексаметилдисилазан.

Методите А до С съгласно изобретението могат да се осъществяват за предпочитане в ацетонитрил обикновено чрез взаимодействие на съединения (II) и (III), (IV) и (V), по-точно (VI) и (VII) в присъствие на основа като натриев карбонат, Et₃N, DABCO, K₂CO₃, KOH, NaOH или NaNH. Реакцията протича общо в температурни граници от -20°C до +90°C, но за предпочитане от 0°C до +70°C. Реакцията може да протича при нормално налягане, повишено или понижено налягане (например в граници от 0,5 до 5 bar). Обикновено реакцията протича при нормално налягане.

При методите А до С съгласно изобретението се получава едно съединение с формула (I) чрез нуклеофилно заместване на една отцепваща се група Е в едно от съединенията с формули (III), (V) или (VII) чрез аминofункция на едно съединение с формула (II), (IV) или (VI). Като отцепваща се група Е тук се имат предвид

например: халоген, тозилат, мезилат или една активирана чрез реактиви като диизопропилазодикарбоксилат/PPh₃ хидрофунция (Mitsunobu-реакция). Методът D съгласно изобретението може да се проведе в ацетонитрил чрез реакция между съединения (VIII) и (IX) в присъствие на основа като натриев карбонат, калиев карбонат, Et₃N, DABCO, K₂CO₃, KOH, NaOH или NaNH. Реакцията протича най-общо в температурни граници от -20°C до +90°C, за предпочитане от 0°C до +90°C. Реакцията може да протече при нормално налягане, повишено или понижено налягане (например в граници от 0,5 до 5 bar). Реакцията протича обикновено при нормално налягане.

При метод D съгласно изобретението се получава едно съединение с формула (I) чрез нуклеофилно заместване на една отцепваща се група в съединение с формула (IX) чрез хидроксифункцията или тиолната функция на съединение с формула (VIII). Като отцепващи се групи Е тук се имат предвид например: халоген, тозилат, мезилат или една активирана чрез реактиви като диизопропилазодикарбоксилат/PPh₃ хидроксифункция (Mitsunobu-реакция).

При метод E съгласно изобретението се получава едно съединение с формула (I), в което R¹ и R² обикновено са свободна функция, чрез превръщане на естерната и/или нитрилна функции на съединение (X) в съответните карбоксилни функции. Реакцията може да протече например чрез добавяне на водни разтвори на силни киселини като например HCl или H₂SO₄, или силни основи като например NaOH, KOH или LiOH. Реакцията може да протече в един от посочените по-горе органични разтворители, във вода или в смеси от органични разтворители или в смеси от органични разтворители и вода. Предпочитан вариант на изпълнение съгласно изобретението е например провеждането на реакцията в една смес от вода и метанол или диоксан. Реакцията може да протече най-общо в температурни граници от -20°C до +90°C, за предпочитане от 0°C до +90°C. Реакцията се провежда при нормално налягане, повишено или понижено налягане (например в граници от 0,5 до 5 bar). Обикновено реакцията протича при нормално налягане.

При метод F съгласно изобретението се получава едно съединение с формула (I) чрез

взаимодействие на съединение с формула (XI), което съдържа заместваща се група, и съединение от групата (XII) в присъствие на паладиево съединение, както и в даден случай на редуктор и други добавки в алкалната среда. Реакцията представлява формално едно редуктивно свързване на съединение с формула (XI) и (XII), както тя е описана например в L. S. Hegedus, *Organometallics in Synthesis*, M. Schlosser, Ed., Wiley & Sons, 1994.

Като заместваща се група L в съединенията с формула (XI) може да се използва например халогенен радикал като Br и I или обичайните отцепващи се групи като например един трифлатен радикал.

Съединенията с формула (XII) съдържат една реактивна група Z, която е избрана от групата, състояща се от $-B(OH)_2$, $-CH=CH$, $-CH=CH_2$ или $-Sn(nBu)_3$.

Като паладиево съединение може да се използва едно паладий (II)-съединение като например $Cl_2Pd(PPh_3)_2$ или $Pd(OAc)_2$ или едно паладий(0)-съединение като например $Pd(PPh_3)_4$ или $Pd_2(dba)_3$. Ако е необходимо в реакционната смес могат да бъдат добавени още редуктори като например трифенилфосфин или други добавки като например $Cu(I)Br$, NBu_4NCl , $LiCl$ или $AgPO_4$ (сравни тук T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 2667-2670; T. Jeffery, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1984, 1287-1289; S. Brase, A. deMejiere in "Metalcatalyzed cross-coupling reactions", Ed. F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim 1998, 99-166).

Реакцията протича в присъствие на обичайни основи като например Na_2CO_3 , $NaOH$ или триетиламин. Като разтворители се имат предвид посочените по-горе разтворители, като за етер е особено предпочитан например диметоксиетан. Най-общо реакцията може да протича в температурни граници от $-20^\circ C$ до $+90^\circ C$, за предпочитане от $0^\circ C$ до $+90^\circ C$. Реакцията може да протече при нормално налягане, повишено или понижено налягане (например в граници от 0,5 до 5 bar). Реакцията протича най-общо при нормално налягане.

При метод G от изобретението се получават съединения с формула (I), като съединения с формула (XIII), които съдържат отцепваща се група E, взаимодействат със съединения с формула (VIII) съгласно метод D от изобретението и

така получените съединения с формула (XIV) накрая се хидрират.

Първият етап на метода G протича аналогично на метод D, като обаче вместо съединенията с формула (IX) тук взаимодействат съединения с формула (XIII) с алкохоли или тиоли с формула (XIII). Така се получават ненаситените съединения с формула (XIV), които могат да се превърнат в съединения с формула (I) по обичайните начини на хидриране.

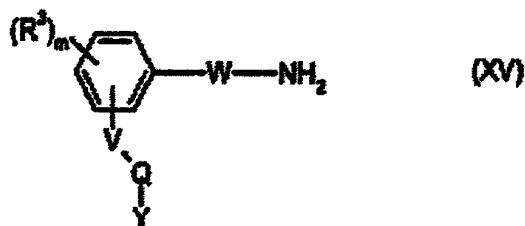
Съгласно изобретението се предпочита хидрирането на съединенията с формула (XIV) с водород в присъствие на катализатор като например Pd-въглерод или PtO.

Методът G може да се проведе в един от посочените по-горе органични разтворители. Предпочитан е етилов естер на оцетната киселина. Реакцията протича най-общо в температурни граници от $-20^\circ C$ до $+90^\circ C$, за предпочитане от $0^\circ C$ до $+90^\circ C$. Реакцията може да протече при нормално налягане, повишено или понижено налягане (например в граници от 0,5 до 5 bar). Най-общо реакцията протича при нормално налягане.

Амидите с формули II, IV и VI са нови и също са предмет на изобретението.

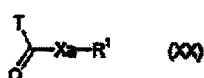
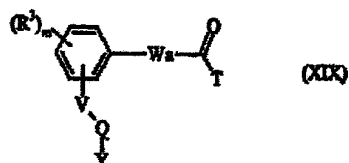
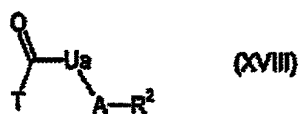
Новите съединения с формули II, IV и VI могат да бъдат получени по познати начини по следващите методи:

а) чрез взаимодействие на амини с формули (XV), (XVI) и (XVII)



като радикалите R^1 , R^2 , R^3 , m, V, Q, U, W,

X, Y и A имат значенията, дадени по-горе;
с карбонилни съединения с формули
(XVIII), (XIX), (XX)



в които

Ua, Wa и Xa, имат значенията на U, W и X,
обаче съкратени с една въглеродна единица, и

T означава водород или една C₁-C₄-алкил-
на функция, която също може да бъде свързана
с Ua или с Xa към един цикъл,

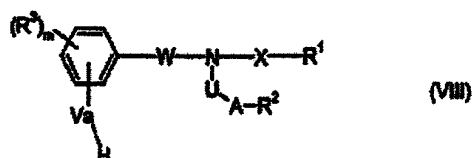
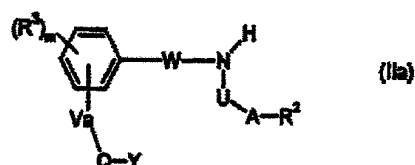
и другите радикали както са посочени по-
горе,

следващо превръщане в шифтова база и
редуцирането ѝ с подходящ редутор, като на-
пример NaBH₄, H₂/Pd/C и т.н. или директно се
превръща при условията на редуктивно алкили-

ране в присъствие на редутор, като например
H₂/Pd/C, NaCNBH₃, NaH(OAc)₃ (сравни Patai, Ed.,
The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double
Bond, стр. 276-293 и цитираната там литература);

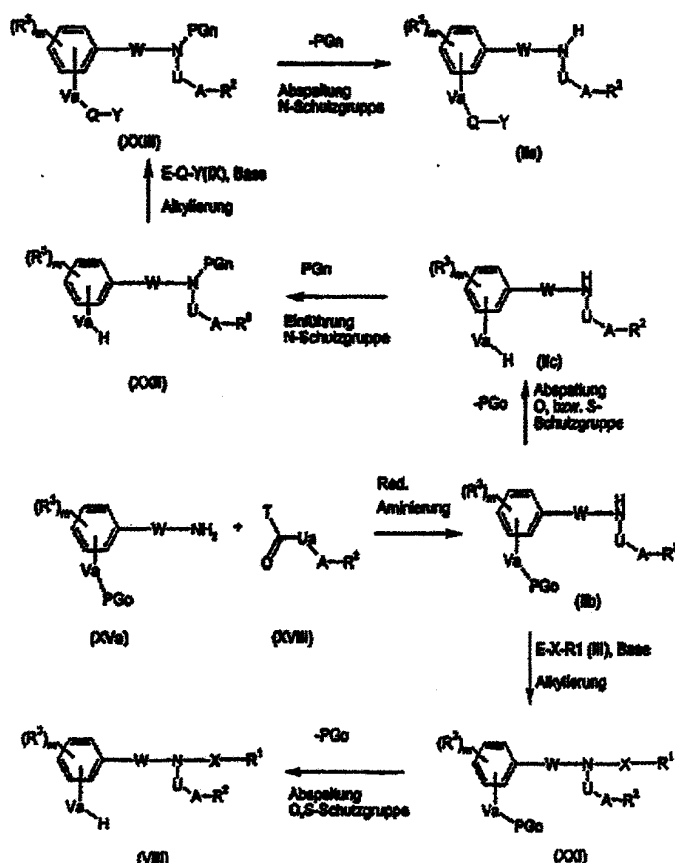
5 b) чрез взаимодействие на амини с фор-
мули (XV), (XVI) и (XVII) със съединения с фор-
мули (III), (V), (VII) (сравни например J. March,
Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley,
1992, стр. 411 съответно цитираната там
литература).

Амини с формула (IIa) съответно съеди-
нения с формула (VIII),



в които Va означава O или S,

могат да бъдат получени по познат начин
по следващата схема на взаимодействие:



В горната схема PGo означава една подхо-
дяща фенолна, съответно тиофенолна защитна
група, като например CH_3 , CH_2Ph , $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$,
 CH_3OCH_3 , $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{SiMe}_3$, SiMe_3 , PGn за една ами-
нозащитна група, като например tBuOCO , T оз-
начава водород или една алкилна функция с 1 до
4 въглеродни атоми, която също може да бъде
свързана с Ua в цикъл, като Ua има значението
на U, и е съкратена до една CH_2 -група. Другите
радикали имат дадените по-горе значения.

(IIb) се получава например, когато най-
напред (XVa) взаимодейства с (XVIII) до шиф-
това база и последната след това с подходящ
редуктор, като например NaBH_4 , $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ и т.н.
се редуцира или директно реагира в условията
на редуктивно алкилиране в присъствие на
редуктор, като например $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, NaCNBH_3 или
 $\text{NaN}(\text{OAc})_3$. Чрез взаимодействие на съединение
(IIb) със съединение с формула (III) в присъст-
вие на основа първото се превръща в съедине-
ние с формула (XXI) (сравни метод A).

Една O- съответно S-защитна група в (IIb)
или (XXI) може да бъде отцепена с един подхо-
дящ реагент (сравни тук: T. W. Green, P. G. M.
Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 25
second edition, New York, 1991). Когато напри-
мер във формула (IIb) или (XXI) -Va-PGo озна-
чава -O- CH_3 , тогава метиленовата група се от-
цепва като се образува фенол чрез борен триб-
ромид в метиленхлорид при -70 до 20°C, или
чрез триметилсилилийодид в хлороформ при 25-
50°C или чрез натриев метилтиолат в диметил-
формаид при 150°C.

Съединение с формула (XXIII) може да
бъде получено от съединение с формула (IIc) чрез
защита на аминofункцията (сравни тук T. W.
Green, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic
Synthesis, second edition, New York, 1991) и нак-
рая взаимодействие на така полученото амино-
защитено съединение с формула (XXII) със съ-
единение с формула (IX) (сравни метод D).

Една N-защитна група като в (XXII) може
да бъде въведена по подходящи методи и отново
да бъде отстранена (сравни тук T. W. Greene, P.
G. M. Wuts, Protective Groups in Organic 45
Synthesis, second edition, New York, 1991). Когато
във формула (XXII) PGn означава например
 tBuOCO , тогава защитната група се въвежда чрез
взаимодействие на амина с трет. естер на пиро-
въглеродна киселина в полярен или неполярен 50

разтворител при 0 до 25°C. Отцепването на за-
щитната група в (IIa) може да се осъществи с
безброй много киселини, като например HCl ,
 H_2SO_4 или CF_3COOH при 0 до 25°C (сравни с
посочената по-горе литература).

Субстанции с формула (III) са разпрост-
ранени в търговската мрежа, познати са от ли-
тературни източници или могат да бъдат синте-
зирани по методи познати от литературата (срав-
ни например J. Chem. Soc. 1958, 3065).

Субстанции с формула (V) са познати от
литературата, или могат да бъдат синтезирани
аналогично на методите, познати от литература-
та (сравни например J. Med. Chem. 1989, 32,
1757; Indian J. Chem. Sect. B 1985, 24, 1015;
Reel. Trav. Chim. Rays-Bas 1973, 92, 1281;
Tetrahedron Lett. 1986, 37, 4327).

Субстанции с формула (VII) са разпрост-
ранени в търговската мрежа, познати са от
литературата, или могат да бъдат синтезирани
аналогично на методите познати от литература-
та (сравни например J. Org. Chem. 1959, 24,
1952; Collect Czech. Chem. Commun. 1974, 39,
3527; Helv. Chim. Acta 1975, 58, 682; Liebigs Ann.
Chem. 1981, 623).

Субстанции с формула (IX) са разпрост-
ранени в търговската мрежа, познати са от
литературата, или могат да бъдат синтезирани
аналогично на методите, познати от литература-
та (сравни например J. prakt. Chem. 1960, 341;
Farmaco Ed. Sci. 1956, 378; Eur. J. Med. Chem.
Chim. Ther. 1984, 19, 205; Bull. Soc. Chim. Fr.
1951, 97. Liebigs Ann. Chem. 1954, 586, 52; EP-
A-0 334 137). По-специално 4-хлорметилбифе-
нилните съединения, които имат други радика-
ли на 4-то място, могат да бъдат получени чрез
свързване на 4-(B(OH) $_2$ -Ph-CHO със съответни-
те бромфенилни съединения, заместени на 4-то
място в присъствие на паладиеви катализатори
като например $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ или $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ и нат-
риев карбонат до съответните бифенилни съеди-
нения и заключителна редукция до алкохол с
 NaBH_4 и превръщане в съответния хлорид, нап-
ример с SOCl_2 .

Когато във формулите (III), (V), (VII) и
(IX) E означава халоген, съединенията могат да
бъдат получени по общоизвестните методи, нап-
ример чрез взаимодействие на един алкохол с
един хлориращ реагент, като например тионилх-
лорид или сулфурилхлорид (сравни например

J. March, *Advanced Organic Chemistry*, fourth Edition, Wiley, 1992, стр. 1274 съответно цитираната там литература).

Амини с формула (XV) са разпространени в търговската мрежа, известни са от литературата или могат да бъдат синтезирани аналогично на методите, познати от литературата (сравни например *Tetrahedron* 1997, 53, 2075; *J. Med. Chem.* 1984, 27, 1321; *WO* 1997/029079; *J. Org. Chem.* 1982, 47, 5396). Тези съединения могат да бъдат получени например от съответните халогенидни съединения и по-специално хлоридни съединения, при които вместо радикала $W-NH_2$ в съединенията с формула (XV) се съдържа групата $W'-Hal$, като W' означава един радикал W , съкратен до въглероден атом, чрез заместване на халогенидния радикал с една цианова група и получаване на съответните нитрилни съединения и реакция на нитрилните групи или чрез взаимодействие на съответните алдехидни съединения, при които вместо радикала $W-NH_2$ в съединенията с формула (XV) се съдържа групата $W'-CHO$, в която W' означава един радикал W съкратен до въглероден атом, с нитрометан и заключителна редукция.

Амини с формула (XVI) са разпространени в търговската мрежа, известни са от литературата, или могат да бъдат синтезирани аналогично на методите познати от литературата (сравни например *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 6801; *Chem. Lett.* 1984, 1733; *J. Med. Chem.* 1998, 41, 5219; *DE*-2059922).

Амини с формула (XVII) са разпространени в търговската мрежа, известни са от литературата, или могат да бъдат получени аналогично на методите известни от литературата (сравни например *J. Org. Chem.* 1968, 33, 1581; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1973, 46, 968; *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 1510; *J. Org. Chem.* 1961, 26, 2507; *Synth. Commun.* 1989, 19, 1787).

Амини с формули (XV), (XVI) и (XVII) могат да се получат по общоизвестни методи, например чрез редукция на съответен нитрил, взаимодействие на съответен халогенид с фталимид и следващо взаимодействие с хидрозин или прегрупиране на ацилазиди в присъствие на вода (сравни например *J. March, Advanced Organic Chemistry*, fourth Edition, Wiley, 1992, стр. 1276, съотв. 1276, съотв. цитираната там литература).

Карбонилни съединения с формула (XVIII) са разпространени в търговската мрежа, известни са от литературата, или могат да се синтезират аналогично на методите познати от литературата (сравни например *J. Med. Chem.* 1989, 32, 1277; *Chem. Ber.* 1938, 71, 335; *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1996, 123, 679).

Карбонилни съединения с формула (XIX) са разпространени в търговската мрежа, известни са от литературата, или могат да се синтезират аналогично на методите познати от литературата, (сравни например *WO* 1996/011902; *DE*-2209128; *Synthesis* 1995, 1135; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1985, 58, 2192).

Карбонилни съединения с формула (XX) са разпространени в търговската мрежа, известни са от литературата, или могат да се синтезират аналогично на методите познати от литературата (сравни например *Synthesis* 1983, 942; *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 8158).

Карбонилни съединения с формули (XVIII), (XIX) и (XX) могат да бъдат получени по общоизвестни методи, например чрез окисляване на алкохоли, редукция на киселинни хлориди, или редукция на нитрили (сравни например *J. March, Advanced Organic Chemistry*, fourth Edition, Wiley, 1992, стр. 1270 съотв. цитираната там литература).

Съединения с формула (XII) са разпространени в търговската мрежа, известни са от литературата, или могат да бъдат синтезирани аналогично на методите познати от литературата (сравни например за боронови киселини: *T. Chem. Soc. C* 1966, 566. *J. Org. Chem.*, 38, 1973, 4016; или за трибутилкалаени съединения: *Tetrahedron Lett.* 31, 1990, 1347).

Съединения с формула (XIII) са разпространени в търговската мрежа, известни са от литературата, или могат да бъдат синтезирани аналогично на методите познати от литературата (сравни например *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 17, 1994, 1919).

Съединенията съгласно изобретението, по-специално съединенията с обща формула (I), показват един неочакван, ценен фармакологичен спектър на действие.

Съединенията съгласно изобретението, по-специално съединенията с обща формула (I), водят до релаксация на съдовете, до възпрепятстване на агрегирането на тромбоцитите и до по-

нижаване на кръвното налягане както и до повишаване на коронарния кръвен поток. Тези действия се подпомагат чрез директно стимулиране на разтворимата гуанилатциклаза и едно вътрешноклетъчно покачване на cGMP.

Поради това те могат да се добавят в лекарствени средства за третиране на кардиоваскуларни заболявания като например за третиране на повишено кръвно налягане и на сърдечна недостатъчност, стабилна или нестабилна ангина пекторис, на периферни и кардиални съдови заболявания, на аритмии, за третиране на тромбоемболически заболявания и исхемии като инфаркт на миокарда, мозъчен удар, транзисторни и исхемични пристъпи, смущения от периферно кървене, предотвратяване на рестенози както след тромбозна терапия, подкожни транслуминални ангиопласти (РТА), подкожни транслуминални коронарангиопласти (РТСА), байпас както и за лечение на артериосклероза, фиброзни заболявания като чернодробна фиброза или белодробна фиброза, астматични заболявания и болести на урогениталната система като например хипертрофия на простатата, ерективна дисфункция, женска сексуална дисфункция и инконтиненция, както и за лечение на глаукома.

Съединенията опасани в настоящото изобретение, по-специално съединенията с формула (I), представляват също активни вещества за борба на болести на централната нервна система, които болести се отличават със смущения на NO/cGMP-системата. Те са особено подходящи за отстраняване на когнитивен дефицит, за подобряване на резултатите при учение и резултати от мисловна дейност и за лечение на болестта на Алцхаймер. Те са подходящи също за лечение на заболявания на централната нервна система като страхови състояния, състояние на напрежение и депресивни състояния, сексуална дисфункция предизвикана от централната нервна система и смущения в съня, както и за регулиране на болестни смущения на хранителните, вкусовите и болестни възприятия.

Освен това активните вещества са подходящи също така за регулиране на церебрално кървене и поради това представляват средства с пълноценно действие за борба с мигрената.

Те са подходящи също за профилактика и лечение на последици от церебрални постинфарктни състояния (Aporplexia cerebri) при сърдечен удар, церебрални исхемии и на увреждания и травми на мозъка. Съединенията съгласно изобретението, по-специално съединенията с обща формула (I) могат да се използват също така при състояния на силни болки.

Съединенията съгласно изобретението притежават антиинфламаторно действие и поради това могат да се използват като противовъзпалителни средства.

Релаксиращо действие в съдовете *in vitro*

Зайчета се анестезират чрез интравенозно инжектиране на натриев тиопентал, съответно се умъртвяват (около 50 mg/kg) и обезкървяват. Arteria Saphena се отстранява и се разделя на пръстени с ширина 3 mm. Пръстените се поставят поотделно всеки върху трикотвена форма, накрая са монтирани отворени чифтове кукички от 0,3 mm усилен специален тел (Remanium®). Всеки пръстен се поставя под напрежение в 5 ml органична баня с 37°C топъл, обгазен с карбоген разтвор-проводник на рак, който разтвор има следния състав (mM): NaCl: 119; KCl: 4,8; CaCl₂ x 2 H₂O: 1; MgSO₄ x 7 H₂O: 1,4; KH₂PO₄: 1,2; NaHCO₃: 25; глюкоза: 10; говежди серум албумин: 0,001 %. Силата на контракциите се улавя с подходящите UC2-кретки, подсилва се и се дигитализира на A/D - измервателен трансформатор (DAS-1802 HC, Keithley Instruments Munchen), като същевременно се регистрира чрез линейно записване. Контракции се индуцират чрез добавяне на фенилафрин.

След повече контролни цикли (общо 4) изследваната субстанция се добавя при всяко следващо изследване в повишаващи се дози като броят на контракциите, които се влияят от тестваната субстанция се изравнява с броя на контракциите, получени при предходното изследване. Така се пресмята концентрацията, която е необходима, за да се редуцира до 50 % (IC₅₀) постигнатата контракция (свиване) при предходното изследване. Стандартният прилаган обем е 5 µl. Частта на DMSO в разтвора на банята отговаря на 0,1 %.

Резултатите са посочени в таблица 1.

Таблица 1: Релаксиращо действие на съдовете in vitro

Пример	IC ₅₀ (nM)
8	0,4
28	2,8
30	17
32	6,5
33	0,5
37	830
56	73
70	0,2
72	29
76	29
86	0,4
87	0,5
88	0,4
98	3,4
102	0,2
103	3,9
186	0,90

Стимулиране на рекомбинирана разтворима гуанилатциклаза (sGC) in vitro

Изследванията за стимулиране на рекомбинирана разтворима гуанилатциклаза (sGC) и съединенията съгласно изобретението със и без натриев нитропрусид, както и със и без хемозависим sGC-инхибитор 1H-1,2,4-оксадиазол-(4,3a)-хиноксалин-1-он (ODQ) се провеждат по метода, описан детайлно в следващата литература: M. Hoenicka, E. M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer und J.-P. Stssch: Purified

soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon oxide. J. Mol. Med. 77 (1999): 14-23.

Хемосвободната гуанилатциклаза се получава чрез добавяне на Tween 20 като пробен буфер (0,5 % в крайната концентрация).

Активирането на sGC чрез една тествана субстанция е показана като n-кратно стимулиране на базалната активност.

Резултатите са посочени в таблица 2.

Таблица 2: Стимулиране на рекомбинирана разтворима гуанилатциклаза (sGC) *in vitro*

Пример концентр.(μM)	Стимулиране (n-кратно)				
	хемо- съдържащ.			хемо- свободен	
	sGC основен	+SNP (0.1 μM)	+ODQ (10 μM)	sGC основен	+ODQ (10 μM)
0	1	15	1	1	1
0.1	15	41	132	353	361
1.0	18	47	115	491	457
10	24	60	181	529	477

От таблица 2 е видно, че стимулиране се постига както на хомосъдържащ, така и на хомонесъдържащ ензим. Освен това една комбинация от sGC-стимулатор и натриев нитропроексид (SNP), от NO-донор, не показва синергетичен ефект, а това означава, че не се активира действието на SNP, както това би могло да се очаква при един хомозависим механизъм на действащи sGC-стимулатори. Поради това действието на sGC-стимулаторите съгласно изобретението не се блокира чрез хомозависими инхибитори на разтворима гуанилатциклаза ODQ. С това резултатите в таблица 2 потвърждават новия механизъм на действие на стимулаторите на разтворима гуанилатциклаза съгласно изобретението.

Към настоящото изобретение се числят фармацевтични форми за употреба, които заедно с нетоксичните, инертни фармацевтични поддържащи носители съдържат съединения съгласно изобретението, по-специално съединенията с обща формула (I), както и метод за получаване на тези форми на препарати.

Активното вещество може да бъде в даден случай с един или повече от горепосочените носители, както и под формата на микрокапсули.

Терапевтично действащите съединения, по-

специално съединенията с обща формула (I), трябва да бъдат в концентрация от около 0,1 до 99,5, за предпочитане от около 0,5 до 95 тегл. % в посочените фармацевтични форми за употреба.

Посочените по-горе фармацевтични форми могат да съдържат освен съединенията съгласно изобретението, по-специално съединенията с обща формула (I), също и други фармацевтични субстанции.

Както в хуманната, така също и във ветеринарната медицина е предимство, една или повече активни субстанции съгласно изобретението да се приемат в общо количество от около 0,5 до около 500, по-специално 5 до 100 mg/kg телесно тегло на 24 h, в даден случай под форма на повече единични дози, за постигане на желани резултати. Една отделна доза съдържа едно или повече активни вещества съгласно изобретението в количества за предпочитане от около 1 до около 80, по-специално 3 до 30 mg/kg телесно тегло.

Настоящото изобретение се пояснява по-долу с примери, които не го ограничават. Доколкото не е посочено нещо друго, всички дадени количества са в тегловни проценти.

