

Предпосылки изобретения

Настоящее изобретение относится к агонистам простагландина, к фармацевтическим композициям, содержащим такие агонисты, и к применению таких агонистов для предупреждения потери кости, либо восстановления или увеличения костной массы, в том числе к лечению состояний, которые свидетельствуют о низкой костной массе у млекопитающих, в том числе у людей.

Остеопороз является системным скелетным заболеванием, которое характеризуется низкой костной массой и деградацией костной ткани, с последующим увеличением хрупкости кости и восприимчивости к перелому. В США это состояние поражает более 25 миллионов человек и является причиной более 1,3 миллионов переломов каждый год, в том числе 500000 переломов позвоночника, 250000 переломов шейки бедра и 240000 переломов запястья ежегодно. Переломы шейки бедра являются наиболее серьезными последствиями остеопороза, при этом в течение года умирают 5-20% пациентов, а свыше 50% оставшихся в живых имеют ухудшение физического состояния.

Наиболее сильно подвергаются риску остеопороза люди пожилого возраста, и поэтому предсказывают, что эта проблема будет существенно усиливаться со старением населения. Ожидается, что общее число переломов в мире увеличится в три раза за ближайшие 60 лет, а по оценкам некоторого исследования в 2050 году в мире будет 4,5 миллиона случаев перелома шейки бедра.

Женщины подвергаются риску остеопороза более сильно, чем мужчины. Они испытывают резкое ускорение потери кости в течение 5 лет после менопаузы. Другие факторы, которые увеличивают риск, включают в себя курение, злоупотребление алкоголем, сидячий образ жизни и недостаточное потребление кальция.

В настоящее время существует два основных типа фармакотерапии для лечения остеопороза. Первым является применение антирезорбтивных соединений для уменьшения резорбции костной ткани.

Эстроген является примером антирезорбтивного агента. Известно, что эстроген сокращает переломы. Кроме того, описано, что эстроген, особенно при пероральном приеме, понижает уровни плазмы липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и увеличивает уровни плазмы полезных липопротеинов высокой плотности (ЛВП) (Black et al., EP 0605193A1). Однако недостаток эстрогена заключается в том, что в восстановленном остеопорозном скелете он не возвращает кость обратно до уровней молодого взрослого человека. Более того, длительная терапия эстрогеном была, однако, причастна к ряду расстройств, включая увеличение риска рака матки, рака эндометрия и, вероятно, рака груди, заставляя многих женщин избегать этого

лечения. Существенные нежелательные эффекты, связанные с терапией эстрогеном, подкрепляют необходимость разработки альтернативных терапий для остеопороза, которые обладают желательным действием на сыворотку ЛНП, но не вызывают нежелательных эффектов.

Вторым типом фармакотерапии для лечения остеопороза является применение анаболических агентов для стимулирования образования кости и увеличения костной массы. Предполагают, что этот класс агентов восстанавливает кость до установленного остеопорозного скелета.

Известны (патент США № 4112236) некоторые интерфениленовые 8-аза-9-диоксотиа-11,12-секопростагландины для лечения пациентов с нарушенной деятельностью почек.

Известны (патенты Великобритании 1478281, 1479156 и патенты США № 4175203, 4055596, 4175203, 3987091 и 3991106) некоторые агонисты простагландина, которые можно применять, например, в качестве почечных вазодилаторов.

Известны (патент США № 4033996) некоторые 8-аза-9-оксо(и диоксо)гиа-11,12-секопростагландины, которые можно применять в качестве почечных вазодилаторов для предотвращения образования тромбов, для индуцирования высвобождения гормона роста и в качестве регуляторов иммунного ответа.

Известны (патент Франции № 897566) некоторые производные аминокислот для лечения неврологических, психических или сердечно-сосудистых заболеваний.

Известна (J.Org.Chem. 26; 1961; 1437) N-ацетил-N-бензил-п-аминофенил-меркаптоуксусная кислота.