Примери за изпълнение на изобретението

Примери

Съкращения:

RT: стайна температура

ЕЕ: етилов естер на оцетна киселина

ВАВА: n-бутилацетат/n-бутанол/ледена оцетна киселина/фосфатен буфер pH 6 (50:9:25.15; органична фаза)

Елуент за тънкослойна хроматография:

T1E1: толуол - етилов естер на оцетна киселина (1:1)

T1EtOH1: толуол - метанол (1:1)

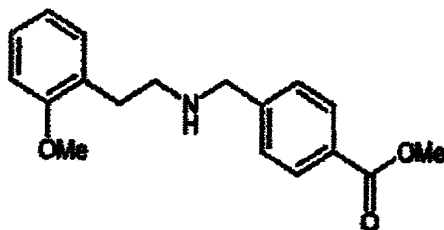
C1E1: циклохексан - етилов естер на оцетна киселина (1:1)

C1E2: циклохексан - етилов естер на оцетна киселина (1:2)

Изходни съединения

Примери I - IV) съединения с формула VIII:

I.1. Метил 4-{[(2-метоксифенетил)амино]метил}бензоат



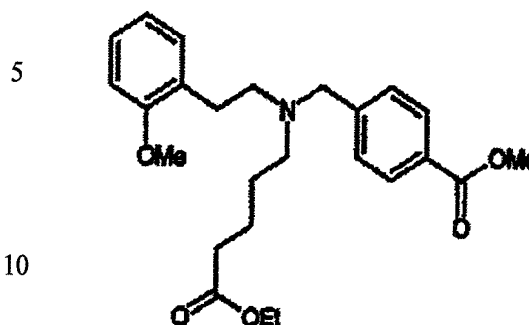
Разтвор на 9,23 g (56.16 mmol) 2-метоксифенетиламин и 9.219 g (56.16 mmol) етилов естер на 4-формилбензоената киселина в 35 ml етанол се загрява на обратен хладник в продължение на 2 h. Разтворителят се отдестилира при понижено налягане, при което се получават 17.5 g имин, който взаимодейства по-нататък без пречистване.

17.5 g (58.85 mmol) имин се разтварят в 200 ml метанол и се смесват на порции с 4,45 g (117.7 mmol) натриев борхидрид. След 2 h разбъркване при стайна температура реакционната смес се разклаща във вода, екстрахира се с етилацетат, органичните фази се промиват с наситен разтвор на натриев хлорид и се суши. След отдестилиране на разтворителя под вакуум остава продукт като масло.

Добив: 16.04 g (91 % от теор.).

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): делта 2.70 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.90 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (s, 2H).

I.2. Метил 4-{[(5-етокси-5-оксопентил)(2-метоксифенетил)амино]метил}бензоат

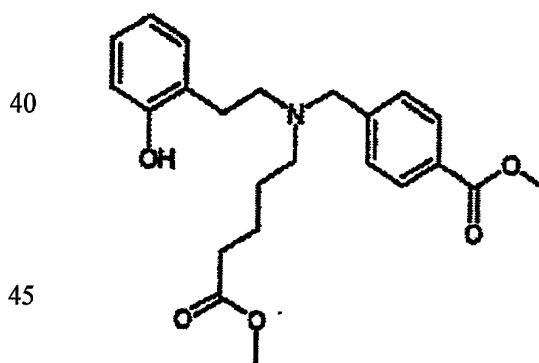


15.0 g (50.0 mmol) метил 4-{[(2-метоксифенетил)амино]метил}бензоат от пример I.1, 11.52 g (55.0 mmol) етилов естер на 5-бромвалериановата киселина, и 6.37 g (106.0 mmol) натриев карбонат се разтварят в 30 ml ацетонитрил и се загряват в противоток в продължение на 18 h. След охлаждане по-голямата част от разтворителя се отдестилира под вакуум и остатъкът се смесва с вода. Екстрахира се многократно с оцетен естер, органичните фази се промиват с наситен разтвор на натриев хлорид и след сушене над магнезиев сулфат разтворителят се отстранява под вакуум. Суровият продукт се пречиства чрез скоростна хроматография върху силикагел (0.04-0.063 mm) с циклохексан/оцетен естер 4/1 като елуент.

Добив: 17.77 g (80.4 % от теор.).

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): делта = 1.13 (t, 3H), 1.45 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.86 (d, 2H).

I. Метил-4-{[(2-хидроксифенетил)(5-метокси-5-оксопентил)амино]метил}бензоат



Разтвор на 3.00 g (7.02 mmol) метил-[(5-етокси-5-оксопентил)(2-метоксифенетил)ами-

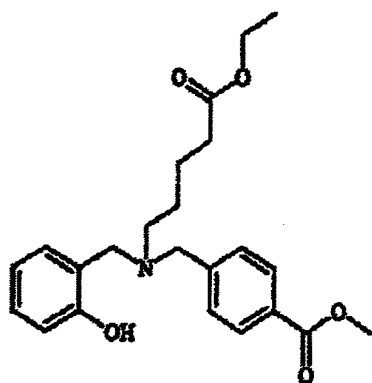
но]метил]бензоат от пример 1.2 в 60 ml метилен-хлорид се охлажда до 0°C и се прибавят на капки 23.16 ml (23.16 mmol) 1N разтвор на борен трибромид в метиленхлорид. Разбърква се в продължение на 1 h при 0°C. След добавяне на 30 ml безводен метанол сместа се загрява 1 h при 60°C. След охлаждане разтворителят се отстранява под вакуум, остатъкът се абсорбира в смес от 57 ml етилацетат и 3 ml метанол и се алкализирa с 10%-ов разтвор на натриев карбонат. Водната фаза се екстрахира многократно с етилацетат/метанол 9/1 и обединените органични фази се промиват с наситен разтвор на натриев хлорид. След сушене над магнезиев сулфат и отдестилиране под вакуум суровият продукт се пречиства чрез скоростна хроматография върху силикагел (0.04-0.063 nm) с циклохексан/оцетен естер 2/1 като елуент.

Добив: 1.89 g (64.2 % от теор.).

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): делта = 1.46 (m, 4H), 2.23 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.70 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 9.50 (s, 1H).

По същия начин могат да бъдат получени: 25

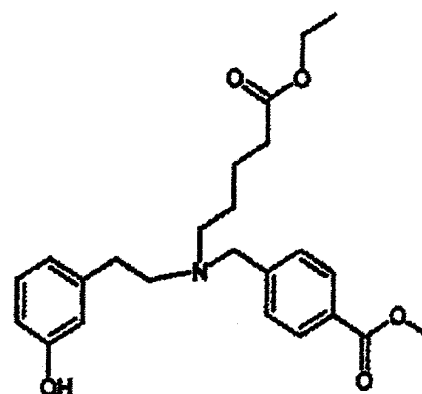
II. Метил 4-{[(5-етокси-5-оксопентил)(2-хидроксифенетил)амино]метил}бензоат



Това съединение може да бъде получено аналогично на пример I като се изхожда от 2-метоксибензиламин вместо 2-метокси-фенетил-амин.

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): делта = 1.15 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.01 (q, 2H), 6.75 (t, 2H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 10.0 (br. s, 1H).

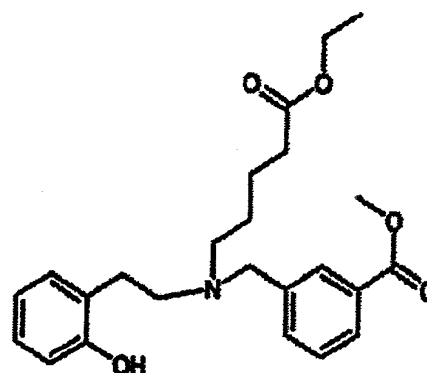
III. Метил 4-{[(5-етокси-5-оксопентил)(3-хидроксифенетил)амино]метил}бензоат



Това съединение може да се получи аналогично на пример I като се изхожда от 3-метоксифенетиламин вместо от 2-метоксифенетиламин.

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): делта = 1.46 (m, 4H), 2.23 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.70 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 9.50 (s, 1H).

IV. Метил 3-{[(5-етокси-5-оксопентил)(2-хидроксифенетил)амино]метил}бензоат

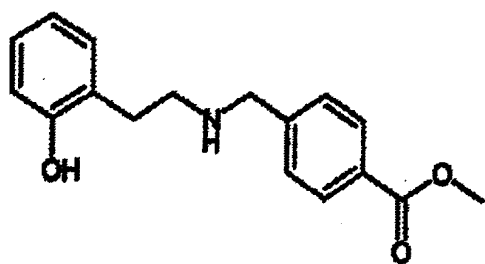


Това съединение може да се получи аналогично на пример I като се изхожда от метилов естер на 3-формилбензоена киселина вместо от метилов естер на 4-формилбензоена киселина.

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): делта = 1.48 (m, 4H), 2.21 (t, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.70 (m, 2H), 7.0-7.7 (d, 8H), 9.50 (s, 1H).

Примери V-VIII. Съединения с формула II:

V.1. Метил 4-{[(2-хидроксифенетил)амино]метил}бензоат

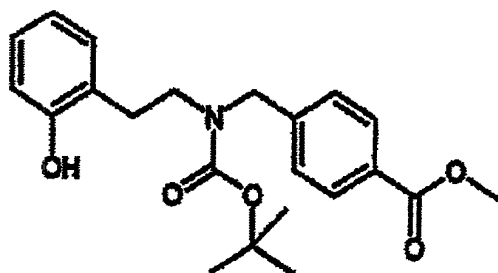


Към 16.03 g (53.561 mmol) метил 4-{{(2-метоксифенетил)амино}метил}бензоат от пример I.1 в 100 ml метиленхлорид се прибавят на капки при температура 0°C 176.8 ml (176.8 mmol) 1N разтвор на борен трибромид. След разбъркване 1 h при 0°C се добавят 150 ml метанол и разтворът се загрява в противоток в продължение на 4 h. Разтворителят се отдестилира при понижено налягане и остатъкът се абсорбира в смес от 190 ml оцетен естер и 10 ml метанол. Алкализира се с 10%-ов разтвор на натриев карбонат и се екстрахира с етилацетат/метанол 9/1. Обединените органични фази се промиват с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над магнезиев сулфат и се пречиства върху силикагел (0.04-0.063 mm) с метиленхлорид/метанол 100/2 като елуент.

Добив: 6.80 g (42.9 % от теор.)

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): делта = 2.73 (s, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.7 (m, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.92 (d, 2H).

V.2. Метил 4-{{(трет-бутоксикарбонил)(2-хидроксифенетил)амино}метил}бензоат



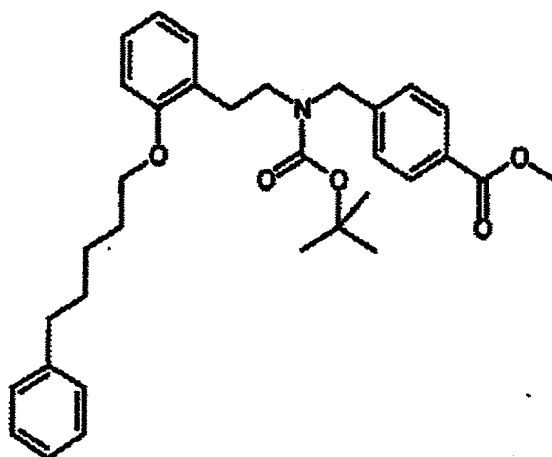
6.80 g (23.82 mmol) метил 4-{{(2-метоксифенетил)амино}метил}бензоат от пример V.1. се поставят в 25 ml метиленхлорид и се прибавя на капки разтвор на 5.46 g (25.02 mmol) трет-естер на пировъглената киселина в 25 ml метиленхлорид при температура 0°C. След 18-часово разбъркване при температура 22°C разтворителят се отдестилира под вакуум.

Добив: 9.56 g (99 % от теор.)

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): делта = 1.32 (s, 9H), 2.70 (t, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.83 (s,

3H), 4.42 (s, 2H), 6.6-6.8 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.92 (d, 2H).

V.3. Метил 4-{{(трет-бутоксикарбонил)(2-((5-(фенилпентил)окси)фенетил)амино)метил}бензоат

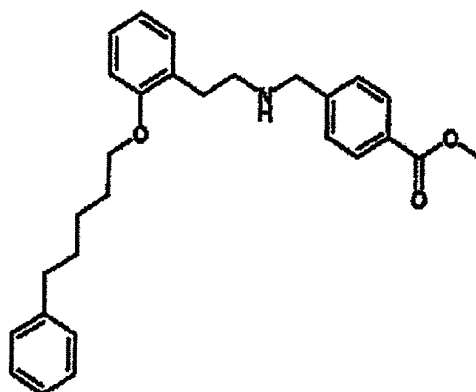


1.78 g (4.63 mmol) метил 4-{{(трет-бутоксикарбонил)(2-хидроксифенетил)амино}метил}бензоат от пример V.2, 1.05 g (4.63 mmol) 5-фенил-1-бромпентан и 0.77 g (5.55 mmol) калциев карбонат в 15 ml ацетонитрил се загряват в продължение на 18 h в противоток. Реакционната смес се подава във вода, екстрахира се с етилацетат, суши се над магнезиев сулфат и разтворителят се отдестилира под вакуум. Получава се твърдо вещество, което взаимодейства по-нататък без пречистване.

Добив: 2.42 g (88.8 % от теор.)

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): делта = 1.32 (s, 9H), 1.55 (m, 4H), 1.65 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 9H), 7.94 (d, 2H).

V. Метил 4-{{(2-((5-фенилпентил)окси)фенетил)амино}метил}бензоат



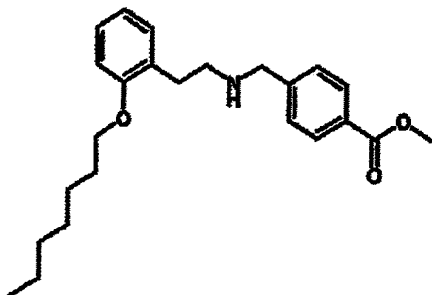
2.42 g (4.54 mmol) метил 4-[[трет-бутоксикарбонил]{2-[(5-фенилпентил)окси]фенетил}амино]метил]бензоат от пример V.3 се поставят в смес от 4 ml трифлуороцетна киселина и 12 ml метиленхлорид и 18 h се разбъркват при температура 22°C. Разтворителят се отдестилира напълно на ротационен изпарител, остатъкът се абсорбира във вода и продуктът се екстрахира многократно с етилацетат. Обединените органични фаза се промиват два пъти с 2N натриева основа, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира под вакуум.

Добив: 8.25 g (77 % от теор.)

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): делта = 1.40 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 2.55 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H).

По същия начин могат да бъдат получени:

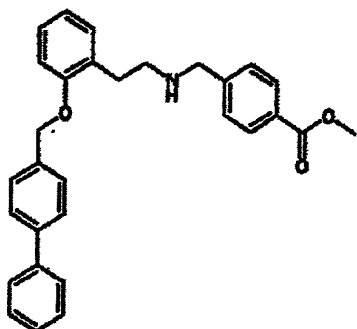
VI. Метил 4-[[{2-(хептилокси)фенетил}амино]метил]бензоат



Това съединение може да бъде получено аналогично на пример V като се изхожда от хептилбромид вместо от 5-фенил-1-бромпентан.

¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): делта = 0.85 (t, 3H), 1.2-1.4 (m, 8H), 1.65 (m, 2H), 2.70 (s, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 6.7-6.9 (m, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H).

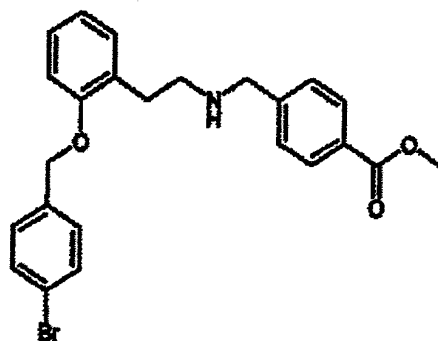
VII. Метил-([{2-([1,1'-бифенил]-4-илметокси)фенетил}амино]метил]бензоат



Тези съединения могат да се получат аналогично на пример V като се изхожда от 4-фенилбензилбромид вместо от 5-фенил-1-бромпентан.

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): делта = 2.75 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.7-7.6 (m, 15 H), 7.85 (d, 2H)

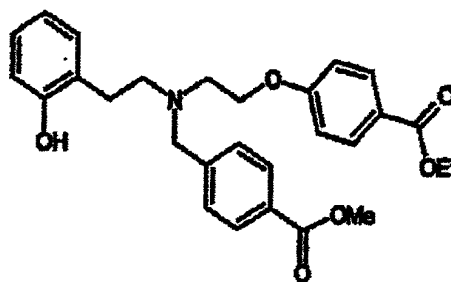
VIII. Метил 4-[[{2-[(4-бромобензил)окси]фенетил}амино]метил]бензоат



Това съединение може да се получи аналогично на пример V като се изхожда от 4-бромбензилбромид вместо от 5-пентил-1-бромпентан.

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): делта = 2.75 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.7-7.6 (m, 10H), 7.85 (d, 2H)

IX. Метил 4-[[{2-[4-(етоксикарбонил)фенокси]етил}{2-хидроксифенетил}амино]-метил]бензоат

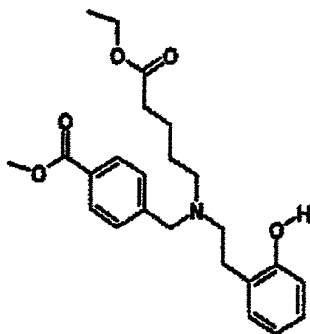


250 mg (0.88 mmol) метил-4-[[{2-хидроксифенетил}амино]метил]бензоат от пример V.1, 311 mg (1.14 mmol) етилов естер на 4-(2-брометокси)бензоена киселина (Eastman Kodak CO, US-279082), и 250 mg (2.37 mmol) натриев карбонат се разтварят в 3 ml ацетонитрил и се загрява в продължение на 18 h в противоток. След охлаждане разтворителят се отдестилира и остатъкът се пречиства върху силикагел (0.04-0.063 nm) с циклохексан/оцетен естер 9/1 като елуент.

Добив: 274 mg (65.5 % от теор.)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.13 (t, 3H), 2.80-3.05 (m, 6H), 3.80-4.35 (m, 9H), 6.70-8.00 (m, 12H), 11.40 (bs, 1H).

X. Метил-4-((5-етокси-5-оксопентил)[2-(2-хидроксипентил)етил]амино}метил)бензоат

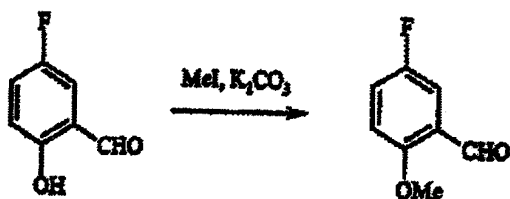


Това съединение може да се получи аналогично на пример IX с тази разлика, че се използва етилов естер на бромовалериановата киселина вместо етилов естер на 4-(2-брометокси)бензоена киселина като алкилиращо средство и взаимодейства с метил-2-бром-4-[[2-(2-хидроксибензил)етил]амино}метил)бензоат, получен от 2-метоксифенетиламин и етилов естер на 3-бром-4-формилбензоена киселина аналогично на пример V.1 [етилов естер на 3-бром-4-формилбензоена киселина и получен от диетилов естер на 2-бромотерефталова киселина чрез редукция с 1 екв литиево-алуминиев хлорид и окисление на получения алкохол с манганов диоксид].

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.20 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 4.40 (q, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 11.70 (bs, 1H).

XII. Метил-4-((5-метокси-5-оксопентил)[2-(5-флуор-2-хидроксибензил)етил]амино}метил)бензоат

XX.1. 5-флуор-2-метоксибензалдехид



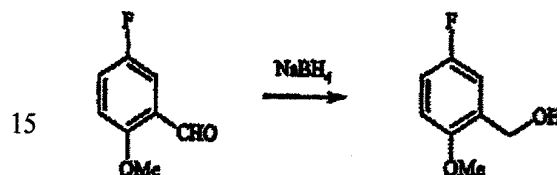
20,0 g (0,143 mol) 5-флуор-2-хидроксибензалдехид се разтварят в 250 ml ацетонитрил. Добавят се 81,04 g (0,57 mol) индометан и суспензията се загрява в продължение на 3 h в

противоток. Суспензията се филтрува и матерната луга се разрежда с етилов естер на оцетната киселина, двукратно се промива с вода, суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и разтворителят се изпарява под вакуум.

Добив: 20,0 g (90,9 % от теор.)

$^1\text{H-NMR}$: (200 MHz, CDCl_3): 3.90 (s, 3H), 6.90 (dd, J = 10 Hz, J = 5 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 10 Hz, J = 4 Hz, 1H), 10.40 (d, J = 4 Hz, 1H).

XII.2. (5-флуор-2-метоксифенил)метанол

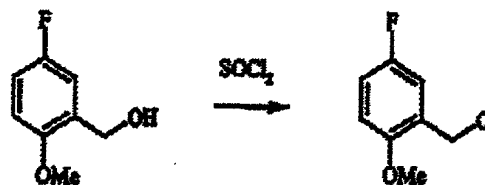


20,0 g (0,13 mol) 5-флуор-2-метоксибензалдехид се разтварят в 205 ml метанол. Под аргон на порции се добавят 2,45 g (54,9 mol) натриев борхидрид. Разтворът се разбърква в продължение на 4 h при стайна температура. Разтворът се концентрира, остатъкът се абсорбира във вода и се разбърква 30 min. Водната фаза се екстрахира с оцетен естер, а органичната фаза се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се изпарява под вакуум.

Добив: 19,0 g (93,8 % от теор.)

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): 3.80 (s, 3H), 4.60 (d, J = 7 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 14 Hz, J = 6 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 6 Hz, J = 4 Hz, 1H).

XII.3. 2-(хлорметил)-4-флуор-1-метоксибензол



19,0 g (0,12 mol) (5-флуор-2-метоксифенил)метанол се разтварят в 105 ml дихлорметан. Добавя се една капка диметилформамид, и накрая бавно се добавят 26,6 ml (0,37 mol) тионилхлорид. Разтворът се разбърква в продължение на 2 h при стайна температура и се изпарява под вакуум. Остатъкът се абсорбира в етилов естер на оцетна киселина, смесва се с вода при охлаждане, накрая се промива с наситен разтвор на натриев бикарбонат и вода, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява под вакуум.

Добив: 18,0 g (84,5 % от теор.)

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): 3.85 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 6.80 (dd, J = 14 Hz, J = 6 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 6 Hz, J = 4 Hz, 1H).

XII.4. (5-флуор-2-метоксифенил)ацетонитрил



18,0 g (0,103 mol) 2-(хлорометил)-4-флуор-1-метоксибензол се разтварят в диметилформамид : вода (5 : 1), и се прибавят 30,3 g (0,62 mol) натриев цианид и на върха на шпатулата калиев йодид. Разтворът се разбърква през нощта при температура 120°C. Накрая разтворът се охлажда до стайна температура, добавя се вода и разтворът се екстрахира с етилов естер на оцетната киселина, суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се изпарява под вакуум. Остатъкът се хроматографира върху силикагел с циклохексан : оцетен естер (7:3) като елуент.

Добив: 14,5 g (85,2 % от теор.)

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.80 (dd, J = 14 Hz, J = 6 Hz, 1H),

7.00 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 6 Hz, J = 4 Hz, 1H).

XII.5. 2-(5-флуор-2-метоксифенил)етиламин

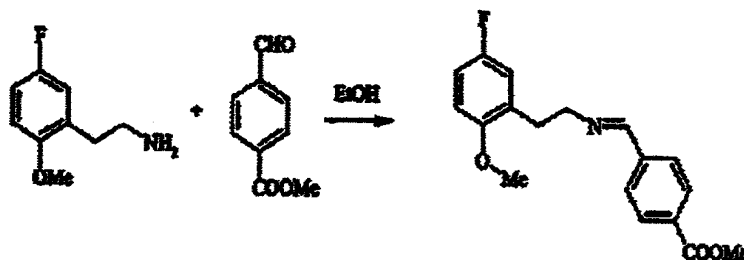


17,6 g (132 mmol) алуминиев трихлорид се разтварят в тетраhydroфуран (THF) под аргон и се охлажда до 0°C. Прибавят се капки 87 ml разтвор на литиево-алуминиев хидрид (1M в THF). Прибавя се бавно на капки разтвор на 14,5 g (87,8 mmol) (5-флуор-2-метоксифенил)-ацетонитрил в 100 ml. Реакционната смес се разбърква в продължение на 2 h при стайна температура. Накрая при 0°C се добавя лед/вода, алкализира се с разтвор на натриев хидроксид, екстрахира се с оцетен естер, суши се и подлага на ротация.

Добив: 10,2 g (68,7 % от теор.)

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): 130 (bs, 2H), 2.70 (t, J = 6Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.70-6.90 (m, 3H).

XII.6. Етилов естер на 4-([2-(5-флуор-2-метоксифенил)етил]имино)метилбензоена киселина

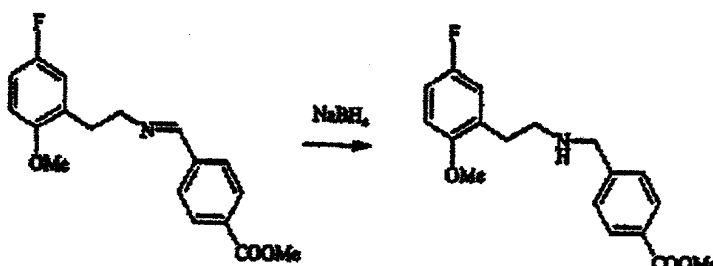


9,00 g (53 mmol) 2-(5-флуор-2-метоксифенил)етиламин и 8,73 g (53 mmol) метилов естер на 4-формилбензоена киселина се разтварят в 450 ml етанол, загрява се в противоток в продължение на 2 h и накрая разтворителят се изпарява под вакуум.

Добив : 17,0 g (100 % от теор.)

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): 3.00 (t, J = 6Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.70-6.90 (m, 3H), 7.75 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.20 (s, 1H).

XII.7. Метилов естер на 4-([2-(5-флуор-2-метоксифенил)етил]амино)метилбензоена киселина



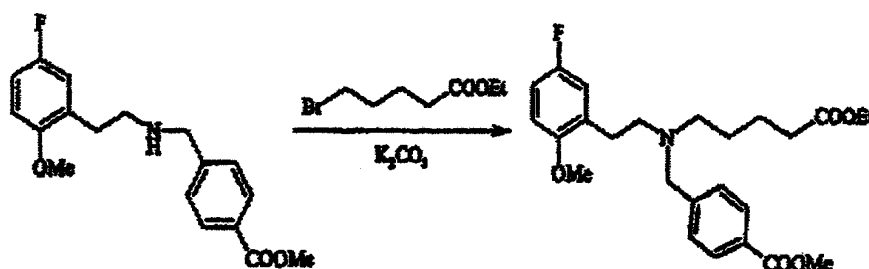
5,30 g (16,8 mmol) метилов естер на 4-([2-(5-флуор-2-метоксифенил)етил]амино}метил)бензоена киселина се разтварят в 48,4 ml метанол и се добавят 1,27 g (33,6 mmol) натриев борхидрид. Разтворът се разбърква в продължение на 2 h при стайна температура, накрая се добавя вода и се екстрахира с оцетен естер. Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум. Остатъкът се абсорбира в оцетен естер и се екстрахира с разредена солна киселина. Органич-

ната фаза се алкализира и екстрахира с оцетен естер, суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум.

Добив: 4,79 g (89,8 % от теор.)

$^1\text{H-NMR}$: (200 MHz, CDCl_3): 3.00 (bs, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.10 (bs, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 10.20 (bs, 1H).

XII.8. Метилов естер на 4-({(5-етокси-5-оксопентил)[2-(5-флуор-2-метоксифенил)етил]амино}метил)бензоена киселина



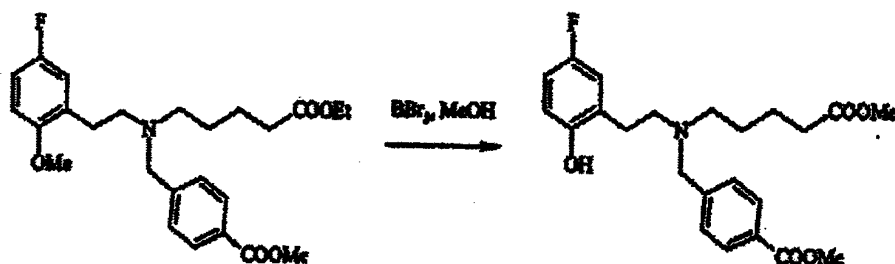
4,70 g (14,8 mmol) метилов естер на 4-({[2-(5-флуор-2-метоксифенил)етил]амино}метил)бензоена киселина се разтварят под аргон в 25 ml ацетонитрил. Добавят се 3,25 g (15,6 mmol) етилов естер на бромвалерианова киселина, 7,24 g (22,2 mmol) цезиев карбонат и на върха на шпатулата калиев йодид и суспензията се загрява през нощта в противоток. Твърдото вещество се филтрува, разтворът се концентрира и остатъкът се хроматографира върху силикагел (циклохек-

сан:оцетен естер (4:1)).

Добив: 3,8 g (57,6 % от теор.)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.20 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.30 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.90 (d, 2H).

XII. Метилов естер на 4-({(5-метокси-5-оксопентил)[2-(5-флуор-2-хидрокси-5-оксопентил)етил]амино}метил)бензоена киселина



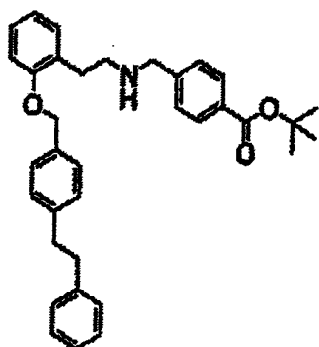
2,6 g (5,84 mmol) метилов естер на 4-({(5-етокси-5-оксопентил)[2-(5-флуор-2-метоксипентил)етил]амино}метил)бензоена киселина се разтварят в 50 ml дихлорметан, охлажда се до 0°C и се добавят на капки 19,3 ml (19,3 mmol) 1N разтвор на борен трибромид в дихлорметан. Разтворът се разбърква 1 h при температура 0°C. Прибавят се бавно на капки 50 ml метанол при температура 0°C и реакционната смес се загрява през нощта в противоток. Сместа се охлажда и разтворителите се изпаряват под вакуум. Остатъкът се абсорбира в оцетен естер и се про-

мива с натриев карбонат, водната фаза се екстрахира трикратно с оцетен естер, а органичните фази се промиват с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира. Остатъкът се хроматографира върху силикагел (циклохексан : оцетен естер (5:1) до оцетен естер : метанол (9:1)).

Добив: 840 mg (34,5 % от теор.)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.60 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.65 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 11.90 (bs, 1H).

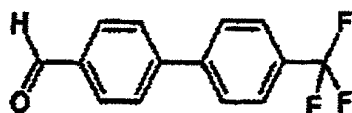
XIII: Трет-бутил-4-({[2-(2-[4-(2-фенилети-
л)бензил]окси)фенил]етил]амино}метил)бензо-
ат



Това съединение се получава аналогично
на пример I.1 от 2-(2-{[4-(2-фенилети-
л)бензил]окси}фенил)етиламин и бутилов естер на 4-
формилбензоена киселина.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 1.50 (s, 9H),
2.60 (m, 4H), 2.80 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 5.00 (s,
2H), 6.80 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.10-7.40 (m,
13H), 7.80 (d, 2H)

XIV. 4'-(трифлуорметил)-1,1'-бифенил-4-
карбалдехид

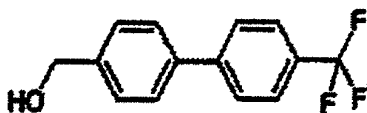


Поставят се заедно 1 g (4.45 mmol) 1-бром-
4-(трифлуорметил)бензол и 0.73 g (4.9 mmol) 4-
формилбензоена киселина в 30 ml диметоксиетан
и се смесват с 15 ml 1M разтвор на натриев
карбонат. След добавяне на 110 mg тетраакс(т-
рифенилфосфин)паладий (II) се загряват в про-
дължение на 18 h при температура на противоток.
Реакционният разтвор се охлажда, добавят се
дихлорметан и вода, сместа се филтрува през
Extrelut и разтворителят се дестилира под вакуум.

Добив: 87 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.70 (m, 6H),
8.00 (d, 2H), 10.00 (s, 1H).

XV. [4'-(трифлуорметил)-1,1'-бифенил-4-
ил]метанол



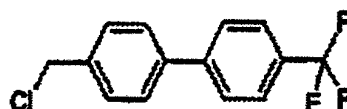
970 mg (3.88 mmol) от алдехид XIV се раз-

тварят в метанол и се добавят 150 mg (3.88 mmol)
натриев хидрид, разбърква се в продължение
на 2 h при стайна температура, концентрира се и
се добавя вода. Разбърква се 30 min и твърдото
вещество се филтрува.

Добив: 90 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.75 (t, 1H),
4.80 (d, 2H), 7.40-7.90 (m, 8H).

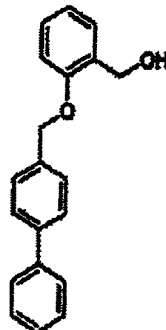
XVI. 4-(хлорметил)-4'-(трифлуорметил)-
1,1'-бифенил



883 mg (3.49 mmol) алкохол XV се раз-
варят в дихлорметан, добавят се 2.5 ml (35 mmol)
POCl₃ и разтворът се разбърква в продължение
на 2 h при стайна температура. Промива се с
вода, суши се и се концентрира.

Добив: 85 %

XVIIa: [2-(1,1'-бифенил-4-илметокси)фе-
нил]метанол



Смес от 2.92 g (23.49 mmol) 2-
хидроксибензилалкохол, 5.00 g (24.67 mmol) 4-
фенилбензилхлорид и 3.41 g (24.67 mmol) ка-
лиев карбонат в 60 ml ацетон се загрява през
нощта в противоток. Образованата утайка се
филтрува. Остатъкът се абсорбира в 1N натрие-
ва основа и се екстрахира с етилацетат. Обеди-
нените органични фази се сушат над натриев
сулфат и разтворителят се отстранява. Продуктът
се пречиства хроматографски (силикагел, цик-
лохексан/етилацетат 10:1).

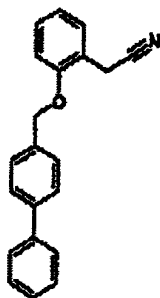
Добив: 4.27 g (62.7 %)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): делта = 2.26
(t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.16
(s, 2H), 6.88-7.02 (m, 2H), 7.18-7.66 (m, 11H).

Аналогично се получават:

пример	структура	добив (%) в (%)	Физически данни: ¹ H-NMR (δ в ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/време за запазване на конфигурацията [min])
VIIb (от 5- бром- фенил- бензол		86.4	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): 5 = 1.43-1.58 (m, 2H), 1.62 -1.77 (m, 2H), 1.77 - 1.93 (m, 2H), 2.28 (bs, 1H), 2.64
			(t, J=7.7 Hz, 2H), 4.00 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.80 - 6.97 (m, 2H), 7.10 - 7.34 (m, 7H).
XVHc (от 4- Циклох ексилбе нзилхло рид)		90.2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): 5 = 1.14-2.59 (m, 12H), 4.71 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.80 -7.39 (m, 8H).
xvIId (от 4- фенилет ил- бензилх лорид)		56.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8 = 2.30 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 2.93 (s, 4H), 4.72 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.91 - 6.99 (m, 2H), 7.14 - 7.35 (m, 11H).

XVIIIa. [2-(1,1'-бифенил-4-илметокси)фенил]ацетонитрил



Към разтвор на 6,49 ml (88,99 mmol) ти-

онилхлорид в 150 ml бензол се добавя на капки разтвор на 15,20 g (52,35 mmol) XVIIIa в 300 ml бензол. Разтворът се загрява в продължение на 2 h. Разтворителят се отстранява и остатъкът се абсорбира в 350 ml диметилформамид (DMF). Добавят се 25,65 g (523,48 mmol) NaCN и се загрява 16 h в противоток. След това сместа се охлажда до стайна температура, смесва се с вода и утайката се изсмуква на нуч-филтър.

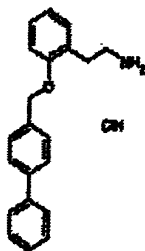
10 Добив: 13,6 g (81,5%)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): делта = 3.74 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.93-7.03 (m, 2H), 7.21-7.67 (m, 11H).

Аналогично се получават:

пример	Структура	Добив в (%)	Физически данни: ^1H -NMR(δ в ppm, извадка) или LC/MS (маса/време за за- пазване на конфигурацията [min])
XVIIIb (от XVIIc)		47.1	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.17-1.95 (m, 10H), 2.43 - 2.60 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.89 - 7.02 (m, 2H), 7.18 - 7.41 (m, 6H).
XVIIIc (от XVII d)		75.0	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.93 (s, 4H), 3.71 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.89 - 7.03 (m, 2H), 7.12 - 7.43 (m, 11H).

XIXa. 2-[2-(1,1'-бифенил-4-илметокси)фенил]етанамин хидрохлорид



Към разтвор на 52,93 ml (52,93 mmol) BH_3 . THF (1M в THF) се прибавя на капки разтвор на 7,90 g (26,39 mmol) XVIIIa в 80 ml THF.

Разтворът се загрява в продължение на 2 h в противоток. След като разтворът се охлади до стайна температура много внимателно се смесва със 150 ml 6 M солна киселина и сместа се разбърква в продължение на 16 h при стайна температура. Образованата утайка се филтрува и се суши под висок вакуум.

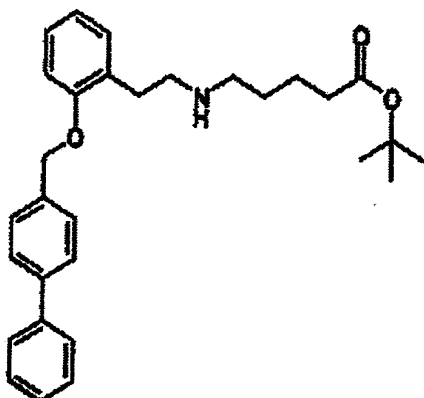
Добив: 6,72 g (74,9%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.89-3.01 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 6.85-7.78 (m, 13H), 7.99 (bs, 3H).

Аналогично се получават:

пример	структура	Добив в (%)	Физически данни: ^1H -NMR (δ в ppm, извадка) или LC/MS (маса/ време за запазване на конфигурацията [min])
XIXb (от XVIIIb)		70.3	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.09 - 1.46 (m, 6H), 1.57 - 1.85 (m, 5H), 2.75 - 2.95 (m, 2H), 2.96 - 3.05 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.77 - 7.44 (m, 8H), 7.77 (bs, 3H).
XIXc (от XVIIIc)		83.1	^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.69 - 3.06 (m, 8H), 5.10 (s, 2H), 6.83 - 7.42 (m, 13H), 7.95 (bs, 3H).

XXa. трет-бутил 5-({2-[2-(1,1'-бифенил-4-илметокси)фенил]-етил}амино)пентаноат



Към разтвор на 3.00 g (8.83 mmol) XVIIIa в 50 ml DMF се добавят 13,40 g (132,40 mmol)

триетиламин и 1,05 (4,41 mmol) трет-бутилов естер на бромовалериановата киселина. Разбърква се 16 h при стайна температура и реакцията се контролира с тънкослойна хроматография. Разтворът се смесва с вода и се екстрахира с етилацетат/циклохексан 1:1. Обединените органични фази се сушат над натриев сулфат и разтворителят се отстранява. Продуктът се пречиства хроматографски (силикагел, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1).

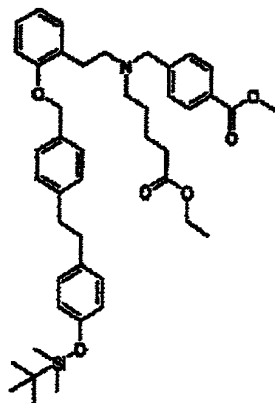
Добив: 0,85 g (41,9%)

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.31-1.54 (m, 4H), 1.36 (s, 9H), 2.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.70-2.91 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 6.82-7.75 (m, 13H).

Аналогично се получават:

пример	структура	добив (%)	Физически данни: ^1H -NMR (δ в ppm, извода) или LC/MS (маса/време за записване на конфигурацията [min])
XXb (от XIXb)		68.5	^1H НМК. (400 MHz, C_6D_6): δ = 1.16-1.95 (т, 21H), 2.19 (1, 10 7.3 Hz, 2H), 2.43 - 2.66 (т, 4H), 2.76 - 3.00 (т, 6H), 5.03 (з, 2H), 6.82 - 7.42 (т, 8H).
XXc (от XIXc)		90.4	ПМ8: 4.04 шп [488 (M+H)].

XXI. Метилов естер на 4-{{2-[2-{{4-[2-(4-{трет-бутил(диметил)силил}окси)фенил]етил}бензил}окси)-фенил]етил}(5-етокси-5-оксопентил)амино]метил}бензоена киселина



166 mg (0,403 mmol) метилов естер на 4-{{(5-етокси-5-оксопентил)[2-(2-хидроксипентил)етил]амино}метил}бензоена киселина и 160 mg (0,443 mmol) t-бутил(4-{{2-[4-(хлорметил)фенил]етил}фенокси)диметилсилан (получен от 4-{{t-бутил(диметил)силил}окси}бензалдехид и [4-(метоксикарбонил)бензил](трифенил)-фосфониев хлорид чрез реакция на Wittig с литиево-алуминиев хидрид и хлориране аналогично на XVI) се разтварят в 6 ml ацетонитрил. Добавят се 263 mg (0,81 mmol) цезиев карбонат и на върха на шпатулата калиев йодид, и сместа се загрява през нощта в противоток. Суспензията се филтрува, концентрира и остатъкът се хроматографира на силикагел циклохексан : оцетен естер = 5:1.

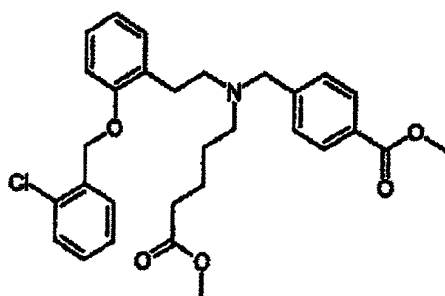
Добив: 27 mg (9,1 % от теор.).

LC/MS: 738 (M+1), Rt = 3.76

Условия: колона:симетрия C18 2,1*150 mm; елуент: ацетонитрил + 0,6 g 30 %-на HCl/1 l H₂O; градиенти: 10 % ацетонитрил до 90 % ацетонитрил; поток: 0,6 ml/min; детектор: UV 210 nm.

Примери за синтез

Пример 1. Метил-4-{{2-[2-{{4-[2-(2-хлоробензил)окси]фенетил}(5-метокси-5-оксопентил)-амино]метил}бензоат (по метод D)



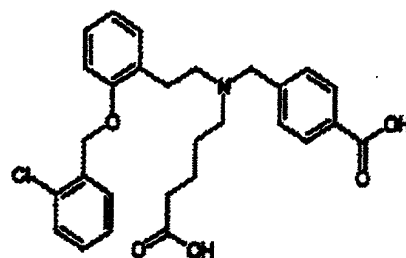
193,2 mg (0,484 mmol) метил 4-{{(2-хидроксифенетил)амино]метил}бензоат от пример I, 77,9 mg (0,484 mmol) 2-хлорбензилхлорид и 80,2 mg (0,590 mmol) калиев карбонат се загряват в 2,0 ml ацетонитрил в продължение на 18 h в противоток. Подготвеният материал се разклаща с вода и се екстрахира с етилацетет. След сушене над магнезиев сулфат и отдестилиране на разтворителя под вакуум суровият продукт се пречиства чрез скоростна хроматография върху силикагел (0.04 - 0.063 nm) с циклохексан/оцетен естер 2/1 като елуент.

Добив: 245,2 mg (83,5 % от теор.).

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): делта =

1.40 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.40 (dd, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 6.9-7.5 (m, 10H), 7.82 (d, 2H).

Пример 2. 4-[[4-(карбоксибутил)2-[(2-хлоробензил)окси]фенетил]амино]метил-бензоена киселина (по метод E)

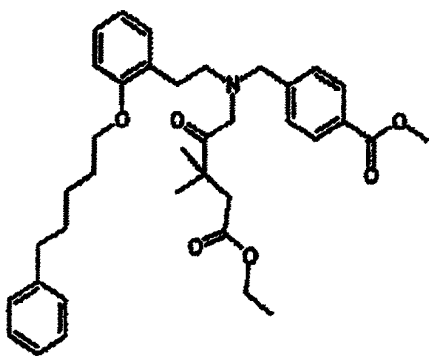


124,8 mg (0,238 mmol) метил-4-{{2-[2-{{4-[2-(2-хлоробензил)окси]фенетил}(5-метокси-5-оксопентил)амино]метил}бензоат от пример 1 се поставят в 0,3 ml метанол и 0,17 ml вода и се смесват с 0,2 ml 40%-ен разтвор на натриев хидроксид. Разбърква се в продължение на 1 h при 60°C, охлажда се и метанолът се отдестилира под вакуум. Органичната фаза се подкиселява до pH 4 с буфер лимонена киселина/натриева основа и образуваната утайка се отделя. Чрез разбъркване в кипящ циклохексан се получава фино кристален продукт.

Добив: 65,70 mg (54,4 % от теор.).

¹H NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): делта = 1.35 (br.m 4H), 1.98 (br.m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.8-7.6 (m, 10H), 7.75 (d, 2H), 13.5 (br.s, 1H).

Пример 3. Метил-4-[[5-етокси-3,3-диметил-2,5-диоксопентил]{2-[(5-фенилпентил)окси]фенетил}амино]метил]бензоат (по метод A)

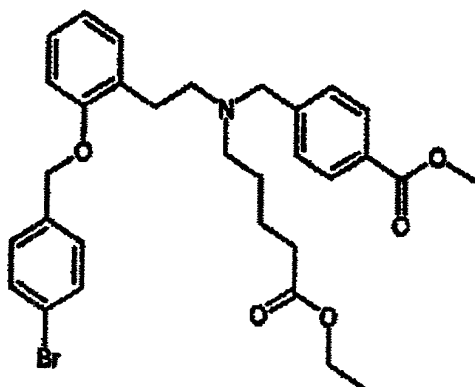


200,0 mg (0,463 mmol) метил 4-[[2-[(5-фенилпентил)окси]фенетил]амино)-метил]бензоат от пример V, 116,4 mg (0,463 mmol) етилов естер на 5-бром-3,3-диметилаевулинова киселина и 58,9 mg (0,56 mmol) натриев карбонат се загряват в 1 ml ацетонитрил в продължение на 18 h при температура 60°C. Разтворителят се отдестилира в ротационен изпарител, остатъкът се поставя във вода и се екстрахира с оцетен естер. Органичната фаза се промива с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира. Суровият продукт се пречиства чрез хроматография върху силикагел (0,04-0,063 mm) с циклохексан/етилацетат 10/1.

Добив: 163,1 mg (58,5 % от теор.).

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): делта = 1.09 (s, 6H), 1.10 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.96 (q, 2H), 6.7-6.9 (m, 2H), 7.0-7.3 (m, 7H), 7.40 (d, 2H), 7.85 (d, 2H).

Пример 4. Метил 4-[[2-[(4-бромобензил)окси]фенетил]{5-етокси-5-оксопентил}амино]метил]бензоат (по пример D)



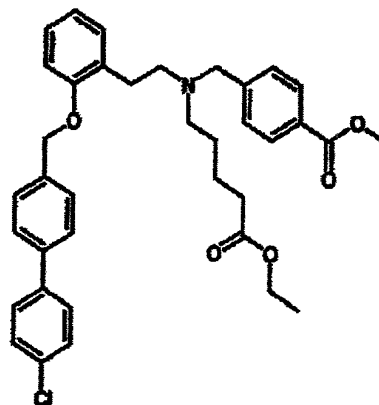
5,00 g (11,0 mmol) метил 4-[[2-[(4-бромобензил)окси]фенетил]амино]метил]бензоат от пример VIII, 2,30 g (11,0 mmol) етилов естер на 5-бромвалерианова киселина и 1,109 g (13,21

mmol) натриев бикарбонат се загряват в 30 ml ацетонитрил в продължение на 18 h в противоток. Реакционната смес се смесва с вода и се екстрахира с метиленхлорид. Органичната фаза се промива с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над магнезиев сулфат и разтворителят се отдестилира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силикагел с метиленхлорид/метанол 100/1 като елуент.

Добив: 5,69 g (88,1 % от теор.).

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): делта = 1.1 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 2.15 (t, 3H), 2.4 (t, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.0 (q, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.85 (t, 2H), 7.0-7.2 (m, 8H), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d, 2H).

Пример 5. Метил 4-[[2-[(4'-хлоро[1,1'-бифенил]-4-ил)метокси]фенетил]{5-етокси-5-оксопентил}амино]метил]бензоат (по метод F)

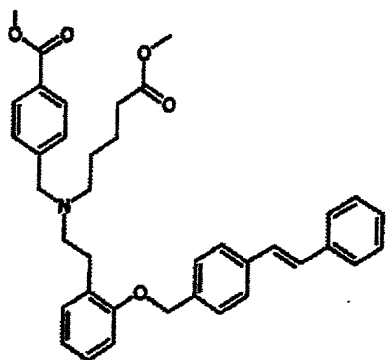


300,0 mg (0,51 mmol) метил 4-[[2-[(4-бромобензил)окси]фенетил]{5-етокси-5-оксопентил}амино]метил]бензоат от пример 4 се поставят в 3 ml диметоксигетан и се смесват последователно със 101,7 mg (0,62 mmol) 4-хлорфенилборонова киселина и 0,57 ml 2 M разтвор на натриев карбонат. След добавяне на 10,0 mg дихлорбис(трифенилфосфино)паладий(II) се загрява в продължение на 18 h при температура в противоток. Реакционният разтвор се охлажда, смесва се с 20 ml етилацетат и последователно се промива с 5%-ов разтвор на натриев хидрогенфосфат, вода и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат и разтворителят се отдестилира под вакуум. Суровият продукт се хроматографира върху силикагел с циклохексан/етилацетат 10:1 като елуент.

Добив: 240,5 mg (74,3 % от теор.).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d^6 -DMSO): δ = 1.10 (t, 3H), 1.43 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.97 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.13 (dd, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.5-7.7 (m, 8H), 7.83 (d, 2H).

Пример 6. Метил-4-((5-метокси-5-оксопентил)[2-((4-[(E)-2-фенилетенил]бензил)-окси)амино}метил)бензоат (по метод D)

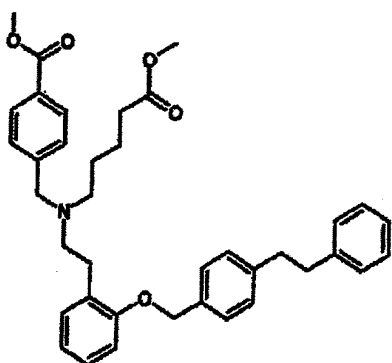


1,0 g (2,50 mmol) метил-4-[[2-(2-хидроксифенетил)-(5-метокси-5-оксопентил)-амино]метил]бензоат от пример I, 0,687 g (3,00 mmol) 4-(хлорметил)стилбен и 0,520 g (3,75 mmol) калциев карбонат се загряват в 10,0 ml ацетонитрил в продължение на 18 h в противоток. Разтворът се филтрува и разтворителят се отдестилира под вакуум. Суровият продукт се пречиства чрез хроматография върху силикагел с циклохексан/етилацетат 4/1.

Добив: 1,32 g (79,9 % от теор.).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO): δ = 1.4-1.6 (m, 4H), 2.17 (t, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.7-7.4 (m, 11H), 7.55 (t, 4H), 7.85 (d, 2H).

Пример 7. Метил 4-(((5-метокси-5-оксопентил){2-[(4-фенетилбензил)окси]-фенетил}амино)метил)бензоат (по метод G)

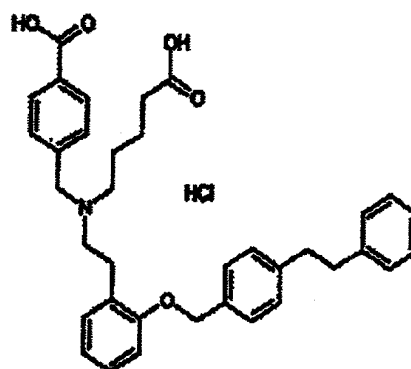


781,8 mg (1,34 mmol) метил-4-((5-метокси-5-оксопентил)[2-((4-(E)-2-фенил-етенил]бензил)окси]фенетил]амино\метил)бензоат от пример 6 и 80,0 mg 10 % паладий върху активен въглен се хидрират в 10 ml етилацетат при атмосферно налягане. След 1 h изчисленото количество водород е вече абсорбирано. Разтворът се филтрува и разтворителят се отдестилира при понижено налягане. Суровият продукт се пречиства чрез хроматография върху силикагел с циклохексан/етилацетат = 10:1 като елуент.

Добив: 309 mg (38,9 % от теор.).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO): δ = 1,42 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,57 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.85 (s, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.8-7.4 (m, 15H), 7.85 (d, 2H).

Пример 8. 4-[[((4-карбоксибутил){2-[(4-фенетилбензил)окси]фенетил}амино)-метил]бензоена киселина хидрохлорид (по пример E)



262,60 mg (0,442 mmol) метил 4-[[((5-метокси-5-оксопентил){2-[(4-фенетилбензил)окси]фенетил}амино)метил]бензоат от пример 7 се поставят в 2 ml диоксан, смесват се с 0,2 ml 45%-на NaOH и се загряват в продължение на 18 h при температура 60°C. Диоксанът се отдестилира при понижено налягане, остатъкът се абсорбира във вода и се подкиселява до pH 4 с 2N HCl. Отделената утайка се филтрува и суши. 50 mg от продукта се разтварят в 2 ml метиленхлорид и 1 ml метанол, смесва се с 1 ml 4N разтвор на HCl в диоксан и се разбърква 1 h при стайна температура. Разтворителят се отдестилира при понижено налягане и остатъкът се разбърква с етер/петролев етер.

Добив: 34,0 mg (56,2 % от теор.) бели кристали

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -Метанол): δ = 1.52 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.90

(m, 4H), 3.15 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 4.38 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.8-7.3 (m, 13H), 7.55 (d, 2H), 8.05 (d, 2H).

Пример 8а. 4-[[[(4-карбоксибутил)-{2-[(4-фенетилбензил)окси]фенетил}амино)-метил]бен-

зоена киселина

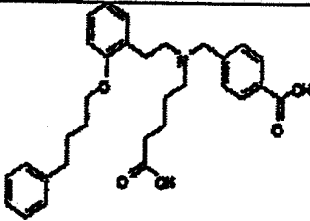
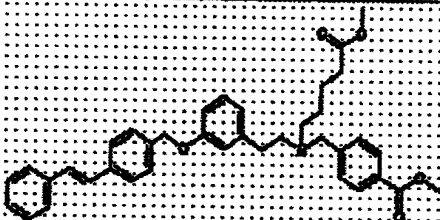
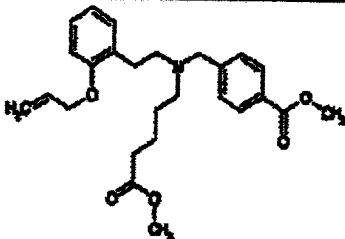
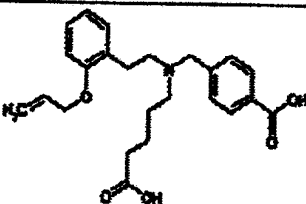
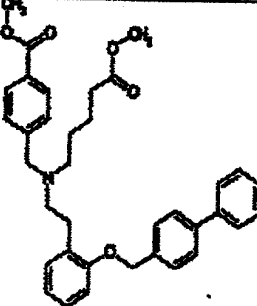
Свободната карбоксилна киселина се по-

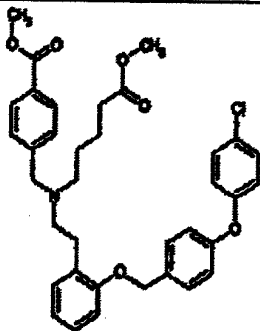
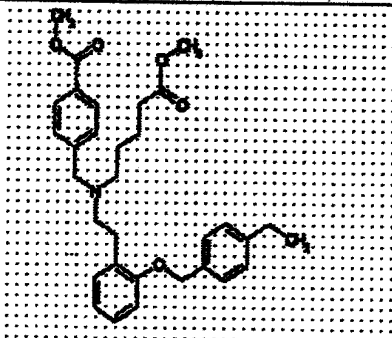
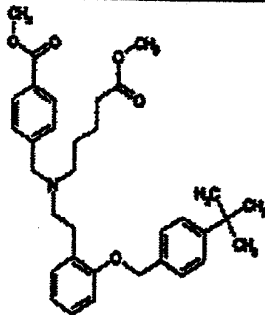
лучава по същия начин, обаче без провеждане на последния етап на взаимодействие с HCl:

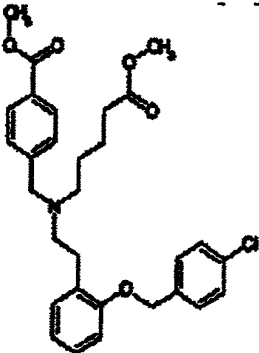
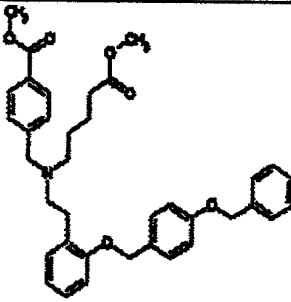
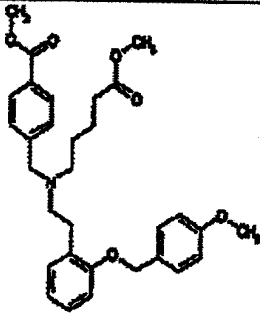
¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): делта = 1.45 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.30-3.60 (m), 5.08 (s, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.00-7.50 (m, 13H), 12.5 (bs).

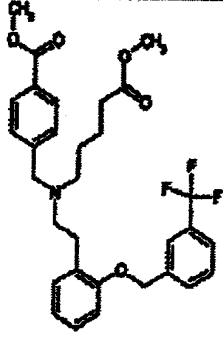
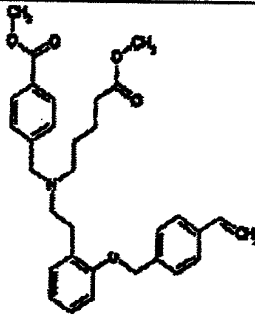
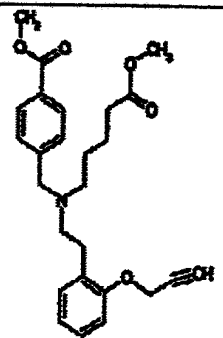
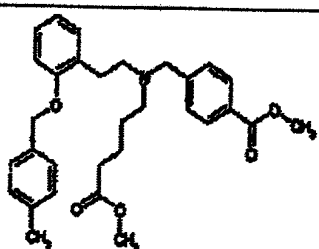
По аналогичен начин се получават следните съединения:

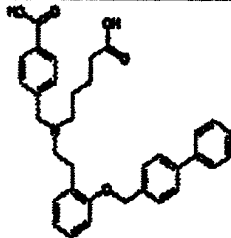
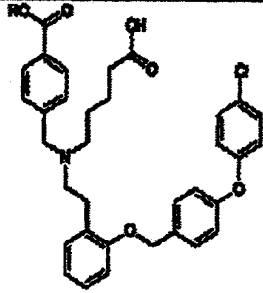
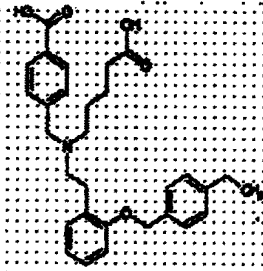
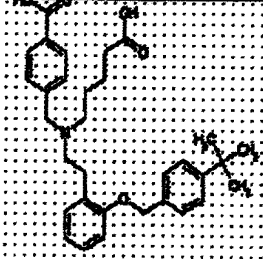
Пример	Структура	Физически данни: ¹ H-NMR(δ вppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
9 (от I и 5-фенилпентил 1-бромид по метод D)		2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 3.82(s)
10 (от I и 4-фенилбутил-1-бромид по метод D)		2.41(dd), 2.59(m), 2.73(m), 3.54(s), 3.63(s), 3.84(s), 3.83(s)
11 (от 9 по метод E)		2.45(dd), 2.55(m), 2.68(m), 3.62(s), 3.85(t), 12.3(br.s)

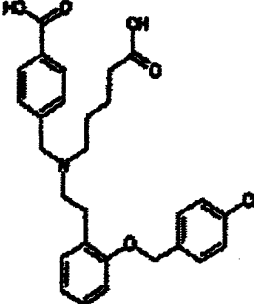
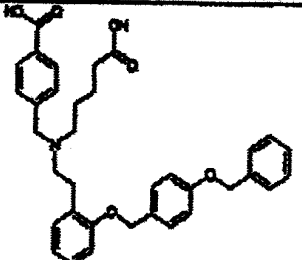
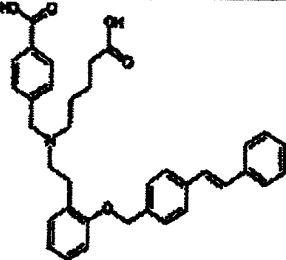
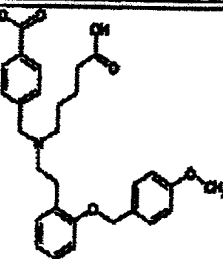
Пример	Структура	Физически данни: ¹ NMR(δ в ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
12 (от 10 по метод E)		2.43(dd), 2.57(m), 2.66(m), 3.64(s), 3.87(t), 12.3(br.s)
13 (от III и 4- (хлорметил)- стилбен по метод D)		592 (M+I), Rt=4.23
14 (от I и алулбромид по метод D)		2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 3.89(d)
15 (от 14 по метод E)		2.44(dd), 2.56(m), 2.65(m), 3.65(s), 3.87(d), 12.3(br.s)
16 (от I и 4- (хлорметил)- бифенил по метод D)		2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 5.08(s)

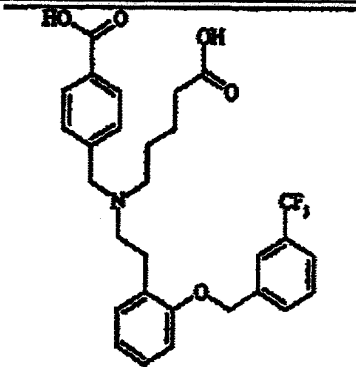
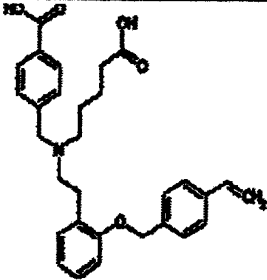
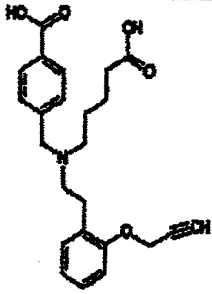
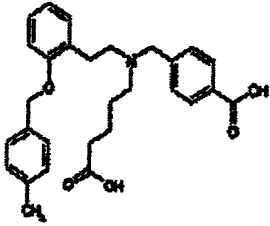
пример	структура	Физически данни: ¹ NMR(δ в ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/време за запазване на конфигурацията[min]) ²⁾
17 (от I и 4- (4'-хлор)- фенокси- бензибхлорид по метод D)		2.42(dd), 2.59(m), 2.73(m), 3.54(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)
18 (от I и 4- етилбензил- хлорид по метод D)		2.41(dd), 2.55(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.08(s)
19 (от I и 4- бутилбензил- хлорид по метод D)		2.39(dd), 2.59(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)

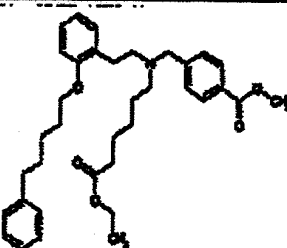
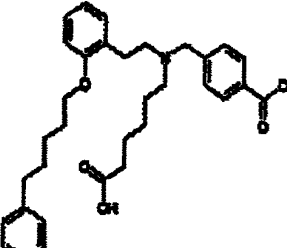
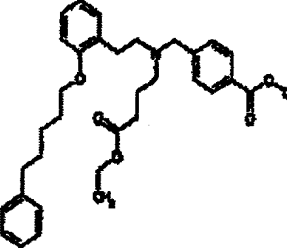
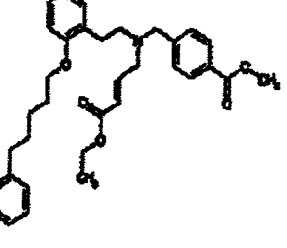
пример	структура	Физически данни: 'H-NMR (δ в ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
20 (от I u 4- хлорбензил- хлорид по метод D)		2.40(dd), 2.55(m), 2.74(m), 3.52(s), 3.55(s), 3.75(s), 5.05(s)
21 (от I u 4- фенилметил- оксибензил- хлорид по метод D)		2.44(dd), 2.58(m), 2.69(m), 3.55(s), 3.64(s), 3.83(s), 5.06(s)
22 (от I u 4- метокси- бензилхлорид по метод D)		2.39(dd), 2.59(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)

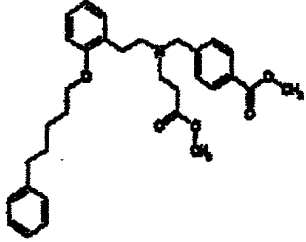
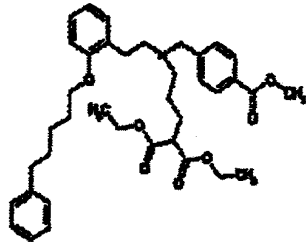
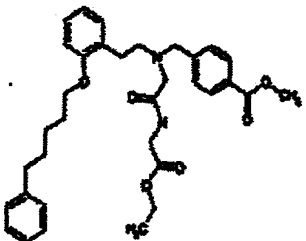
пример	структура	Физически данни: $^1\text{H-NMR}$ (δ в ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/време за запазване на конфигурацията [mm]) ²⁾
23 (от I и 3- трифлуор- метилбенз- ил-хлорид по метод D)		2.42(dd), 2.59(m), 2.73(m), 3.54(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10 (s)
24 (от I и 4- алилбензил -хлорид по метод D)		2.41(dd), 2.55(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.08(s)
25 (от I и 3- бром-1- пропин по метод D)		2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 3.91(d)
26 (от I и 4- метилбензил- хлорид по метод D)		2.40(dd), 2.57(m). 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 5.08(s)

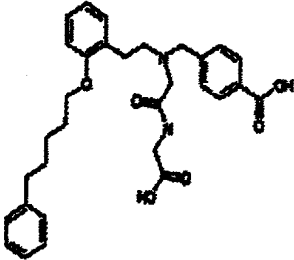
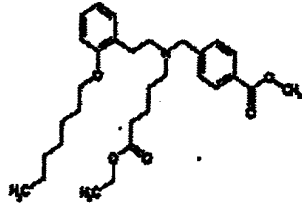
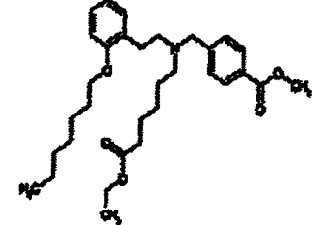
пример	структура	Физически данни: ^1H -NMR(δ вррп, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
27 (от 16 по метод E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)
28 (от 17 по метод E)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)
29 (от 18 по метод E)		2.40(dd), 2.62(m), 2.72(m), 3.63(s), 5.05(s), 12.3(br.s)
30 (от 19 по метод E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)

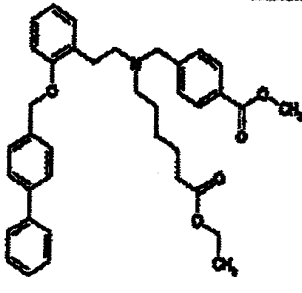
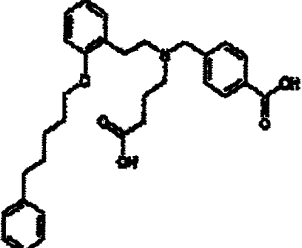
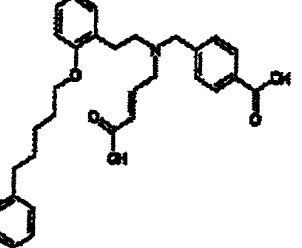
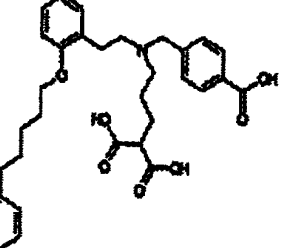
пример	структура	Физически данни: ^1H -NMR(δ в ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
31 (от 20 по метод E)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)
32 (от 21 по метод E)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)
33 (от 6 по метод E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)
34 (от 22 по метод E)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)

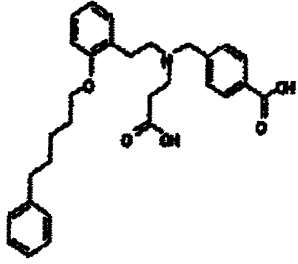
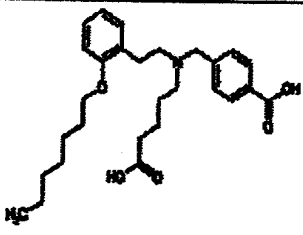
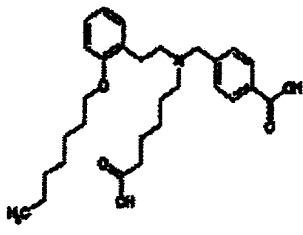
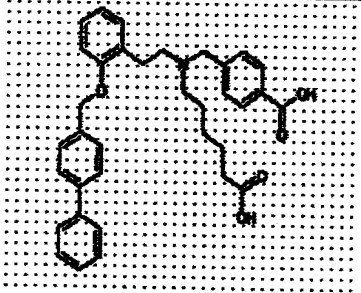
пример	структура	Физически данни: ^1H -NMR(δ в ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS(маса/време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
35 (от 23 по метод E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s)
36 (от 24 по метод E)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)
37 (от 25 по метод E)		2.44(dd), 2.56(m), 2.65(m), 3.65(s), 3.90(d), 12.3(br.s)
38 (от 26 по метод E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)

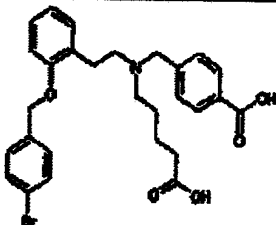
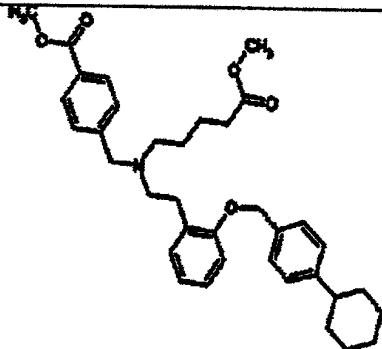
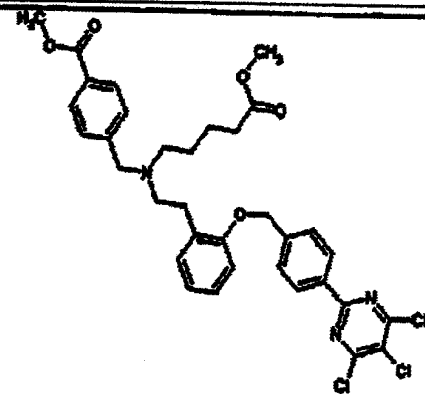
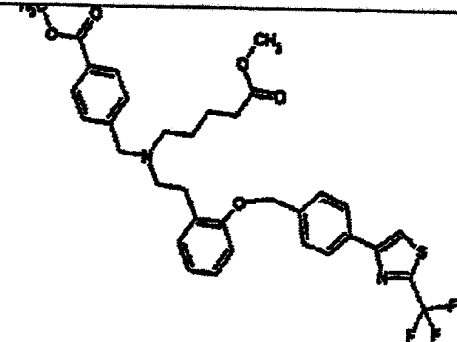
пример	структура	Физически данни: $^1\text{H-NMR}$ (δ в ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/ време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
39 (от V и 6-етиллов естер на бромхексанова киселина по метод A)		1.00-1.20 (m), 1.30-1.60 (m), 2.20 (t), 2.30-2.70 (m), 3.60 (s), 3.80 (m), 4.00 (q), 6.80 (m), 7.00-7.30
40 (от 39 по метод E)		1.22 (m), 1.40 (m), 1.60 (m), 2.15 (t), 2.40-2.60 (m), 2.70 (m), 3.65 (s), 3.86 (t), 6.75-6.9 (m), 7.0-
41 (от V и етилестер на 4-бром-бутановата киселина по метод A)		546 (M+I), Rt=4.01
42 (от V и етилестер на 4-бром-2-бутенова киселина по метод A)		544 (M+I), Rt=4.12

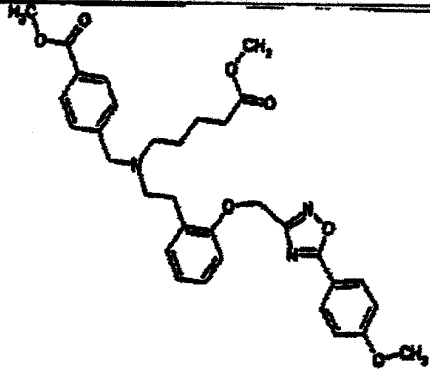
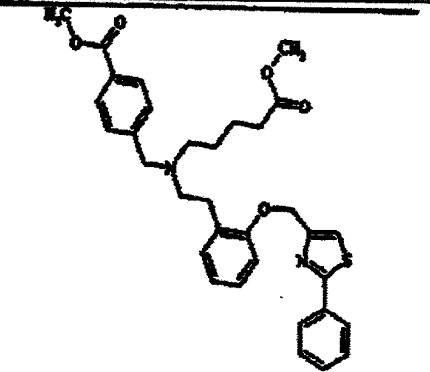
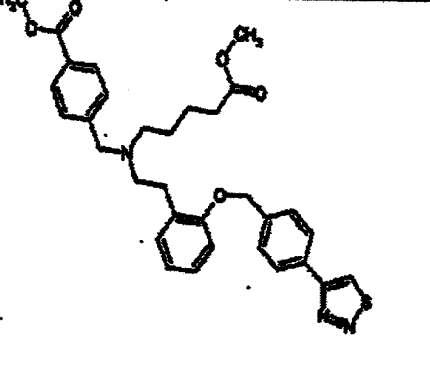
пример	структура	Физически данни: 1H NMR(δ вррт, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/време за запазване на конфигурацията) [min] ²⁾
43 (от V и 3-метилестер на бромпропанова киселина по метод A)		518(M+1), Rt=4.27
44 (от V и диетилестер на 2-(3-бромпропил)малонова киселина по метод A)		518(M+1), Rt=4.25
45 (от V и N-етоксикарбонилметил-2-хлорацетамид по метод A)		575(M+1), Rt=4.34

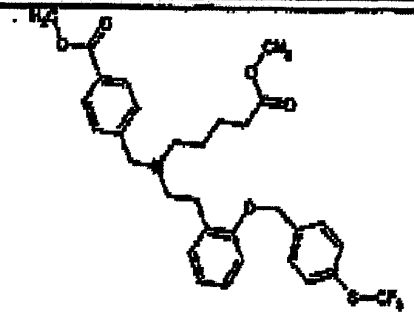
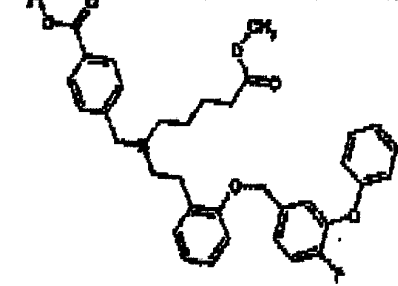
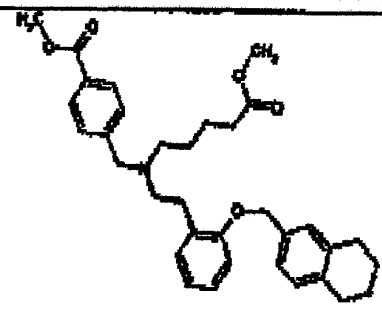
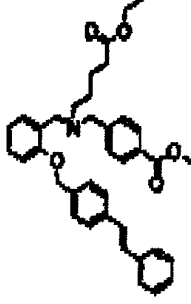
пример	структура	Физически данни : ^1H -NMR(δ в ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/ време за запазване за конфигурацията [min]) ²⁾
46 (от 45 по метод E)		1.35 (m), 1.60 (m), 2.45 (s), 2.60 (m), 2.75 (m), 3.15 (s), 3.75 (s), 3.85 (t), 6.7-6.9 (m), 7.0-7.1 (m), 7.3 (d), 7.45 (d), 7.85 (d)
47 (от VI и етилестер на 5-бромпентано в киселина по метод A)		1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4 (m), 2.55 (m), 2.60 (m), 3.65 (s), 3.85 (s), 4.05 (q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2 (m), 7.4 (d), 7.9 (d)
48 (от VI и етилестер на 6-бромхексанов а киселина по метод A)		1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4 (m), 2.55 (m), 2.60 (m), 3.65 (s), 3.85 (s), 4.05 (q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2 (m), 7.4 (d), 7.9 (d)

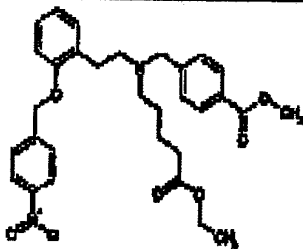
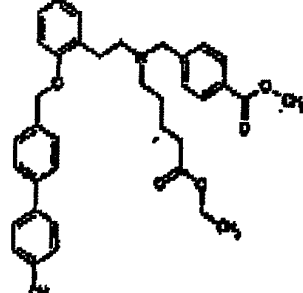
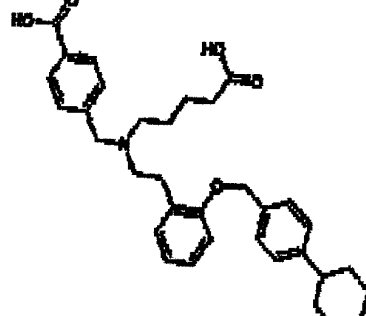
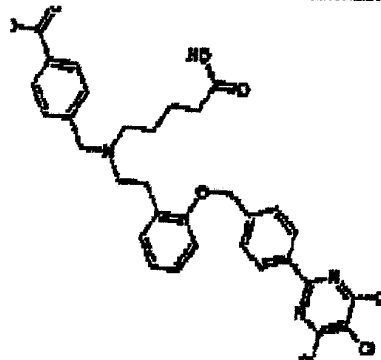
пример	структура	Физически данни: ¹ H-NMR(δв ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
49 (от VII и етилестер на 6-бромхексанова киселина по метод А)		1.1 (m), 1.4 (m), 2.15 (t), 2.4 (t), 2.6 (m), 2.8 (m), 3.63 (s), 3.80 (s), 4.0(q), 5.10(s), 6.85(t), 7.0-7.2 (m), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d)
50 (от 41 по метод Е)		504(M+), Rt=3.30
51 (от 42 по метод Е)		502 (M+), Rt=3.34
52 (от 44 по метод Е)		562(M+), Rt=3.31

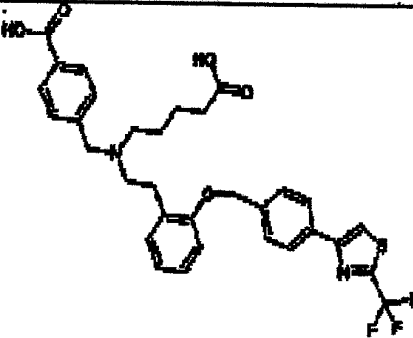
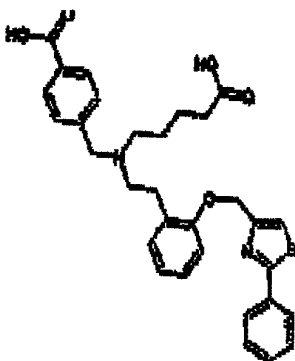
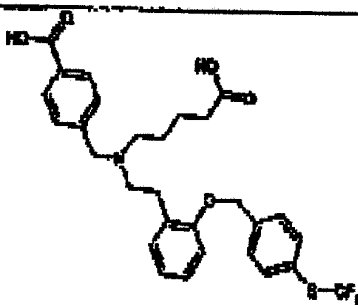
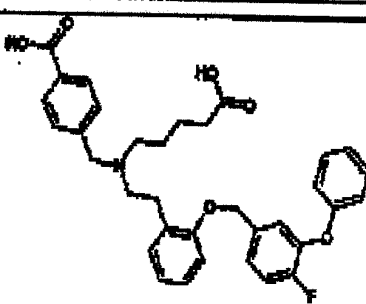
пример	структура	Физически данни: ^1H -NMR(δ в ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/ време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
53 (от 43 по метод E)		490(M+I), Rt=3.34
54 (от 47 по метод E)		1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4 (m), 2.55 (m), 2.60 (m), 3.65 (s), 3.85 (s), 4.05 (q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2 (m), 7.4 (d), 7.9 (d), 12.5 (br. S)
55 (от 48 по метод E)		1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4 (m), 2.55 (m), 2.60 (m), 3.65 (s), 3.85 (s), 4.05 (q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2 (m), 7.4 (d), 7.9 (d), 12.5 (br. S)
56 (от 49 по метод E)		1.2 (m), 1.4 (m), 1.7 (m), 2.1 (t), 3.0-3.3 (m), 4.4 (s), 5.15 (s), 7.0-7.8 (m), 8.0 (d), 12.5 (br. s)

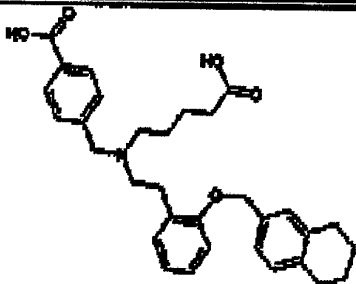
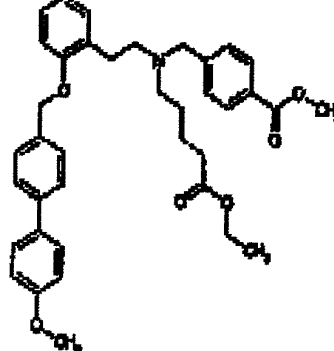
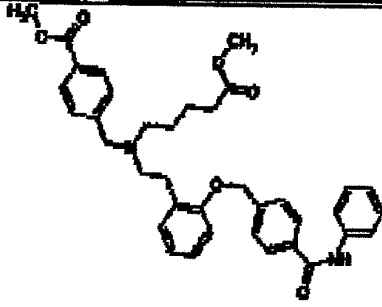
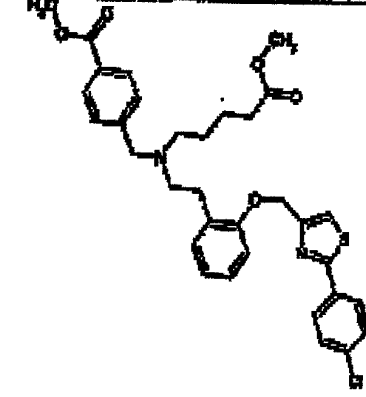
пример	Структура	Физически данни: $^1\text{H-NMR}$ (δ в ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
57 (от 4 по метод E)		1.4 (m), 2.1 (m), 2.3-2.7 (m), 3.65 (m), 5.05 (s), 7.0-7.8 (m), 12.4 (br. s)
58 (от I и 4-циклохексилбензибхлорид по метод D)		572 (M+1), Rt=3.43
59 (от I и 4-(4,5,6-трихлорпиридин-2-ил)бензилхлорид по метод D)		670 (M+1), Rt=3.39
60 (от I и 4-(2-трифлуорметил-тиазол-4-ил)-бензилхлорид по метод D)		641 (M+1), Rt=3.79

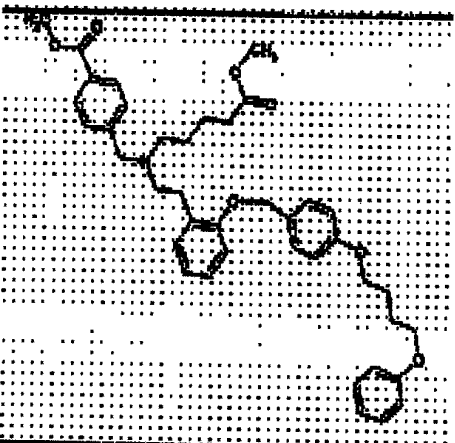
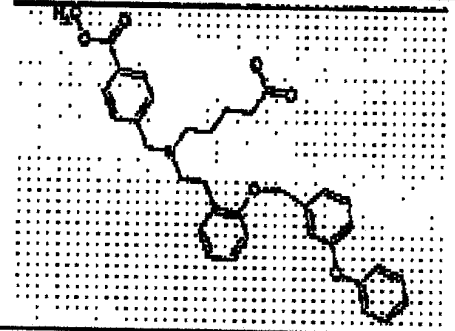
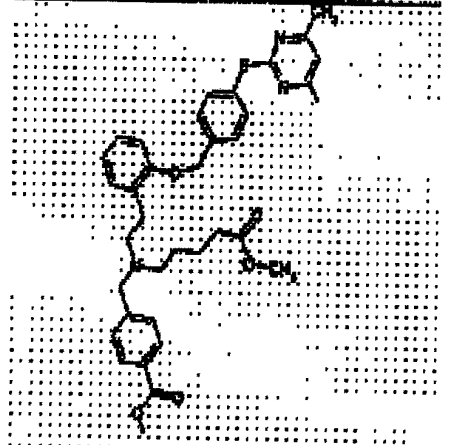
пример	Структура	Физически данни: ^1H -NMR(δ в ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
61 (от I и 5-(4-метоксифенил)-3-хлорметил-1,2,4-оксадиазол по метод D)		588(M-fl), Rt=3.45
62 (от I и 2-фенил-4-хлорметилтиазол по метод D)		573(M+I), Rt=3.51
63 (от I и 4-1,2,3-тиадиазол-4-ил-бензилхлорид по метод D)		574(M+I), Rt=3.40

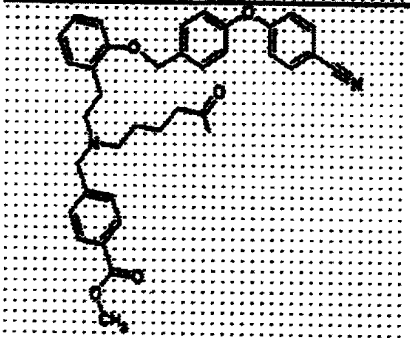
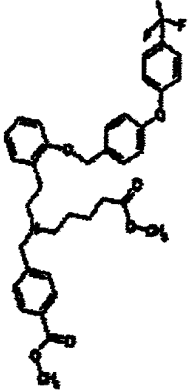
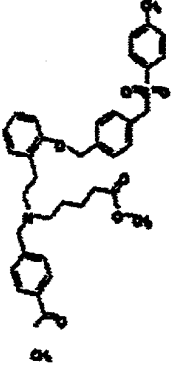
пример	структура	Физические данные: $^1\text{H-NMR}$ (8 в 100%, CDCl_3) ²⁾ или $^{13}\text{C-NMR}$ (масс./время на анализе на конфигурацию) [min] ²⁾
64 (от I и 4-трифлуорметил-исокантил-бензилхлорид по метод D)		590(M+1), $R_t=3.74$
65 (от I и 4-флуор-3-феноксипензилхлорид по метод D)		600(M+1), $R_t=3.72$
66 (от I и 2-хлорметил-5,6,7,8-тетрагидропафталин по метод D)		544(M+1), $R_t=3.74$
67 (от II и (4-хлорметил)-стилбен по метод D)		592 (M+1), $R_t=3.70$

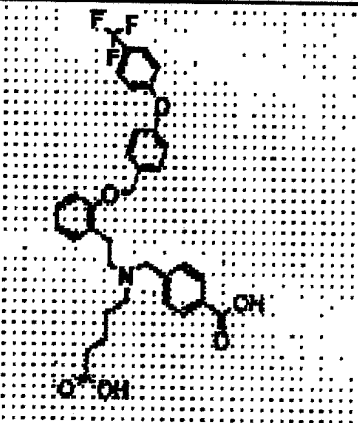
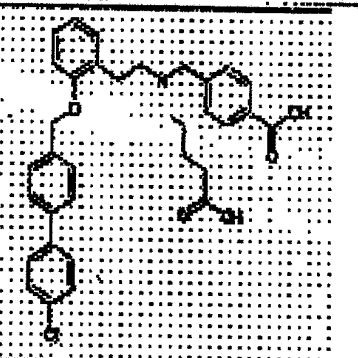
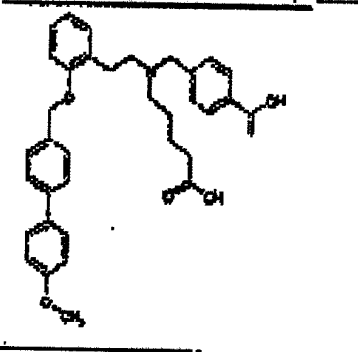
пример	структура	Физические данные: $^1\text{H-NMR}$ (δ в ppm, мезитро) и/или $^{13}\text{C-NMR}$ (типичное время записи спектра по конфигурации) [min] ²⁾
68 (от 4 и 4-нитробензилхлорид по метод D)		1.1 (m), 1.4 (m), 2.15 (t), 2.4 (t), 2.6 (m), 2.8 (m), 3.63 (s), 3.80 (s), 4.0 (t), 5.10 (s), 6.85 (tX 7.0-7.2 (m), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d)
69 (от 4 и 4-метилфенилбронна киселина по метод F)		594(M+), Rt=3.39
70 (от 58 по метод E)		544(M+), Rt 3.62
71 (от 59 по метод F)		643(M+), Rt 3.30

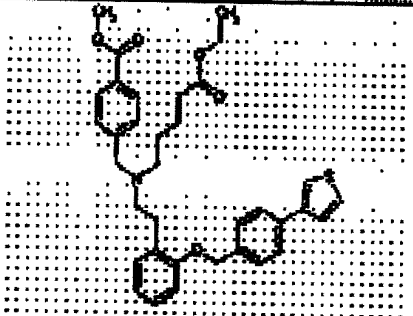
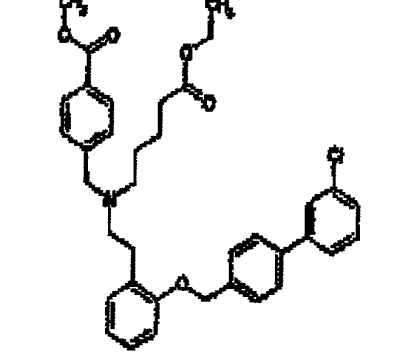
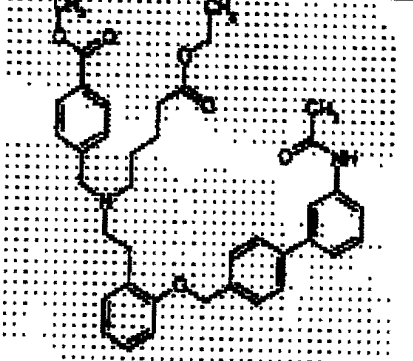
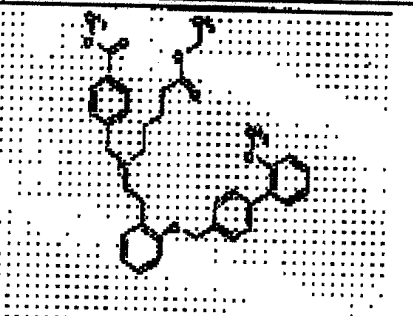
пример	структура	Физически данни: ¹ H-NMR(δ в ppm, извадки) ¹⁾ или LC/MS(маса/вре- ме за запазване на конфигу- рацията [min]) ²⁾
72 (от 60 по метод E)		612 (M+), Rt=3.47
73 (от 62 по метод E)		545(M+), Rt=3.18
74 (от 64 по метод E)		562 (M+), Rt=3.39
75 (от 65 по метод E)		572 (M+), Rt=3.40

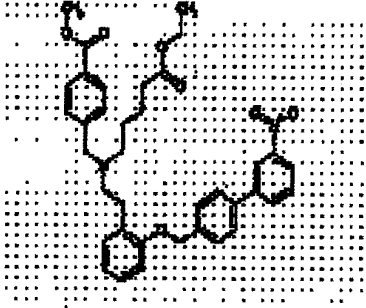
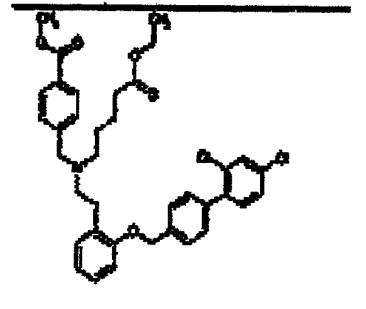
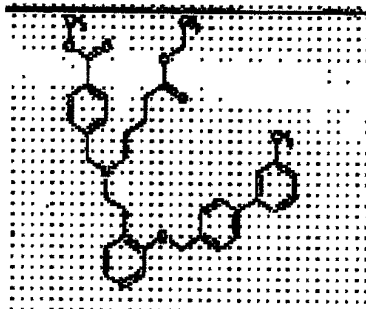
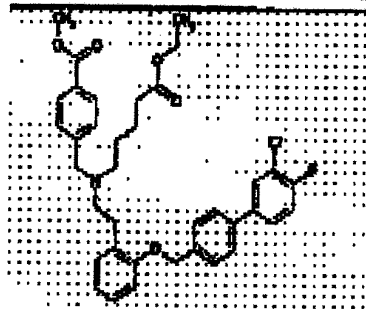
пример	Структура	Физические данные: $^1\text{H-NMR}$ (в ppm, CDCl_3) ¹⁾ или LC/MS (массовое число и молярная масса по конфигурации $[\text{m/z}]$) ²⁾
76 (от 66 по метод Г)		516(M+1), R_t 3.38
77 (от 4 и 4-метоксифенилбороната кислоты по метод F)		610(M+1), R_t 3.41
78 (от I и 4-фенилпиперидин-4-карбонилсоединения по метод Г)		609(M+1), R_t 3.39
79 (от I и 2-(4-хлорфенил)-4-хлорметилтиазол по метод D)		608(M+1), R_t 3.43

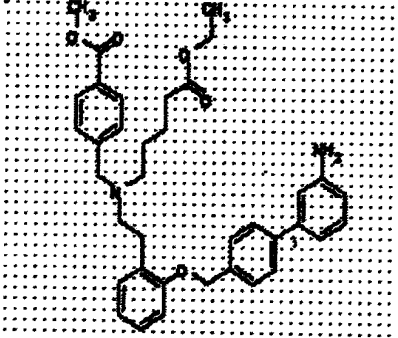
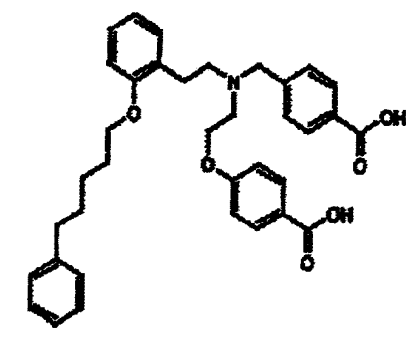
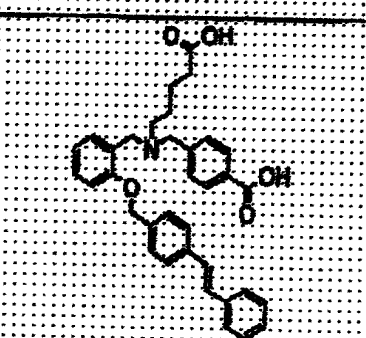
пример	структура	Физически данни: ^1H -NMR (δ ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
80 (от I и 4-феноксипентил-оксипентилхлорид по метод D)		654 (M+), R _t = 3.45
81 (от I и 3-фенокси-бензилхлорид по метод D)		582 (M+), R _t = 3.34
82 (от I и 4-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-меркапто-бензилхлорид по метод D)		628 (M+), R _t = 3.19

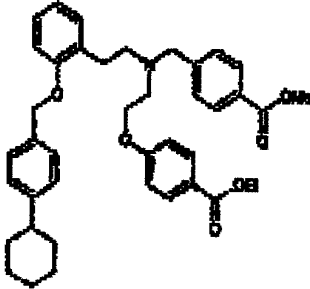
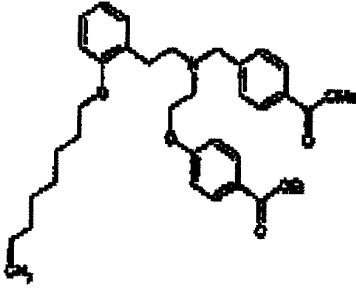
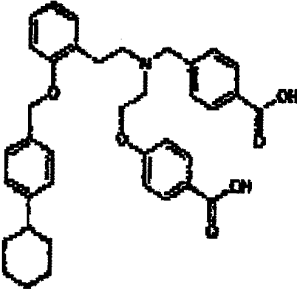
пример	структура	Физически данни: ^1H -NMR (δ вррп, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/ време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
83 (от I и 4- (4- цианофенокс и)бензил- хлорид по метод D)		607(M+I), $R_t=3.22$
84 (от I и 4- (4- трефлуормет ил- феноксибенз илхлорид по метод D)		650 (M+I), $R_t= 4.01$
85 (от I и 4- (4- толилсулфон ил- метилбензил бромид по метод D)		658 (M+I), $R_t= 3.85$

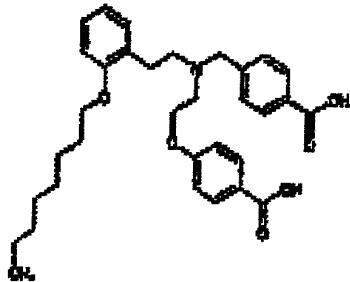
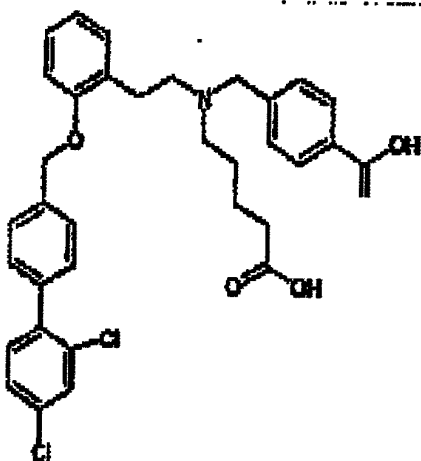
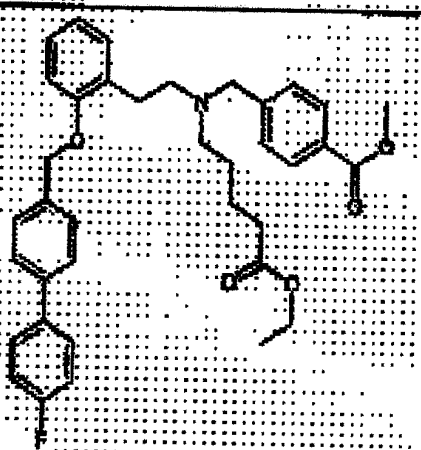
пример	структура	Физически данни: ^1H -NMR(δ в ppm, извадка) ¹ или LC/MS (маса/врсме за запазване на конфигурацията [min]) ²
86 (от 84 по метод E)		622 (M+), Rt= 3.62
87 (от 5 по метод E)		1.2 (m), 1.4 (m), 1.7 (m), 2.1 (t), 3.0-3.3 (m), 4.4 (s), 5.15 (s), 7.0-7.8 (m), 8.0 (d), 12.5 (br. s)
88 (от 77 по метод E)		1.2 (m), 1.4 (m), 1.7 (m), 2.1 (t), 3.0-3.3 (m), 3.9 (s), 4.4 (s), 5.15 (s), 7.0-7.8 (m), 8.0 (d), 12.5 (br. s)

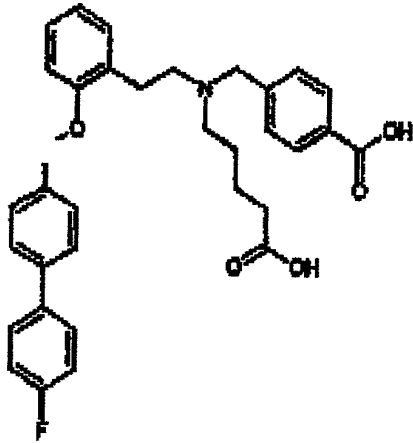
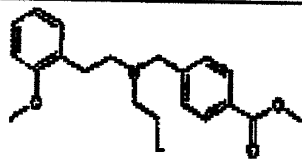
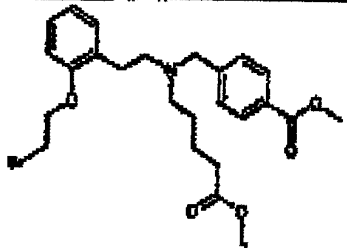
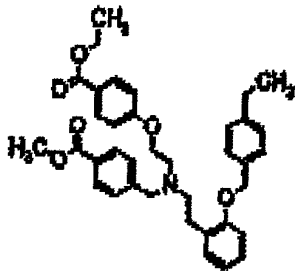
пример	структура	Физически данни: ^1H -NMR (δ в ppm, извадка) ²⁾ или LC/MS (маси/време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
89 (от 4 и 3-тиофепборопова киселина по метод F)		586(M+1), Rt=4.21
90 (от 4 и 3-хлорфетилборопова киселина по метод F)		615 (M+1), Rt=4.19
91 (от 4 и 3-метилкарбонилпиламинофенилборопова киселина по метод F)		637 (M+1), Rt=4.30
92 (от 4 и 2-метоксифенилборопова киселина по метод F)		610 (M+1), Rt=4.25

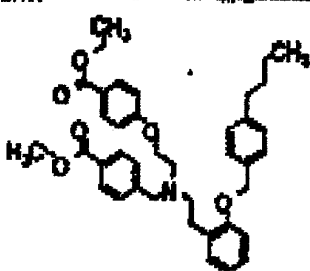
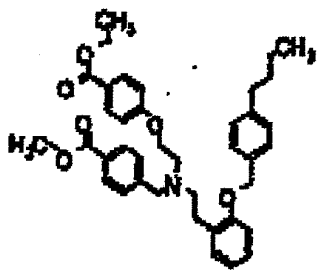
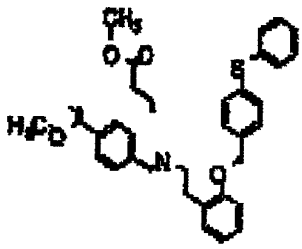
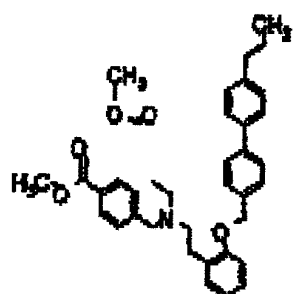
пример	структура	Физически данни: П- NMR(δ в ppm, изманд- ка) ¹⁾ или LC/MS(маса/ време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
93 (от 4 и 3- нитрофенил- боронова киселина по метод F)		625 (M+), R _t 4.19
94 (от 4 и 2,4- дихлорфенил- боронова киселина по метод F)		649 (M+), R _t 4.25
95 (от 4 и 3- метилфенил- боронова киселина по метод F)		594 (M+), R _t 4.33
96 (от 4 и 3- хлор-4- флуор- фенилбороно- ва киселина по метод F)		633 (M+), R _t 4.23

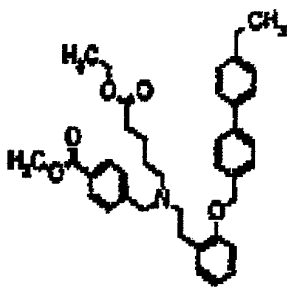
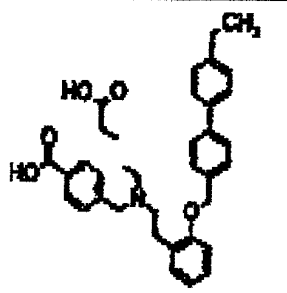
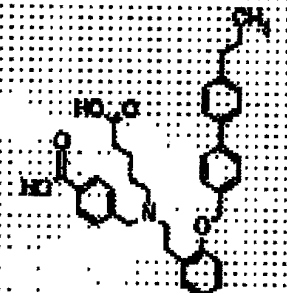
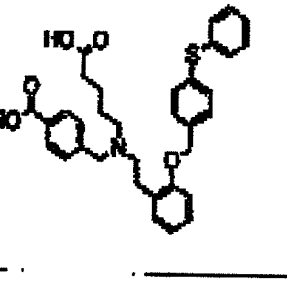
пример	структура	Физически данни: ^1H -NMR(δ ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/ време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
97 (от 4 и 3-аминофенил-боронова киселина по метод F)		595 (M+I), Rt= 3.23
98 (от V и метилестер на 4-(2-брометил-окси)бензоена киселина по методи A и E)		582(M+I), Rt=3.45
99 (от 67 по метод E)		550 (M+I), Rt= 3.38

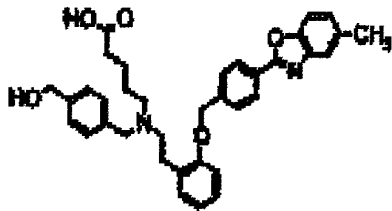
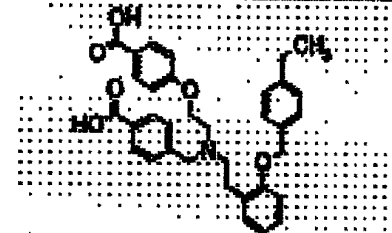
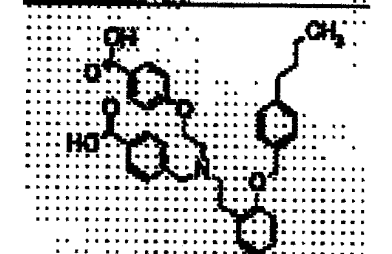
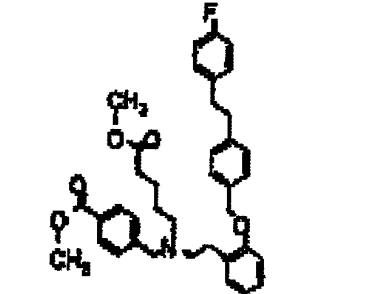
пример	структура	физически данни: ^1H -NMR (δ в ppm, ятадка) ¹⁾ или LC/MS (миси/време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
100 (от DC и 4-циклохексил-бензилхлорид по метод D)		1.30 (t, 3H), 1.50-2.00 (m, 10H), 2.50 (m, 1H), 2.90 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).
101 (от IX и октилхлорид по метод D)		0.90 (m, 3H), 1.20-1.80 (m, 15H), 2.80 (s, 4H), 3.00 (t, 3H), 3.80-3.90 (m, 7H), 4.05 (t, 2H), 4.40 (q, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).
102 (от 100 по метод E)		1.40-1.20 (m, 5H), 1.60-1.90 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.30 (m, 4H), 7.50 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.00 (d, 2H).

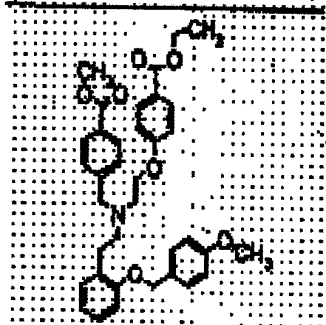
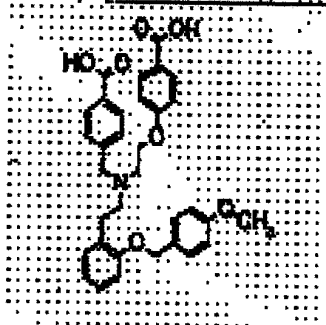
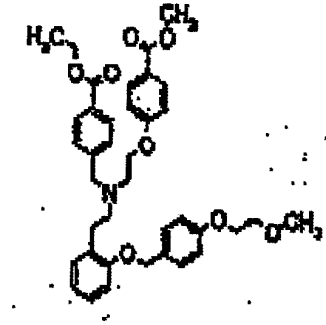
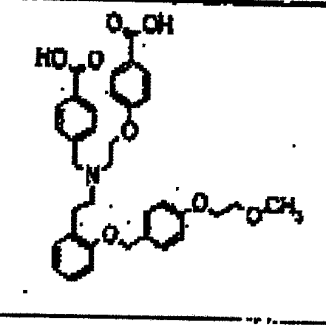
пример	структура	Физически данни: $^1\text{H-NMR}$ (δ в ppm, дъвка) ¹⁾ или LC/MS (маса/време за за- пазване на конфигурацията [min]) ²⁾
103 (от 101 по метод E)		0.90 (t, 3H), 1.40-1.20 (m, 10H), 1.60(m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.40(m, 2H), 3.90(t, 2H), 4.30 (m, 4H), 6.90 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.50(d, 2H), 7.95
104 (от 94 по метод E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br. s)
105 (от 4 и 4- флуорфенил - боронова киселина по метод F)		1.1 (m), 1.4 (m), 2.15 (t), 2.4 (t), 2.6 (m), 2.8 (m), 3.63(s), 3.80(s), 4.0(q), 5.10 (s), 6.85 (t), 7.0- 7.2 (m), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d)

пример	структура	Физически данни: ^1H -NMR (във ррп, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/ време за запазяне на конфигурацията [min]) ²⁾
106 (от 105 по метод E)		555(M+1), Rt=3.32
107 (от I и 1,5-дибромпептан по метод D)		561(M+1), Rt=3.53
108 (от I и 1,2-дибромпептан по метод D)		519(M+1), Rt=3.65
109 (от IX и 4-стилбензил-хлорид по метод I)		1.30 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 2.50 (q, 2H), 2.90 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).

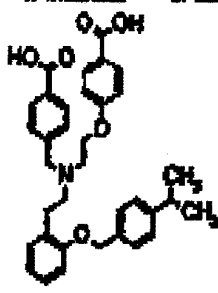
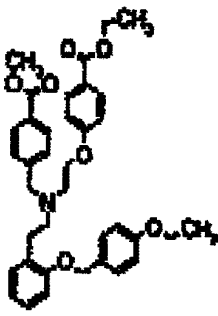
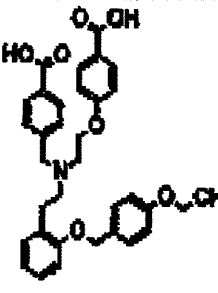
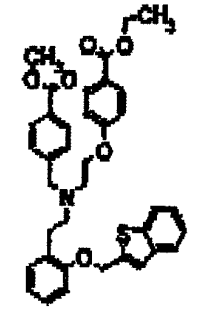
пример	структура	Физически данни: ^1H -NMR (δ в ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
110 (от DC и 4-бутилбензил-хлорид по метод D)		1.30 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.90 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).
111 (от I и 2-[4-(хлорметил)-фенил]-5-метил-1,3-бензоксазол по метод D)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.70 (m, 9H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 11H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
112 (от I и 4-фенилтиобензилхлорид по метод D)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.70 (m, 6H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 15H), 7.90 (d, 2H)
113 (от X и 4-(хлорометил)-4'-пропил-1,1'-бифенил по метод D)		1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 6H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)

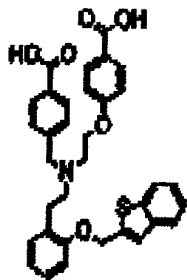
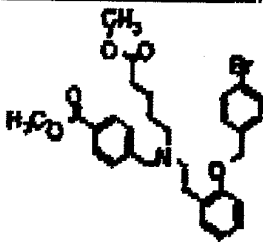
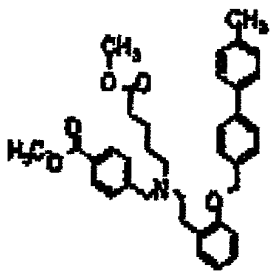
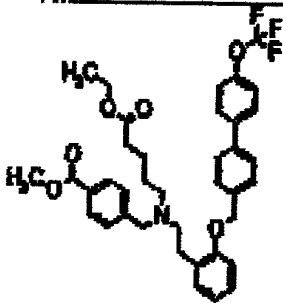
пример	структура	Физически данни: $^1\text{H-NMR}$ (δ в ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/ време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
114 (от I и 4-(хлорметил)-4'-пропил-1,1'-бифенил по метод D)		1.00 (m, 6H), 1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)
115 (от 114 по метод E)		1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50-2.80 (m, 8H), 3.60 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H)
116 (от 113 по метод E)		1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 8H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H), 12.0 (br, 2H)
117 (от 112 по метод E)		1.40 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 6H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 17H)

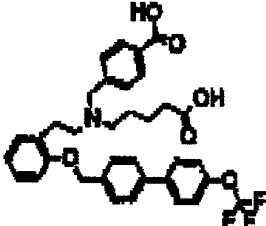
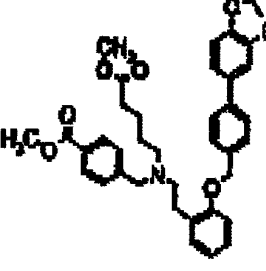
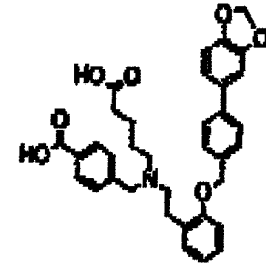
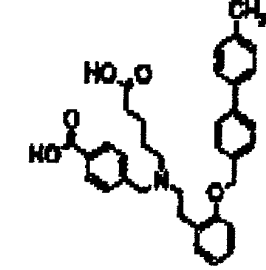
пример	структура	Физически данни: ^1H -NMR (δ в ppm, извадка) ¹⁾ или I.C/MS (маса/време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
118 (от 111 по метод E)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.20 (m, 6H), 4.20 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 11H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
119 (от 109 по метод E)		1.20 (t, 3H), 2.50 (q, 2H), 3.30 (m, 6H), 4.20 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-8.00 (m, 16H)
120 (от 110 по метод E)		1.00 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 3.30 (m, 6H), 4.20 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.00 (m, 16H)
121 (от 1 в 1-(хлорметил)-4-[2-(4-флуорофенил)ети]-бензол по метод D)		1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.90 (m, 6H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)

пример	структура	аналитички данни: ^1H -NMR(δ в ppm, вода) ¹⁾ или I.C/M.S (маса/време за запазване на конфигурацията(min) ²⁾
122 (от IX и 4-метоксибензилхлорид по метод D)		1.40 (t, 3H), 2.90 (m, 6H), 3.70 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
123 (от 122 по метод B)		3.00 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.30 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
124 (от IX и 4-метоксибензилхлорид по метод D)		1.40 (t, 3H), 2.90 (m, 6H), 3.40 (s, 3H), 3.70-4.10 (m, 1H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
125 (от 124 по метод E)		3.00 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.50 (m, 6H), 4.00 (m, 2H), 4.30 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).

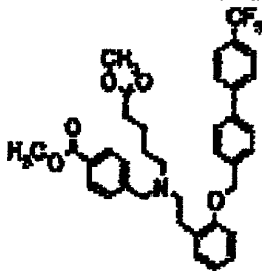
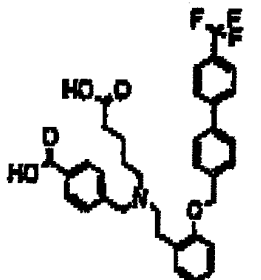
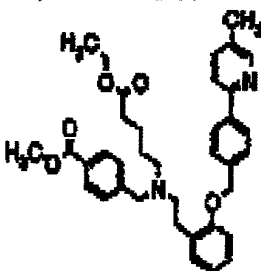
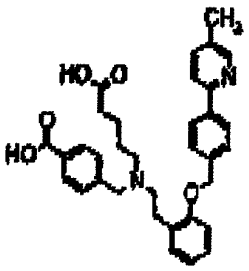
пример	структура	Физически данни: $^1\text{H-NMR}$ (δ в ppm, извадка) ^{13}C или LC/MS (маса/време за запазване на конфигурацията [min]) 21
126 (от 121 по метод E)		1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 3.20 (m, 10H), 4.40 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)
127 (от IX и 4-бутоксипенил-хлорид по метод D)		1.50 (m, 10H), 2.90 (m, 5H), 3.95 (m, 9H), 4.30 [m, 2H], 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
128 (от 127 по метод E)		1.20 (m, 5H), 1.70 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.30 [m, 2H], 3.80 (m, 4H), 4.30 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 5.70-7.40 (m, 12H), 8.00 [m, 4H].
129 (от IX и 4-изопропилбензилхлорид по метод D)		1.20 (d, 6H), 1.40 (t, 3H), 2.70 (m, 7H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).

пример	структура	Физически данни: ^1H -NMR (δ в ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/ време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
130 (от 129 по метод E)		1.20(d, 6H), 2.70(m, 1H), 3.30 (m, 6H), 4.20 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-8.00 (m, 16H).
131 (от IX и 4-етоксибензил-хлорид по метод D)		1.40 (m, 6H), 2.70 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 7H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).
132 (от 131 по метод E)		1.30 (m, 3H), 2.80 (m, 6H), 4.00 (m, 6H), 4.90 (s, 2H), 6.70-8.00 (m, 16H).
133 (от X и 2-(хлорметил)-1-бензотиофен по метод D)		624 (M+)

пример	структура	Физически данни: $^1\text{H-NMR}$ (δ в ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/ време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
134 (от 133 по метод E)		582 (M+)
135 (от X и 4-бромбензил-бромид по метод D)		1.70(m, 4H), 2.20(t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 10H), 7.90 (d, 2H)
136 (от 135 и 4-метил-фенилборонова киселина по метод F)		580 (M+)
137 (от 1 и 4-(хлорметил)-4'-трифлуорометоксифенил по метод D)		1.70(m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)

пример	структура	Физически данни: ^1H -NMR (δ в ppm, извадки) ¹⁾ или LC/MS (маса/ време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
138 (от 137 по метод E)		1.70 (m, 4H), 2.20-3.00 (m, 8H), 3.60 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H), 12.0 (bs, 2H)
139 (от 135 и 1,3-бензодиоксол-5-ил-бороновы киселина по метод F)		610(M+), Rt=3.51 ³⁾
140 (от 139 по метод E)		582 (M+)
141 (от 136 по метод E)		552 (M+)

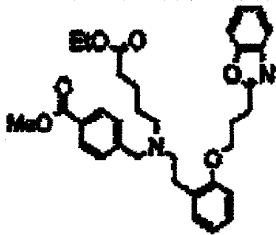
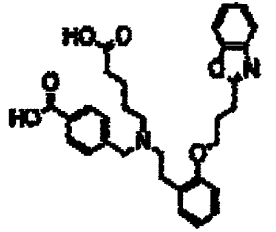
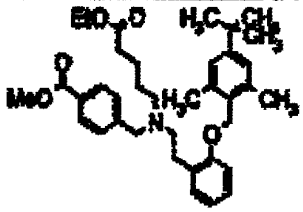
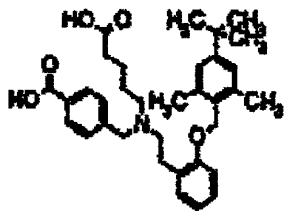
Пример	структура	Физически данни: ^1H -NMR (δ в ppm, извадка) 11 или LC/MS (маса/ време за запазване на конфигурацията [min]) 12
142 (от 135 и 4-циано-бензилборон ова киселина по метод F)		591 (M+), Rt=3.42 12
143 (от 142 по метод E)		563 (M+)
144 (от 1 и 4-(хлорометил)-4'-метокси-етокси-фенил по метод D)		1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 4.20 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-8.00 (m, 16H)
145 (от 144 по метод E)		1.70 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.00-3.50 (m, 11H), 3.70 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H)

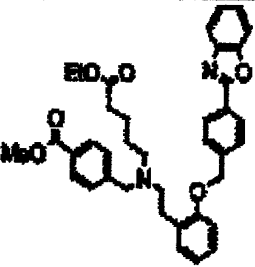
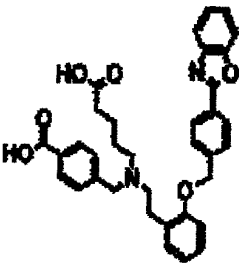
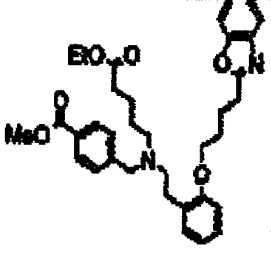
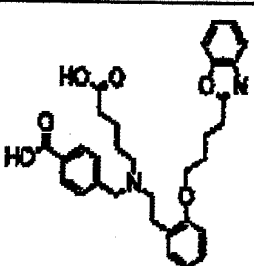
пример	Структура	Физически данни: ^1H -NMR (δ в ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
146 (от 135 и 4-трифлуорметилборонова киселина по метод F)		1.60(m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90(d, 2H)
147 (от 146 по метод E)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 3.10 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.80 (m, 14H), 8.00 (d, 2H)
148 (от 1 и 2-[4-хлорметил]пентил]-5-метилпиридин по метод D)		1.20(t, 3H), 1.60(m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 10H), 7.90 (m, 4H), 8.50 (m, 1H)
149 (от 148 по метод E)		553 (M+), Rt=2.29

пример	структура	Физически данни: ¹ H-NMR(δ в ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS(маса/време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
150 (от 135 и 2,4-дифлуор-фенилборон ова киселина по метод F)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 13H), 7.90 (m, 2H)
151 (от 150 по метод E)		574(M+I), Rt=3.24
152 (от 135 и 4-етокси-фенилборон ова киселина по метод F)		1.60 (m, 7H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (m, 2H)
153 (от 152 по метод E)		1.50 (m, 7H), 2.20 (t, 2H), 3.40 (m), 4.10 (q, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-7.80 (m, 14H), 8.00 (d, 2H)

пример	структура	Физически данни : ^1H -NMR (δ в ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
154 (от 135 и 3-циано-фенилборонова киселина по метод F)		1.60(m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 16H)
155 (от 154 по метод B)		1.50 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.40 (m), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 16H)
156 (от 135 и 3,5-дифлуор-фенилборонова киселина по метод F)		1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 13H), 7.90 (m, 2H)
157 (от 156 по метод E)		1.50 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.40 (m), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 15H)

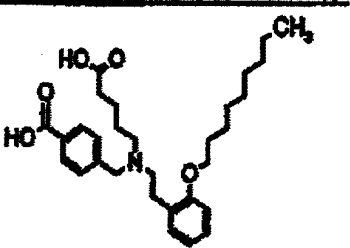
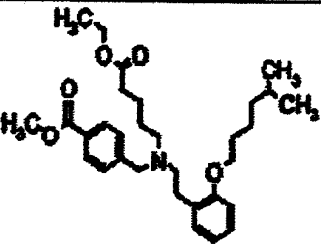
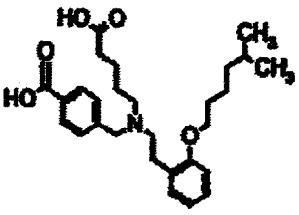
пример	структура	Физически данни: $^1\text{H-NMR}$ (δ и ррш, м:м:м:м) или I.C/MS (маса/врсме за запазване на конфигурацијата [min]) ²⁾
158 (от 135 и 4-третбутил-фенилборопо на киселина по метод F)		1.40(5,9 [^] , 1.50 [^] , 411), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (m, 2H)
159 (от 158 по метод H)		1.30 (s, 9H), 1.50 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.40 (m), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 16H)
160 (от 135 и 2,3-дифлуор-фенилбороно ва киселина по метод Г)		602 (M-H1), Rt=3.56 ³⁾
161 (от 160 по метод B)		1.50 (m, 4H), 2.00-3.50 (m), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 15H)

пример	Структура	Физически данни: ^1NMR (δ ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/ време за записване на конфигурацията [min]) ²⁾
162 (от X и 2-(3-хлор-пропил)-1,3-бензоксазол по метод D)		1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 6H), 2.20-2.80 (m, 10H), 3.60 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (m, 4H), 6.80-8.00 (m, 12H)
163 (от 162 по метод E)		531(M+1), Rt=2.95 ³⁾
164 (от X и 4-третбутил-2,6-диметилбензилхлорид по метод D)		1.40 (m, 16H), 2.10 (m, 2H), 2.30 (m, 8H), 2.60 (m, 4H), 2.80 (m), 3.50 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90-7.40 (m, 8H), 7.90 (4 2H)
165 (от 164 по метод E)		1.30(s, 9H), 1.50(m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.80 (m), 3.90 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90-7.40 (m, 8H), 7.90(d, 2H)

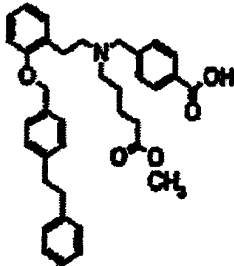
пример	структура	Физические данные: $^1\text{H-NMR}$ (δ в ppm, изводка) ¹⁾ или LC/MS (масс/время за считывание на конфигурации) [min] ²⁾
166 (от X и 2-[4-(хлор-метил)фенил]-1,3-бензоксазол по метод D)		1.20 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.80 (m, 12H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
167 (от 166 по метод E)		579 (M+), Rt=3.42
168 (от X и 2-(3-хлорбутил)-1,3-бензоксазол по метод D)		587(M+), Rt=3.44 ³⁾
169 (от 168 по метод E)		545(M+), Rt=3.19

пример	структура	Физически данни: $^1\text{H-NMR}$ (в ppm, множ.) ¹⁾ или LC/MS (маса/време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
170 (от X II (бромомети л)циклохекс ан по метод D)		1.00-1.70 (m, 18H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.10(q, 2H), 6.80(m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)
171 (от 170 по метод E)		1.00 (m, 2H), 1.30 (m, 4H), 1.70 (m, 9H), 2.20 (t, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.70 (d, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
172 (от X II (бромоетил) - циклохекса н по метод D)		1.00-1.70 (m, 20H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.10(q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)
173 (от 172 по метод E)		1.00 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.70 (m, 10H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 4.00 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.80 (m, 2H),

пример	структура	Физически данни: ¹ H-NMR (δ в ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
174 (от X и (бромпропил)циклохексан по метод D)		7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H) 0.80-1.70 (m, 22H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)
175 (от 174 по метод E)		1.00 (m, 2H), 1.30 (m, 7H), 1.70 (m, 8H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
176 (от X и нонилбромид по метод D)		0.80 (t, 3H), 1.20-1.70 (m, 21H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)

пример	структура	Физически данни: $^1\text{H-NMR}$ (δ в ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
177 (от 176 по метод E)		0.90 (t, 3H), 1.30 (m, 12H), 1.70 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
178 (от X и 5-метилхексилбромид по метод D)		0.90 (d, 6H), 1.10-1.70 (m, 14H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)
179 (от 178 по метод E)		0.90 (d, 6H), 1.20 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)

пример	структура	Физически данни: $^1\text{H-NMR}$ (δ в ppm, извадка) ¹ или LC/MS (маса/време за запазване на конфигурацията [min]) ²
180 (от XI и 1-(хлорметил)-4-(2-фенил-етил)бензол по метод D)		1.50 (m, 8H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.60-3.00 (m, 8H), 3.60 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.60 (m, 2H)
181 (от XII и 4-(хлорометил)-4'-метокси-1,1'-бифенил по метод D)		1.00 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.00 (m, 5H), 7.40 (m, 4H), 7.50 (m, 4H), 7.90 (d, 2H)
182 (от 181 по метод E)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 3.00 (m, 6H), 3.80 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.00 (m, 5H), 7.50 (m, 8H), 8.00 (d, 2H)
183 (от XIII и метилов естер на 5-бромвалерианова киселина)		1.50 (m, 13H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.60-3.00 (m, 8H), 3.60 (m, 5H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 15H)

пример	структура	Физически данни: $^1\text{H-NMR}$ (δ в ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/ време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
аналог 1.2)		7.80 (m, 2H)
184 (от 183 C трифлуороцет на киселина)		580 (M+1), $R_t=3.87$

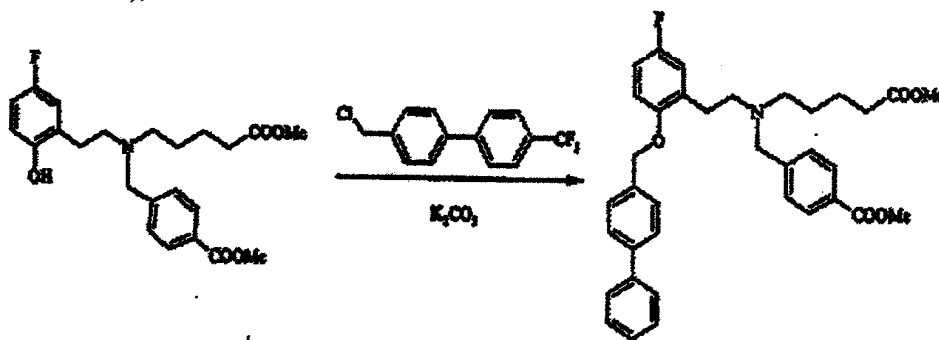
1/ NMR-условия: d_6 -DMSO, 300 MHz

2/ LC/MS-условия: колона: симетрия C18 2,1*150 mm; елуент: ацетонитрил/0,6 g HCl 30 %-ен/ H_2O ; градиент: 10 % ацетонитрил до 90 % ацетонитрил; поток: 0,6 ml/min; детектор: UV 210 nm

3/ LC/MS-условия: колона: симетрия C18 2,1*150 mm; елуент: ацетонитрил/вода (0,1 % мравчена киселина);

градиент: 10 % ацетонитрил до 90 % ацетонитрил; поток: 0,5 ml/min; детектор: UV 210 nm

Пример 185. Метилов естер на 4-[(2-5-флуор-2-[(4'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)метокси]фенил}-етил)(5-метокси-5-оксопентил)амино]метилбензоена киселина



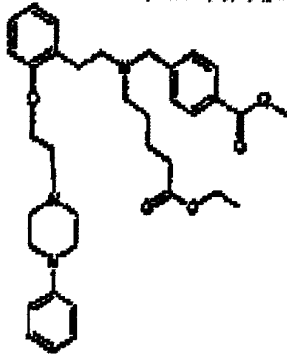
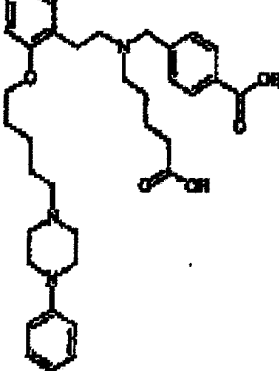
447 mg (0,93 mmol) метилов естер на 4-((5-метокси-5-оксопентил)[2-(5-флуор-2-хидроксипентил)-етил]амино}метил)бензоена киселина от пример XII и 227 mg (1,02 mmol) 4-(хлорметил)-4-(трифлуорметил)-1,1'-бифенил се разтварят в 10 ml ацетонитрил. Добавят се 455 mg (1,40 mmol) цезиев карбонат и на върха на шпатулата калиев йодид и сместа се загрява в продължение на 48 h в противоток. Суспензията се филтрува, концентрира и остатъкът се хроматографира върху силикагел циклохексан : оце-

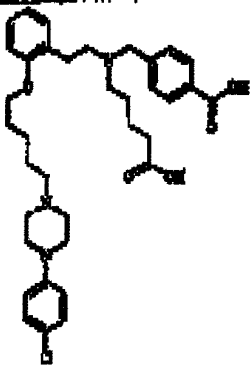
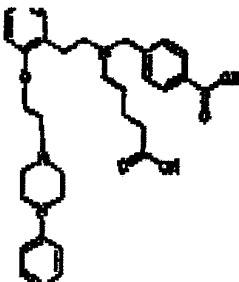
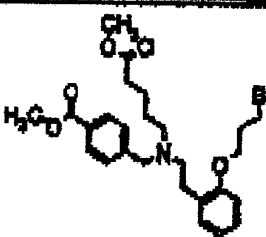
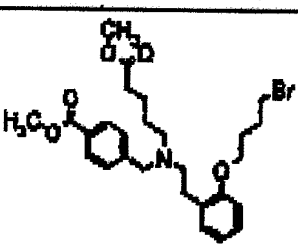
тен естер (5:1).

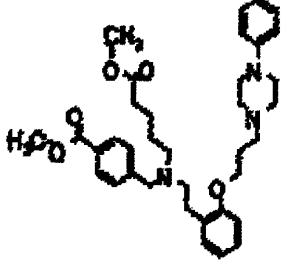
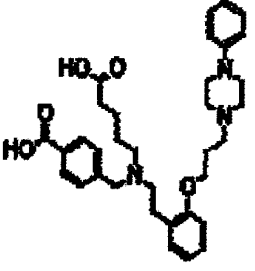
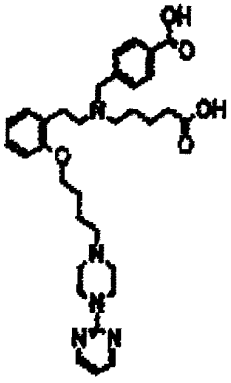
Добив: 447 mg (73,6 % от теор.)

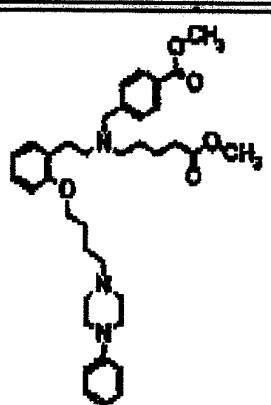
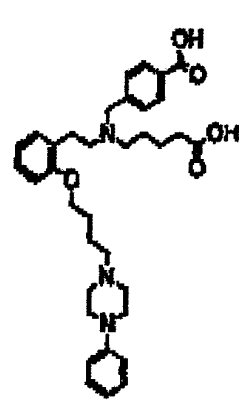
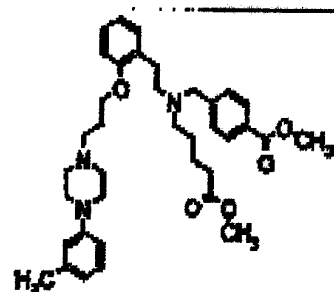
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 300 MHz): 1.00 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.00 (m, 3H), 7.30 (d, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.70 (m, 4H), 7.90 (d, 2H).

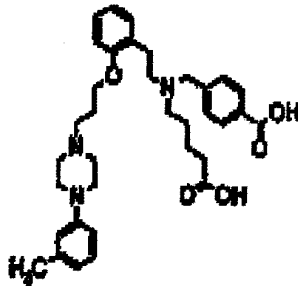
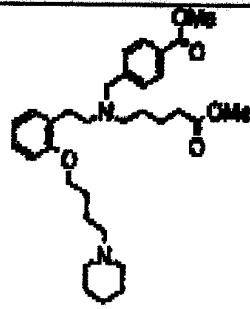
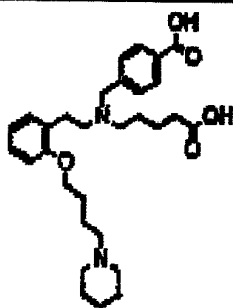
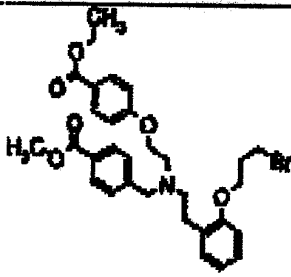
Пример 186. 4-[(4-карбоксибутил)(2-5-флуоро-2-[(4'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)-метокси]фенил)етил)амино]метилбензоена киселина

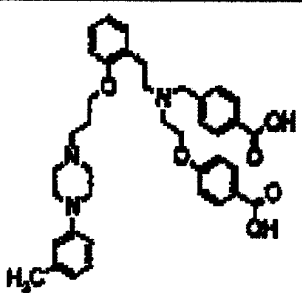
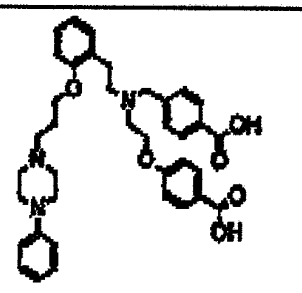
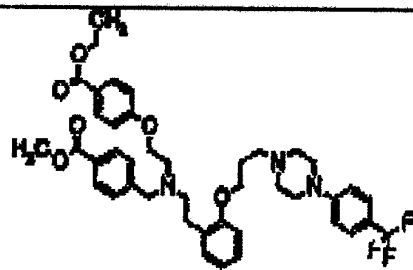
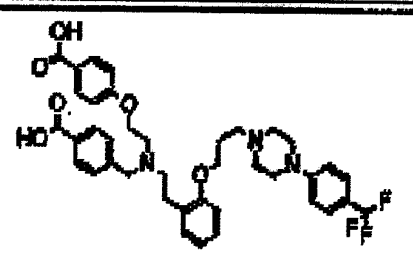
пример	структура	Физически данни: ^1H NMR (δ в ppm, из- на(ка) ¹⁾ или LC/MS (маса/време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
188 (от 107 и N-(4- хлор- фенил)пипе- разин		679 (M+1), Rt=3.60
189 (от 108 и N-фенил- пиперазин)		602 (M+1), Rt=3.60
190 (от 187 по методу Б)		601 (M-H), Rt=2.43

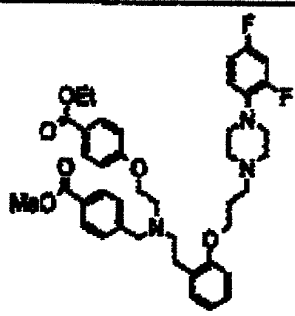
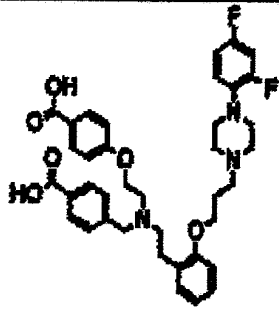
пример	структура	Физикохим. данные: $^1\text{H-NMR}$ (в прот. растворе) ²³ или LC/MS (масса/время элюирования: на колонке) и m/z (m/z) ²³
191 (от 188 по метод E)		635 (M+), $R_t=2.58$
192 (от 189 по метод E)		559(M+), $R_t=2.11$
193 (от 1u 1,3-дибром-пропан по метод D)		1.50 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.70 (m, 6H), 3.50 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H)
194 (от 1u 1,3-дибром-бутан по метод D)		1.50 (m, 4H), 1.90 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (m, 5H), 6.80-7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H)

пример	структура	Физически данни: ¹ H-NMR (δ в ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/време за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
195 (от 193 и N-фенилпиперазин)		1.50 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.70 (m, 8H), 3.10 (m, 8H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 1H), 7.90 (d, 2H)
196 (от 195 по метод E)		574 (M+1)
197 (от 194 и N-2-пиримидинпиперазин по метод E)		1.50-2.80 (m, 20H), 3.60 (s, 2H), 3.80 (m, 6H), 4.00 (t, 2H), 6.50-7.40 (m, 7H), 7.90 (d, 2H), 8.20 (d, 2H)

пример	структура	Физически данни: $^1\text{H-NMR}$ (δ в ppm, из- падка) ¹⁾ или LC/MS (маса/врсме за запазване на конфигурацията [min]) ²⁾
198 (от 194 и N-фенил- пиперазин)		1.50 (m, 8H), 2.20 (t, 2H), 2.70 (m, 12H), 3.10 (m), 3.60 (m, 5H), 4.00 (m, 5H), 6.80-7.40 (m, 11H), 7.90 (d, 2H)
199 (от 198 по метод E)		1.50 (m, 8H), 2.20 (t, 2H), 2.80-2.50 (m, 12H), 3.20 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 11H), 7.90 (d, 2H)
200 (от 193 и N-2-метил- фенилпипера- зин)		1.50-3.20 (m), 3.60 (m, 5H), 4.00 (m, 5H), 6.80-7.40 (m, 10H), 7.90 (d, 2H)

пример	структура	Физически данни: $^1\text{H-NMR}$ (δ в ppm, изводи) 11 или LC/MS (маси/време за запазване на конфигурацията [min]) 12
201 (от 200 по метод E)		1.50 (m, 6H), 2.20 (m, 5H), 2.80-2.50 (m), 3.20 (m), 3.60 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 10H), 7.90 (d, 2H)
202 (от 194 и пиперидин)		1.50 (m, 14H), 2.80-2.10 (m, 14H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (m, 5H), 6.80-7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H)
203 (от 202 по метод E)		1.50 (m, 14H), 2.80-2.10 (m, 14H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H)
204 (от IX и 1,3-дибромпропан по метод D)		1.30 (t, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.00 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (m, 4H), 4.30 (q, 2H), 6.80-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).

пример	структура	Физически данни: ¹ H-NMR (в ppm, разходка) ¹ или LC/MS (час/време за излизане на конфигурацията [min]) ²
205 (от 204 и N-2- метил- пиперазин азин по метод E)		652 (M+), Rt=2.53 ³
206 (от 204 и N- фенил- пиперазин по метод E)		638 (M+), Rt=2.39 ³
207 (от 204 и N-4- трифлуор- метилфенил пиперазин)		1.30 (t, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.50 (m, 6H), 2.90 (m, 6H), 3.20 (m, 4H), 4.00 (m, 9H), 4.30 (q, 2H), 6.80-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
208 (от 207 по метод E)		706(M+), Rt=2.64 ^

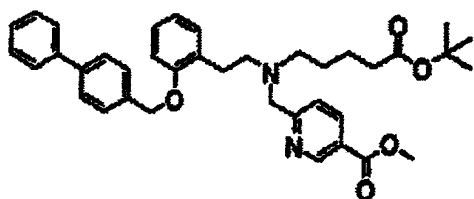
пример	структура	Физически данни: ¹ H-NMR (δ в ppm, извадка) ¹⁾ или LC/MS (маса/време за запаз- ване на конфигура- цията [min]) ²⁾
209 (от 204 и N-2,4-ди- флуорфенил пиперазин)		1.30 (t, 3H), 1.90(m, 2H), 2.50 (m, 6H), 2.80 (s, 4H), 3.00 (m, 6H), 4.00 (m, 9H), 4.30 (q, 2H), 6.80-7.40 (m, 11H), 8.00 (m, 4H).
210 (от 209 по метод E)		674(M+1); Rt=2,60 ²⁾

1/ NMR-условия: d6-DMSO, 300 MHz

2/ LC/MS-условия: колона: симетрия C18
2,1*150 mm; елуент: ацетонитрил/0,6 g HCl 30%-на/
H₂O; градиент: 10 % ацетонитрил до 90 %
ацетонитрил; поток: 0,6 ml/min; детектор: UV 210 nm

3/ LC/MS-условия: колона: симетрия C18
2,1*50 mm; елуент: ацетонитрил/H₂O (0,1 % мрав-
чена киселина); градиент: 10 % ацетонитрил до
90 % ацетонитрил; поток: 0,5 ml/min; детектор:
UV 210 nm

Пример 211. Метил-6-{{2-[2-(1,1'-бифе-
нил-4-илметокси)фенил]етил}(5-трет-бутоксид-5-
оксопентил)-амино}метил}никотинат



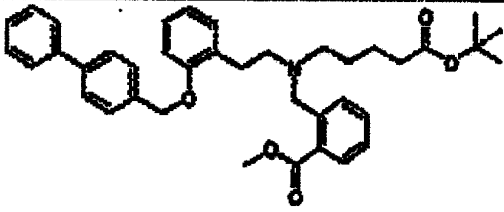
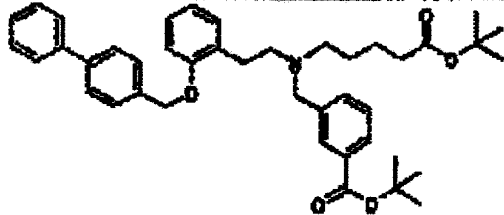
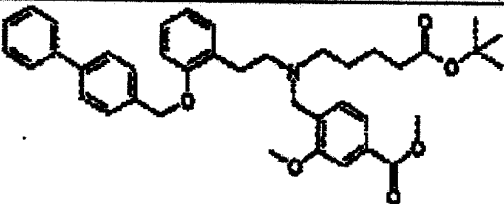
Към разтвор на 132,0 mg (0,29 mmol) XXa

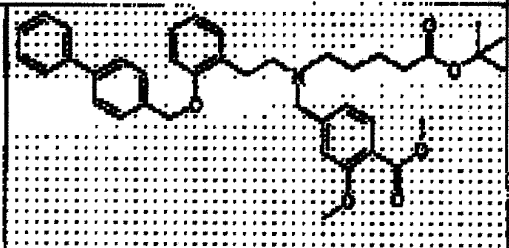
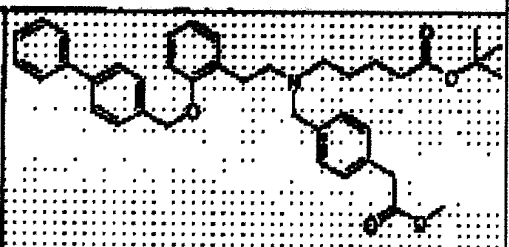
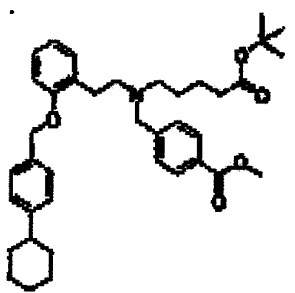
в 3 ml DMF се добавят 198,5 mg (1,44 mmol)
калиев карбонат, 121,1 mg (0,32 mmol) метил-
6-(бромометил)никотинат, както и едно катали-
тично количество KI. Разбърква се в продъл-
жение на 16 h при стайна температура, като ре-
акцията се контролира с тънкослойна
хроматография. Разтворът се смесва с вода и
се екстрахира с етилацетат/циклохексан 1:1.
Обединените органични фази се сушат над нат-
риев сулфат и разтворителят се отстранява.
Продуктът се пречиства хроматографски
(силикагел, циклохексан/етилацетат 10:1).

Добив: 55,8 %

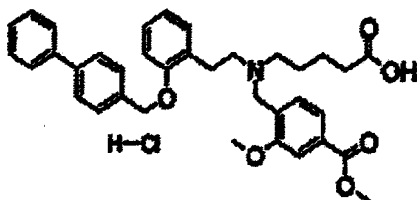
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): делта = 1.16-
1.58 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.11 (t, J = 7.2 Hz,
2H), 2.54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2.70-2.81 (m, 2H),
2.82-2.92 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.89 (s, 3H),
5.04 (s, 2H), 6.82-7.62 (m, 14H), 8.04-8.17 (m,
1H), 9.02-9.08 (m, 1H).

По аналогичен начин се получават:

пример	структура	До- бив (%)	Физически данни: $^1\text{H-NMR}$ (δ в ppm, извадка) или LC/MS (маса/време за запознание на конфигурацията (min))
212 (от XXa и 2- метокси- карбокси- бензилпро- пан)		66.4	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8-1.39 (s, 9H), 1.45 - 1.52 (m, 4H), 2.07 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.47 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.65 - 2.75 (m, 2H), 2.77 - 2.87 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.78 - 7.80 (m, 17H).
213 (от XXa и 3- бутокс икарбо нил- бензил хлорид)		85.5	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 5 - 1.35-1.64 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.57 (s, 9H), 2.10 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.47 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.66 - 2.76 (m, 2H), 2.79 - 2.91 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.80 - 7.92 (m, 17H).
214 (от XXa и 2- метокси-4- метилфенол)		42.8	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8 - 1.31-1.57 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.11 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.51 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.68-2.78 (m, 2H), 2.81

пример	структура	До- бив (%)	Физически данни: ^1H - NMR (δ в ppm, изнадка) или LC/MS (маса/вре- ме за запазване на кон- фигурацията [min])
карбонил- бензил- хлорид			-2.92 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.81-7.64 (m, 16H).
215 (от XXa и 3- метоксн- 4-мет- оксикар- бонил- бензил- хлорид		55.6	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.34-1.61 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.03-2.16 (m, 2H), 2.35-2.55 (m, 2H), 2.64-2.76 (m, 2H), 2.77-2.93 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.73-7.73 (m, 16H).
216 (от XXa и 4-мет- окси- карбонил- метил- бензил- хлорид		57.7	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.34-1.59 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.11 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.62-2.74 (m, 2H), 2.78-2.90 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.80-7.64 (m, 17H).
217 (от XXb и 4- метоксн- карбонил- бензил- хлорид		50.1	LC/MS: 4.52 min, m/z = 614(M+1).

Пример 218. 5-{{2-[2-1,1'-бифенил-4-ил-метокси]фенил]етил}[2-метокси-4-(метоксикарбонил)-бензил]-амино}пентанова киселина хидрохлорид



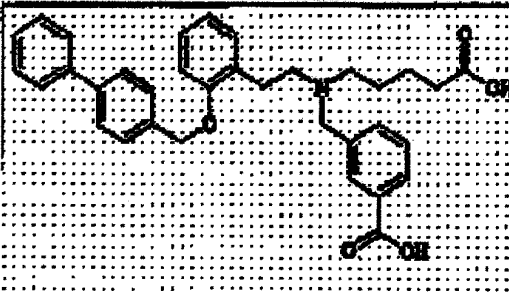
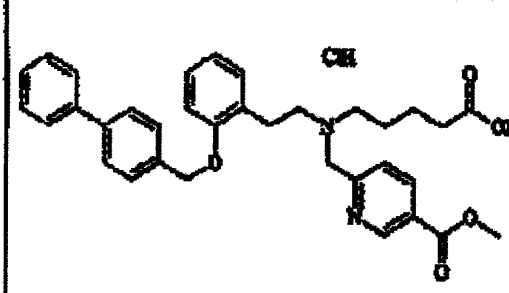
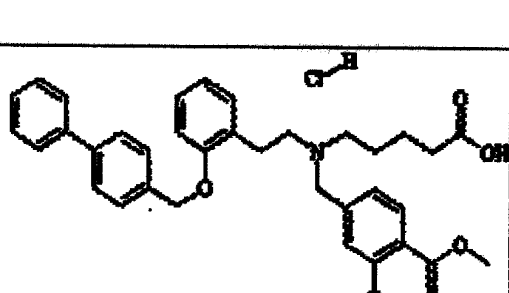
Към разтвор на 96,7 mg (0,15 mmol) съединение от пример 214 в 3 ml диоксан се добавят 5 ml 1M HCl в диоксан. Разбърква се при стайна температура и реакцията се контролира чрез тънкослойна хроматография. Когато реакцията приключи, разтворителят се отстранява и продуктът се пречиства хроматографски (силикагел, CH₂Cl₂/MeOH 10:1).

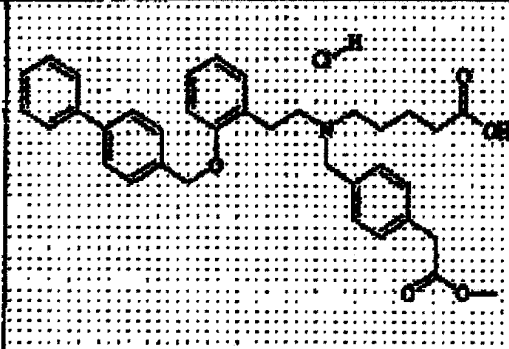
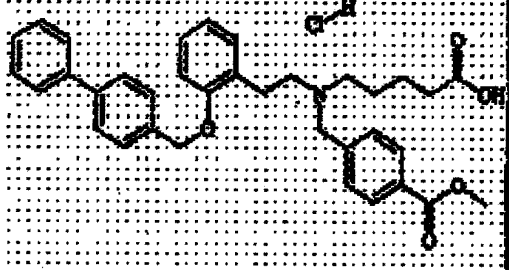
Добив: 51,8 mg (55,2 %).

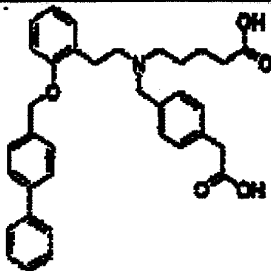
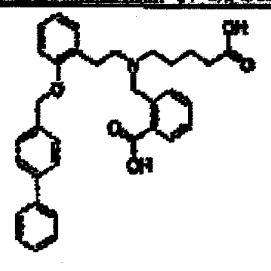
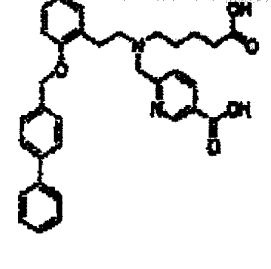
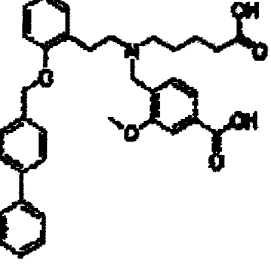
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): делта = 1.37-1.49 (m, 2H), 1.59-1.80 (m, 2H), 2.03-2.26 (m, 2H), 2.95-3.37 (m, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.82-7.77 (m, 16H), 9.45 (bs, 1H), 12.08 (bs, 1H).

По аналогичен начин се получават следващите съединения, при което се осъществява едно следващо осапунване на моноестера: разбърква се смес от 0,078 mmol моноестер, 1 ml вода, 200 microl 45 %-на NaOH и 2 ml диоксан в продължение на 16 h. Подкиселява се с 1N HCl и разтворителят се отстранява. Остатъкът се абсорбира в етанол и образуваната утайка се филтрува. Продуктът се пречиства хроматографски (препаративна тънкослойна хроматография, EtOH).

пример	структура	Добив (%)	Физически данни : ¹ H-NMR(δ в ppm, извадка) или LC/MS (маса/време за запазване на конфигурацията [min])
219 (от XXa и етил естер на 5-бром-пентанова киселина аналог 211 и 218)		69.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.38 - 1.77 (m, 8H), 2.21 - 2.35 (m, 4H), 3.02 - 3.26 (m, 6H), 3.27 - 3.60 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.64 - 7.69 (m, 13H), 9.14 (bs, 1H), 12.10 (bs, 2H).
220 (от 212)		77.3	LC/MS: 3.61 min [m/z = 552(M+H)]
221 (от 213)		39.8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.42 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.58-

пример	структура	До- бив (%)	Физически данни: ^1H - NMR(δ в ppm, извадка) или LC/MS (маса/врсме за запазване на конфигу- рацията) (min)
			1.86 (m, 2H), 2.15 (t, $j = 7.3$ Hz, 2H), 2.86 - 3.25 (m, 7H), 4.45 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.67 - 8.33 (m, 17H), 12.18 (bs, 1H), 13.12 (bs, 1H).
222 (от 211)		44.6	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.38 - 1.49 (m, 2H), 1.62 - 1.75 (m, 2H), 2.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.01 - 3.11 (m, 2H), 3.12 - 3.21 (m, 2H), 3.22 - 3.46 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.82 - 8.39 (m, 16H), 9.08 (bs, 1H).
223 (от 215)		32.8	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.28 - 1.53 (m, 2H), 1.60 - 1.83 (m, 2H), 2.08 - 2.25 (m, 2H), 2.93 - 3.39 (m, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.77 - 7.80 (m, 16H),

пример	структура	До- бив (%)	Физически данни: ¹ H- NMR(δ в ppm,изда(ка) или LC/MS (маса/време за запазване на конфигу- рацията [min])
			10.26 (bs, 1H), 12.11 (bs, 1H).
224 (от 216)		48.8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 5 - 1.34 - 1.51 (m, 2H), 1.58 - 1.80 (m, 2H), 2.16 (t, J= 7.4 Hz, 2H), 2.91 - 3.23 (m, 6H), 3.58 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.82 - 7.77 (m, 17H), 10.12 (bs, 1H), 12.11 (bs, 1H).
225 (от XXa и 4-мет- окси- карбон ил- бензил- хлорид аналог 211 и 218)		70.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8 - 1.36 - 1.52 (m, 2H), 1.59 - 1.79 (m, 2H), 2.04 - 2.24 (m, 2H), 2.89 - 3.26 (m, 6H), 3.81 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.76 - 8.13 (m, 17H), 10.24 (bs, 1H), 12.09 (bs, 1H).

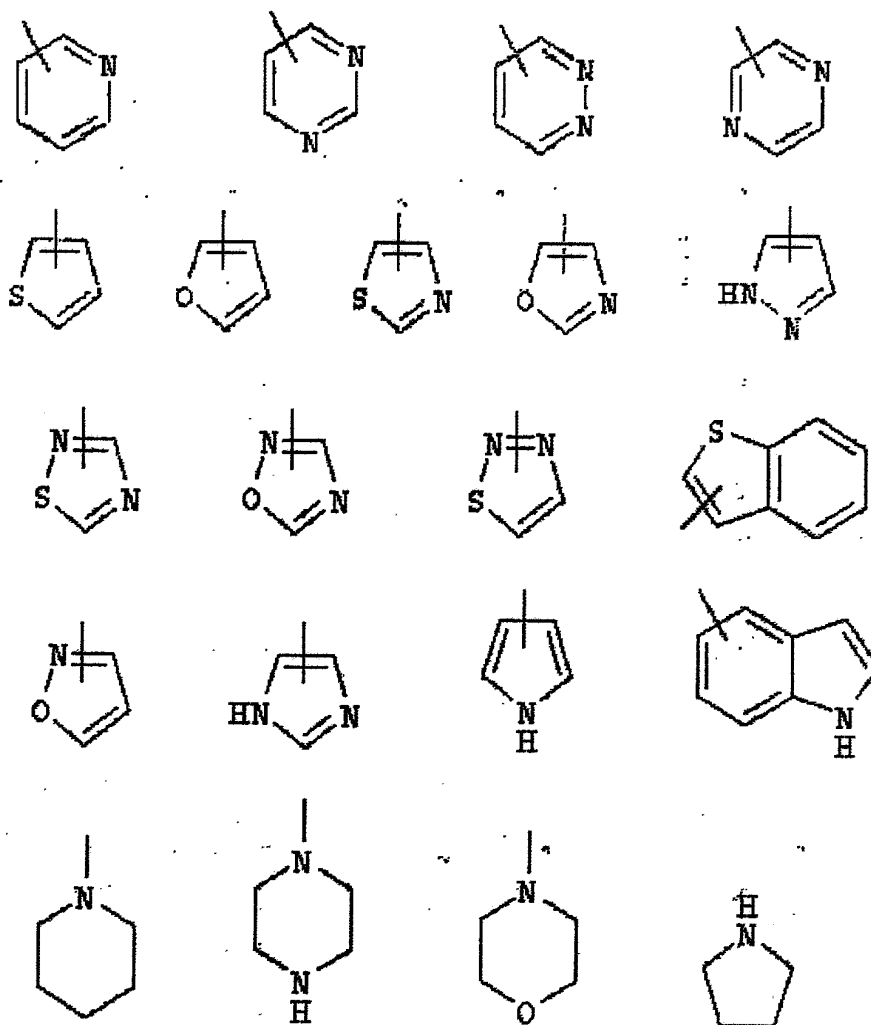
пример	структура	До- бив (%)	Физически данни: ¹ H- NMR (δ в ppm, изводка) или LC/MS (маса/прсмс за запазване на конфигу- рацията [min])
226 (от 216)		100	LC/MS = 4.09 min, m/z = 552 (M+H).
227 (от 212)		76.9	LC/MS = 3.60 min, m/z = 538 (M+H).
228 (от 211)		78.9	LC/MS = 3.29 min, m/z = 539 (M+H).
229 (от 214)		76.2	LC/MS = 3.42 min, m/z = 568 (M+H).

R^4 означава водород или метил,

Q отсъства или означава линеен или разклонен алкилен с до 9 въглеродни атоми или линеен или разклонен алкендиил, или линеен или разклонен алкиндиил с до 4 въглеродни атоми, 5

които могат да са еднократно заместени с халоген,

Y означава H, NR^8R^9 , циклохексил, фенил, нафтил или хетероцикъл от групата, състояща се от



които могат да бъдат свързани и чрез N, при което циклените радикали могат да бъдат във всеки случай еднократно до трикратно заместени с линеен или разклонен алкил, линеен или разклонен алкенил, линеен или разклонен алкинил, линеен или разклонен алкокси, линеен или разклонен алкоксиалкокси, линеен или разклонен халогеноалкил, линеен или разклонен халогеноалкокси, във всеки случай с до 4 въглеродни атоми, линеен или разклонен циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атоми, F, Cl, Br, I, NO_2 , SR^6 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} или $CONR^{11}R^{12}$, 40

където

R^6 означава водород, линеен или разклонен алкил с до 8 въглеродни атома, или линеен или разклонен халогеноалкил с до 4 въглеродни 50

атома;

R^7 означава водород, или линеен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атома,

R^8 , R^9 , R^{11} и R^{12} , независимо един от друг, означават водород, линеен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атома или фенил,

при което фениловият радикал може да е еднократно до трикратно заместен с F, Cl, Br, хидрокси, метил, етил, n-пропил, i-пропил, n-бутил, s-бутил, i-бутил, t-бутил, метокси, етокси, amino, ацетиламино, NO_2 , CF_3 , OCF_3 или CN,

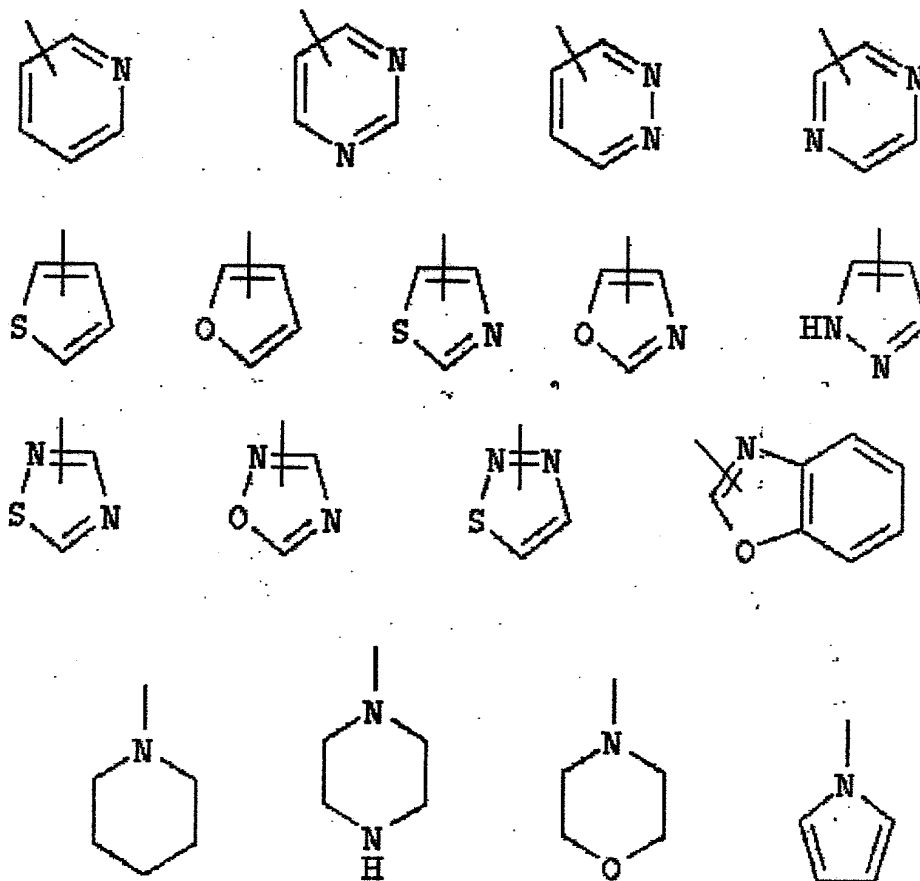
или два заместителя R^8 и R^9 , или R^{11} и R^{12} могат да са свързани един с друг, образувайки пет- или шестчленен пръстен, който може да е прекъснат от O или N;

R^{10} означава водород, линеен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атома или фенил,

при което фениловият радикал може да е еднократно до трикратно заместен с F, Cl, Br, хидроксид, метил, етил, n-пропил, i-пропил, n-бутил, s-бутил, i-бутил, t-бутил, метокси, етокси,

амино, ацетиламино, NO_2 , CF_3 , OCF_3 или CN;

и/или циклените радикали могат да бъдат във всеки случай еднократно до трикратно заместени с фенил или с хетероцикъл от групата, състояща се от



които могат да бъдат свързани директно или чрез група от O, S, SO, SO_2 , NR^4 , SO_2NR^7 , $CONR^7$, линеен или разклонен алкилен, линеен или разклонен алкендиол, линеен или разклонен алкилокси, линеен или разклонен оксиалкилокси, линеен или разклонен сулфонилалкил, линеен или разклонен тиаалкил във всеки случай с 4 въглеродни атома и които могат да са еднократно до трикратно заместени с линеен или разклонен алкил, линеен или разклонен алкокси, линеен или разклонен алкоксиалкокси, линеен или разклонен халогеноалкил или линеен или разклонен алкенил във всеки случай с до 4 въглеродни атома, F, Cl, Br, I, CN, SCH_3 , OCF_3 , NO_2 , NR^8R^9 или $NR^{14}COR^{17}$, където

R^{14} означава водород, линеен или разклонен алкил с до 8 въглеродни атома, или цикло-

алкил с 3 до 8 въглеродни атома, и

R^{17} означава водород, линеен или разклонен алкил с до 12 въглеродни атома, линеен или разклонен алкенил с до 12 въглеродни атома, арил с 6 до 10 въглеродни атома, ароматен хетероцикъл с 1 до 9 въглеродни атома и до 3 хетероатома от групата, състояща се от S, N и O, или циклоалкил с 3 до 8 въглеродни атома, които евентуално могат да бъдат допълнително заместени с F, Cl, Br, хидроксид, метил, етил, n-пропил, i-пропил, n-бутил, s-бутил, i-бутил, t-бутил, метокси, етокси, амино, ацетиламино, NO_2 , CF_3 , OCF_3 или CN;

и/или циклените радикали могат да бъдат кондензирани с ароматен или наситен карбоцикъл с 1 до 10 въглеродни атома или ароматен или наситен хетероцикъл с 1 до 9 въглеродни атома и до 3 хетероатома от групата, състояща

се от S, N и/или O,

R^3 означава водород или флуор,

m означава цяло число от 1 до 2,

W означава CH_2 , $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$,
 $\text{CH}=\text{CHCH}_2$,

U означава $-\text{CH}_2-$,

A означава фенил, пиридил, тиенил или
 тиазолил, който евентуално може да е еднократ-
 но до трикратно заместен с метил, етил, п-
 пропил, i-пропил, n-бутил, i-бутил, s-бутил, t-
 бутил, CF_3 , метокси, етоксид, F, Cl, Br,

R^2 означава COOR^{24} ,

където

R^{24} означава водород или линеен или раз-
 клонен алкил с до 4 въглеродни атома,

X означава линеен или разклонен алки-
 лен с до 8 въглеродни атома или линеен или раз-
 клонен алкендирил с до 8 въглеродни атома, ко-
 ито във всеки случай могат да съдържат една
 до три групи от групата, състояща се от фенил, 20
 фенилокси, O, CO и CONR^{30} ,

където

R^{30} означава водород, линеен или разкло-
 нен алкил с до 6 въглеродни атома или циклоал-
 кил с 3 до 6 въглеродни атома,

n означава 1 или 2,

R^1 означава COOR^{35} ,

където

R^{35} означава водород или линеен или раз-
 клонен алкил с до 6 въглеродни атома.

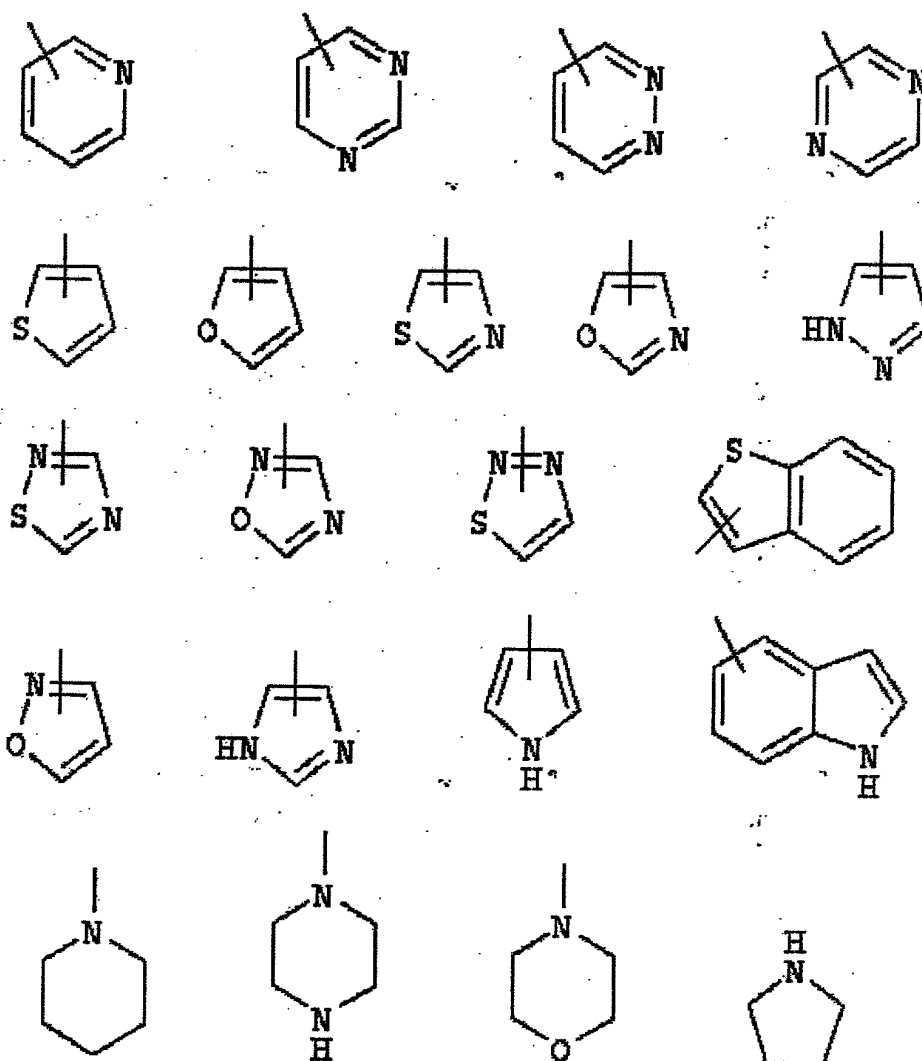
2. Съединения съгласно претенция 1,

където

V означава O,

Q означава линеен или разклонен алки-
 лен с до 9 въглеродни атома или линеен или раз-
 клонен алкендирил, или линеен или разклонен ал-
 киндирил с до 4 въглеродни атома, които могат
 да бъдат еднократно заместени с халоген,

Y означава H, циклохексил, фенил или хе-
 тероцикъл от групата, състояща се от



при което циклените радикали могат да бъдат във всеки случай еднократно до трикратно заместени с линеен или разклонен алкил, линеен или разклонен алкенил, линеен или разклонен алкинил, линеен или разклонен алкокси, линеен или разклонен алкоксиалкокси, линеен или разклонен халогеноалкил, линеен или разклонен халогеноалкокси, във всеки случай, с до 4 въглеродни атома, линеен или разклонен циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атома, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ или CONR¹¹R¹²,

където

R⁶ означава водород, линеен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атома или линеен или разклонен халогеноалкил с до 4 въглеродни атома,

R⁷ означава водород или линеен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атома,

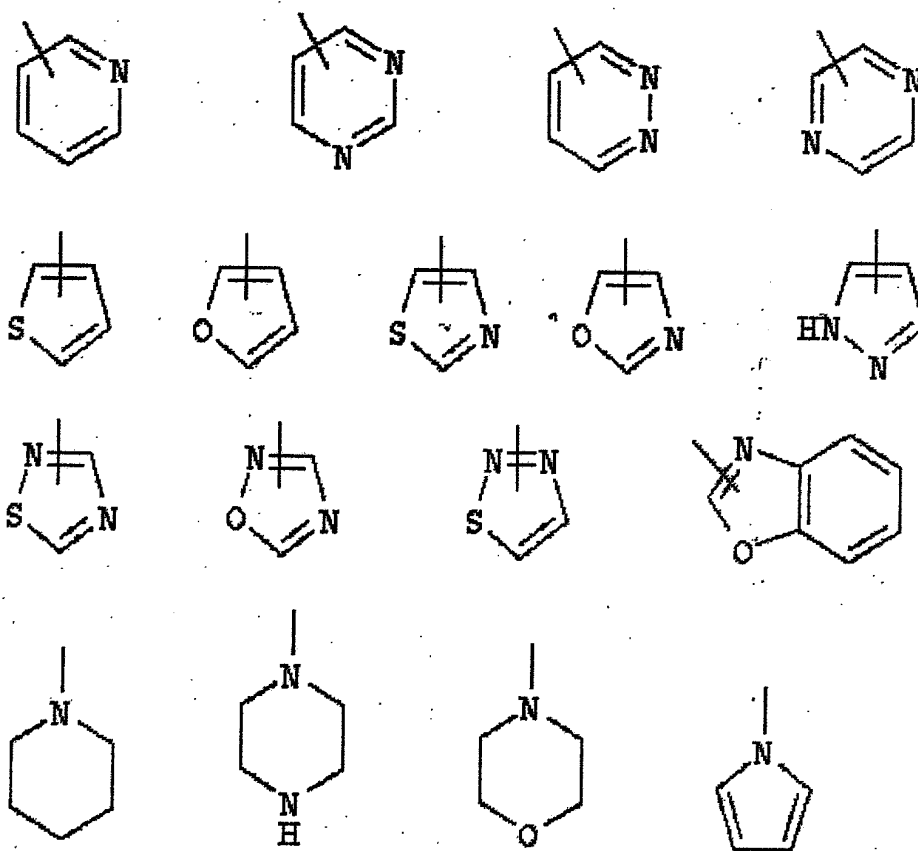
R⁸, R⁹, R¹¹ и R¹², независимо един от друг, означават водород, линеен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атома или фенил,

при което фениловият радикал може да е еднократно до трикратно заместен с F, Cl, Br, хидрокси, метил, етил, n-пропил, i-пропил, n-бутил, s-бутил, i-бутил, t-бутил, метокси, етокси, amino, ацетиламино, NO₂, CF₃, OCF₃ или CN, или два заместители R⁸ и R⁹, или R¹¹ и R¹² може да са свързани един с друг, образувайки пет- или шестчленен пръстен, който може да е прекъснат чрез O или N,

R¹⁰ означава водород, линеен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атома или фенил,

при което фениловият радикал може да е еднократно до трикратно заместен с F, Cl, Br, хидрокси, метил, етил, n-пропил, i-пропил, n-бутил, s-бутил, i-бутил, t-бутил, метокси, етокси, amino, ацетиламино, NO₂, CF₃, OCF₃ или CN;

и/или циклените радикали могат да бъдат във всеки случай еднократно до трикратно заместени с фенил или с хетероцикъл от групата, състояща се от



които могат да бъдат свързани директно или чрез група от O, S, SO, SO₂ линеен или разклонен алкилен, линеен или разклонен алкендиил, линеен или разклонен алкилокси, линеен или разклонен оксиалкилокси, линеен или разклонен сулфонилалкил, линеен или разклонен тиаалкил във всеки случай с до 4 въглеродни атома и които могат да са еднократно до трикратно заместени с линеен или разклонен алкил, линеен или разклонен алкокси, линеен или разклонен алкоксиалкокси, линеен или разклонен халогеноалкил или линеен или разклонен алкенил във всеки случай с до 4 въглеродни атома, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ или NR¹⁴COR¹⁷,
където

R¹⁴ означава водород, линеен или разклонен алкил с до 6 въглеродни атома или циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атома, и

R¹⁷ означава водород, линеен или разклонен алкил с до 6 въглеродни атома, линеен или разклонен алкенил с до 6 въглеродни атома, арил с 6 до 10 въглеродни атома, ароматен хетероцикъл с 1 до 9 въглеродни атома и до 3 хетероатома от групата, състояща се от S, N и O или циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атома, които евентуално могат да бъдат допълнително заместени с F, Cl, Br, хидрокси, метил, етил, n-пропил, i-пропил, n-бутил, s-бутил, i-бутил, t-бутил, метокси, етокси, amino, ацетиламино, NO₂, CF₃, OCF₃ или CN;

и/или циклените радикали могат да бъдат кондензирани с ароматен или наситен карбоцикъл с 1 до 10 въглеродни атома или ароматен или наситен хетероцикъл с 1 до 9 въглеродни атома и до 3 хетероатома от групата, състояща се от S, N и/или O,

R³ означава водород или флуор,

m означава цяло число от 1 до 2,

W означава -CH₂- или -CH₂CH₂-,

U означава -CH₂-,

A означава фенил, който евентуално може да е еднократно до трикратно заместен с метил, етил, n-пропил, i-пропил, n-бутил, i-бутил, s-бутил, t-бутил, CF₃, метокси, етокси, F, Cl, Br,

R² означава COOR²⁴,

където

R²⁴ означава водород или линеен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атома,

X означава линеен или разклонен алкилен с до 6 въглеродни атома или линеен или разклонен алкендиил с до 6 въглеродни атома, които във всеки случай могат да съдържат една до три групи от групата, състояща се от фенилокси, O, CO и CONR³⁰,

където

R³⁰ означава водород, линеен или разклонен алкил с до 6 въглеродни атома или циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атома,

n означава 1 или 2,

R¹ означава COOR³⁵,

където

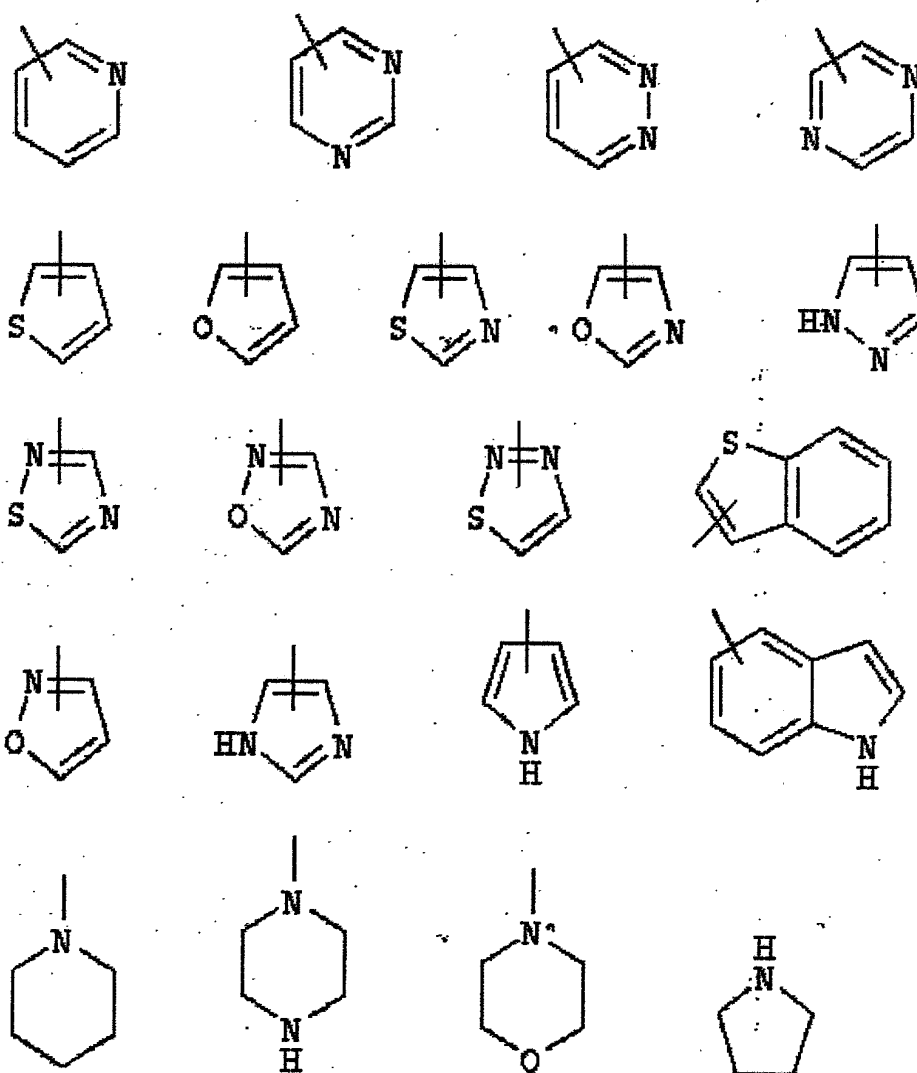
R³⁵ означава водород или линеен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атома.

3. Съединения съгласно претенция 1, където

V означава O,

Q означава линеен или разклонен алкилен с до 9 въглеродни атома или линеен или разклонен алкендиил, или линеен или разклонен алкиндиил с до 4 въглеродни атома, които могат да бъдат еднократно заместени с халоген,

Y означава H, циклохексил, фенил или хетероцикъл от групата, състояща се от



при което циклените радикали могат да бъдат във всеки случай еднократно до трикратно замествени с линеен или разклонен алкил, линеен или разклонен алкенил, линеен или разклонен алкинил, линеен или разклонен алкокси, линеен или разклонен алкоксиалкокси, линеен или разклонен халогеноалкил, линеен или разклонен халогеноалкокси, във всеки случай с до 4 въглеродни атома, линеен или разклонен циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атома, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ или CONR¹¹R¹²,

където

R⁶ означава водород, линеен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атома или линеен или разклонен халогеноалкил с до 4 въглеродни атома,

R⁷ означава водород или линеен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атома,

R⁸, R⁹, R¹¹ и R¹², независимо един от друг, означават водород, линеен или разклонен алкил

с до 4 въглеродни атома или фенил,

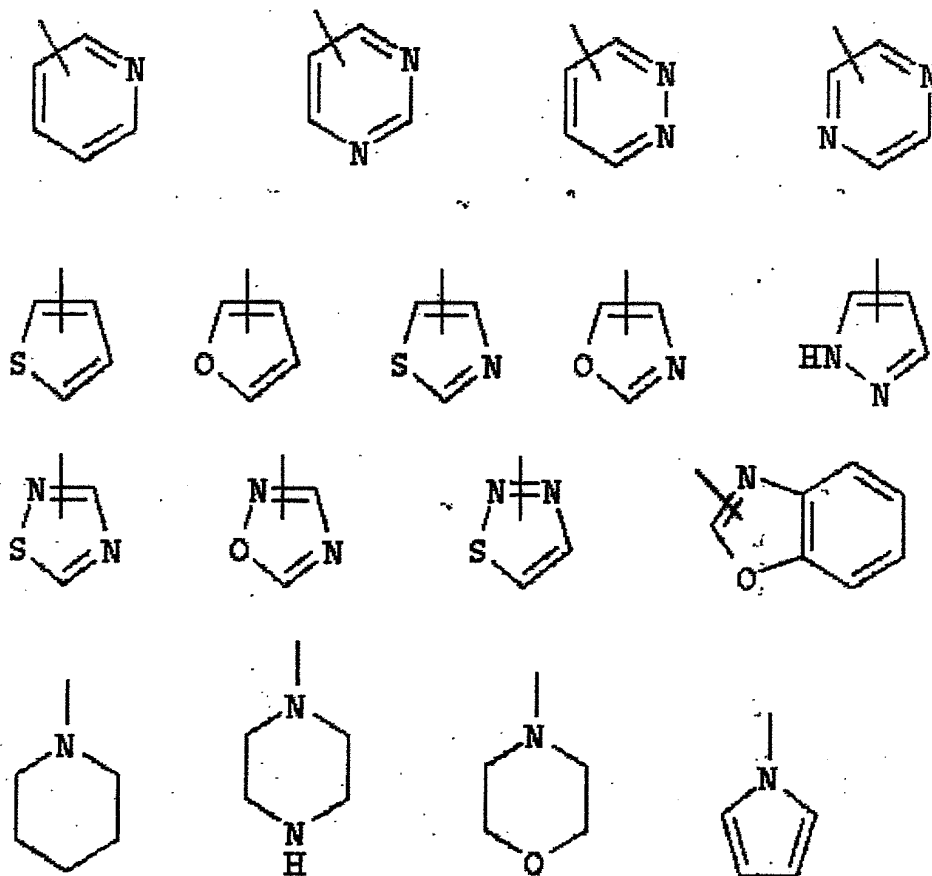
при което фениловият радикал може да е еднократно до трикратно замесен с F, Cl, Br, хидрокси, метил, етил, n-пропил, i-пропил, n-бутил, s-бутил, i-бутил, t-бутил, метокси, етокси, 35 амино, ацетиламино, NO₂, CF₃, OCF₃ или CN, или два заместители R⁸ и R⁹, или R¹¹ и R¹² може да са свързани един с друг, образувайки пет- или шестчленен пръстен, който може да е прекъснат чрез O или N,

R¹⁰ означава водород, линеен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атома или фенил,

при което фениловият радикал може да е еднократно до трикратно замесен с F, Cl, Br, хидрокси, метил, етил, n-пропил, i-пропил, n-бутил, s-бутил, i-бутил, t-бутил, метокси, етокси, 45 амино, ацетиламино, NO₂, CF₃, OCF₃ или CN;

и/или циклените радикали могат да бъдат във всеки случай еднократно до трикратно замествени с фенил или с хетероцикъл от групата,

състояща се от



които могат да бъдат свързани директно или чрез група от O, S, SO, линеен или разклонен алкилен, линеен или разклонен алкендиил, линеен или разклонен алкилокси, линеен или разклонен оксиалкилокси, линеен или разклонен сулфонилалкил, линеен или разклонен тиаалкил, във всеки случай, с до 4 въглеродни атоми и които могат да са еднократно до трикратно заместени с линеен или разклонен алкил, линеен или разклонен алкокси, линеен или разклонен алкоксиалкокси, линеен или разклонен халогеноалкил, или линеен или разклонен алкил във всеки случай с до 4 въглеродни атома, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ или NR¹⁴COR¹⁷,

където

R¹⁴ означава водород, линеен или разклонен алкил с до 6 въглеродни атома или циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атома, и

R¹⁷ означава водород, линеен или разклонен алкил с до 6 въглеродни атома, линеен или разклонен алкенил с до 6 въглеродни атома, арил с 6 до 10 въглеродни атома, ароматен хете-

роцикъл с 1 до 9 въглеродни атома и до 3 хетероатома от групата, състояща се от S, N и/или O, или циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атома, които евентуално могат да бъдат допълнително заместени с F, Cl, Br, хидрокси, метил, етил, n-пропил, i-пропил, n-бутил, s-бутил, i-бутил, t-бутил, метокси, етокси, amino, ацетиламино, NO₂, CF₃, OCF₃ или CN;

и/или циклените радикали могат да бъдат кондензирани с ароматен или наситен карбоцикъл с 1 до 10 въглеродни атома или ароматен или наситен хетероцикъл с 1 до 9 въглеродни атома и до 3 хетероатома от групата, състояща се от S, N и O,

R³ означава водород или флуор,

m означава цяло число от 1 до 2,

W означава -CH₂- или -CH₂CH₂-,

U означава -CH₂-,

A означава фенил, който евентуално може да е еднократно до трикратно замесен с метил, етил, n-пропил, i-пропил, n-бутил, i-бутил, s-бутил, t-бутил, CF₃, метокси, етокси, F, Cl, Br,

R^2 означава COOH ,

X означава линеен или разклонен алкилен с до 6 въглеродни атома или линеен или разклонен алкендиол с до 6 въглеродни атома, които могат да съдържат във всеки случай една до три групи от групата, състояща се от фенилокси, O, CO и CONR^{30} ,

където

R^{30} означава водород, линеен или разклонен алкил с до 6 въглеродни атома или циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атома,

n означава 1 или 2,

R^1 означава COOH .

4. Съединения съгласно претенция 1, където

V означава O,

Q означава CH_2 ,

Y означава фенил, който е заместен с радикал, избран от групата, състояща се от 2-фенилетил, циклохексил, 4-хлорофенил, 4-метоксифенил, 4-трифлуорометилфенил, 4-цианофенил, 4-хлорофенокси, 4-метоксифенокси, 4-трифлуорометилфенокси, 4-цианофенокси, 4-метилфенил,

R^3 означава водород или флуор,

m означава цяло число от 1 до 2,

W означава CH_2CH_2 ,

U означава $-\text{CH}_2-$,

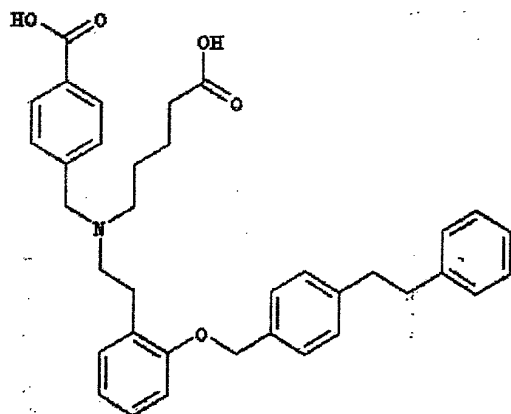
A означава фенил,

R^2 означава COOH , където R^2 е в 4-та позиция спрямо радикала U,

X означава $(\text{CH}_2)_4$,

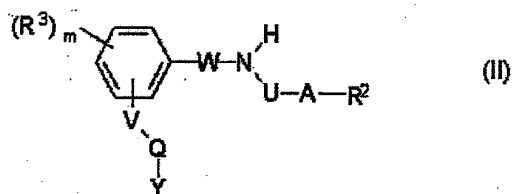
R^1 означава COOH .

5. Съединение съгласно претенция 1 със следната структурна формула



6. Метод за получаване на съединения с обща формула (I), характеризиращ се с това, че

[A] съединения с формула (II)



взаимодействат със съединения с формула (III)



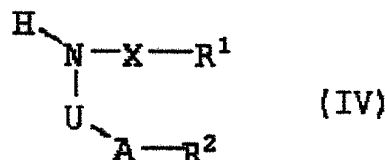
където

R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A и m имат същите значения, както в претенция 1,

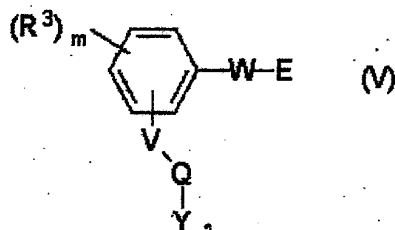
E означава или отцепваща се група, която се замества в присъствието на основа, или една евентуално активирана хидроксигрупа;

или

[B] съединения с формула (IV)



взаимодействат със съединения с формула (V)



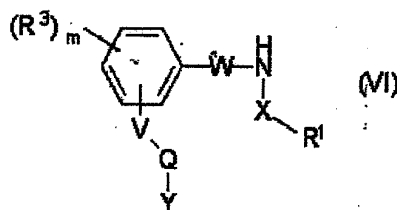
където

R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A и m имат същите значения както в претенция 1,

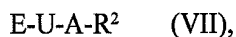
E означава или отцепваща се група, която се замества в присъствието на основа, или евентуално активирана хидроксигрупа;

или

[C] съединения с формула (VI)



взаимодействат със съединения с формула (VII)



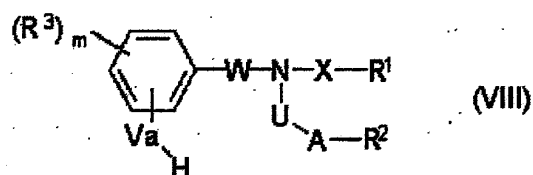
където

$R^1, R^2, R^3, V, Q, Y, W, X, U, A$ и m имат същите значения, както в претенция 1,

E означава или отцепваща се група, която се замества в присъствието на основа, или евентуално активирана хидроксигрупа;

или

[D] съединения с формула (VIII),



където

Va означава O или S , а

$W, A, X, U, R^1, R^2, R^3$ и m имат същите значения, както в претенция 1, взаимодействат със съединения с формула (IX),



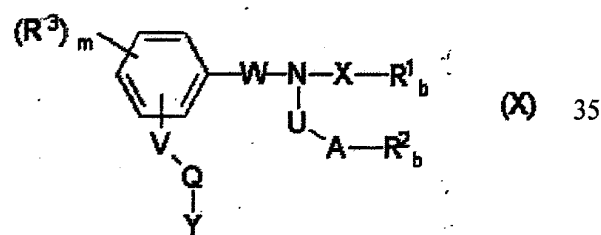
където

Q, Y имат същите значения, както в претенция 1,

E означава или отцепваща се група, която се замества в присъствието на основа, или евентуално активирана хидроксигрупа;

или

[E] съединения с формула (X),



където

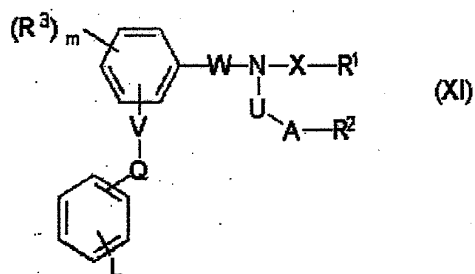
R^3, V, Q, Y, W, X, U, A и m имат същите значения както в претенция 1,

R^1_b и R^2_b всеки независимо представлява CN или $COOAlk$, при което Alk означава линеен или разклонен алкилов радикал с до 6 въглеродни атома,

се превръщат с водни разтвори на силни киселини или силни основи в съответните свободни карбоксилни киселини;

или

[F] съединения с формула (XI)



където

$R^1, R^2, R^3, V, Q, Y, W, X, U, A$ и m имат същите значения, както в претенция 1,

L означава Br, I или групата CF_3SO_2-O , взаимодействат със съединения с формула (XII)



където

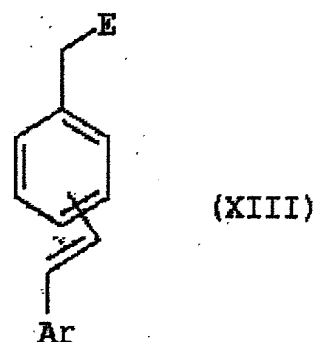
M означава арилов или хетероарилов радикал, линеен или разклонен алкилов, алкенилов или алкинилов радикал или циклоалкилов радикал или означава арилалкилов, арилалкенилов или арилалкинилов радикал,

Z означава групите $-B(OH)_2, -CH=CH, -CH=CH_2$ или $-Sn(nBu)_3$,

в присъствието на паладиево съединение, евентуално допълнително в присъствието на редуктор и други добавки и в присъствието на основа;

или

[G] съединения с формула (XIII),

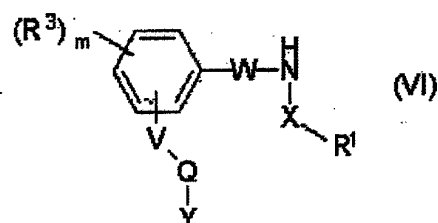
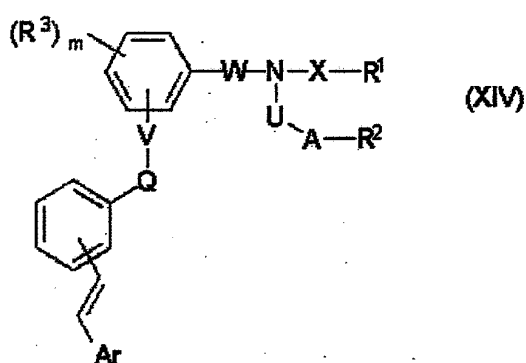


където

Ar означава арилов или хетероарилов радикал,

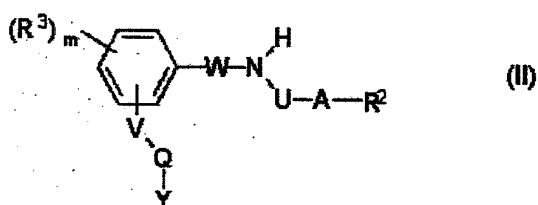
E означава отцепваща се група, която се замества в присъствието на основа,

взаимодействат съгласно метод D със съединения с формула (VIII) и така получените съединения с формула (XIV)



се хидрират с водород в присъствието на катализатор.

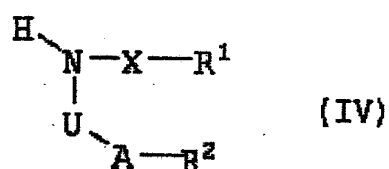
7. Съединения с формула (II),



където

V, Q, Y, R³, m, W, N, U, A и R² имат същите значения, както в претенция 1.

8. Съединения с формула (IV),



където

U, A, X, R¹ и R² имат същите значения, както в претенция 1.

9. Съединения с формула (VI),

където

V, Q, Y, R³, m, W, X и R¹ имат същите значения, както в претенция 1.

10. Лекарствени средства, съдържащи най-малко едно съединение с обща формула (I) съгласно която и да е претенция от 1 до 5.

11. Използване на съединения с формула (I) съгласно която и да е претенция от 1 до 5 за получаване на лекарство за лечение на сърдечносъдови заболявания.

12. Използване на съединения с обща формула (I) съгласно която и да е претенция от 1 до 5 за получаване на лекарствени средства за лечение на ангина пекторис, исхемии и сърдечна недостатъчност.

13. Използване на съединения с обща формула (I) съгласно която и да е претенция от 1 до 5 за получаване на лекарствени средства за лечение на хипертония, тромбоемболични заболявания, артеросклероза и венозни заболявания.

14. Използване на съединения с обща формула (I) съгласно която и да е претенция от 1 до 5 за получаване на лекарствени средства за лечение на фибротични заболявания.

15. Използване съгласно претенция 14, където фибротичното заболяване е хепатитна фиброза.