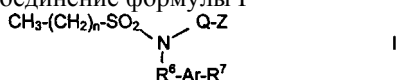
Обнаружено, что кроме остеопороза, только в Америке приблизительно 20-25 миллионов женщин и увеличивающееся число мужчин имеют переломы позвоночника как следствие пониженной костной массы, в дополнение к 250000 случаям переломов шейки бедра, о которых сообщают ежегодно. Последний случай ассоциируется с 12%-ной смертностью в течение первых двух лет и с 30% пациентов, которые требуют после перелома домашнего ухода под наблюдением медсестры. Несмотря на то, что это уже имеет важное значение, предполагают, что экономические и медицинские последствия выздоровления из-за медленного или неполного заживления этих переломов кости усиливаются вследствие старения основного населения. Несмотря на разработку нескольких обнадеживающих терапий (бис-фосфонаты, например) для предотвращения потери кости с возрастом и, таким образом, уменьшения вероятности переломов, приводящих к ослаблению здоровья, эти терапии не предназначены для восстановления костной массы, если перелом уже произошел.

Было показано, что эстроген улучшает качество заживления аппендикулярных переломов (Bolander et al., 38th Annual Meeting Orthopedic Research Society). Таким образом, заместительная терапия эстрогенами, по-видимому, может быть способом восстановления после переломов. Однако, пациенты соглашались с терапией эстрогеном сравнительно редко из-за побочных эффектов, в том числе возобновления менструации, мастодинии, увеличения риска рака матки, увеличения риска рака груди, и сопутствующего применения прогестина. Кроме того, мужчины, видимо, возражают против терапии эстрогеном. Очевидно, что существует потребность в терапии, которая приносит бы пользу пациентам, которые страдают от переломов, приводящих к ослаблению здоровья, или которые имеют низкую костную массу, и с которой соглашались бы большее количество пациентов.

Хотя существует множество терапий остеопороза, остается потребность в альтернативных терапиях остеопороза и продолжают поиски в этой области. Кроме того, есть потребность в терапиях для излечения переломов кости.

Сущность изобретения

Согласно данному изобретению предложено соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, где

n равно числу от 0 до 5;

группировка $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n$ - возможно моно-, ди- или тризамещена по углероду независимо гидрокси, (C_1-C_4) алкилом или галогеном-;

Q представляет собой

$-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкилен-W- (C_1-C_3) алкилен-,

$-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ алкилен-, причем указанный $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ алкилен- возможно замещен заместителями в количестве вплоть до четырех, независимо выбранными из фтора- или (C_1-C_4) алкила,

$-\text{X}-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ алкилен-,

$-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ алкилен-X-,

$-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ алкилен-X- (C_1-C_3) алкилен-,

$-(\text{C}_2-\text{C}_4)$ алкилен-W-X- (C_0-C_3) алкилен-,

$-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ алкилен-X-W- (C_1-C_3) алкилен-,

$-(\text{C}_2-\text{C}_5)$ алкилен-W-X-W- (C_1-C_3) алкилен-,

где два присутствующих W не зависят друг от друга,

$-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкиленэтилен- (C_1-C_4) алкилен-,

$-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкиленэтилен- (C_0-C_2) алкилен-

X- (C_0-C_5) алкилен-,

$-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкиленэтилен- (C_0-C_2) алкилен-

X-W- (C_1-C_3) алкилен-,

$-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкиленэтилен- (C_1-C_4) алкилен-

или

$-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкиленэтилен-X- (C_0-C_3) алкилен-;

W представляет собой окси, тио, сульфино, сульфонил, аминсульфонил-, -моно-N- (C_1-C_4) алкиленаминсульфонил-, сульфониламино, N-

(C_1-C_4) алкиленсульфониламино, карбоксамино, N- (C_1-C_4) алкиленкарбоксамино, карбоксаминоокси, N- (C_1-C_4) алкиленкарбоксаминоокси, карбамоил, -моно-N- (C_1-C_4) алкиленкарбамоил, карбамоилокси или -моно-N- (C_1-C_4) алкиленкарбамоилокси, где указанные алкильные группы W возможно замещены по углероду атомами фтора в количестве от одного до трех;

X представляет собой 5- или 6-членное ароматическое кольцо, которое возможно имеет один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы; причем указанное кольцо возможно моно- или ди-замещено независимо галогеном-, (C_1-C_3) алкилом, трифторметилом, трифторметилокси, дифторметилокси, гидроксилом, (C_1-C_4) алкокси или карбамоилом;

Z представляет собой карбоксил, (C_1-C_6) алкоксикарбонил, тетразолил, 1,2,4-оксадиазолил, 5-оксо-1,2,4-оксадиазолил, (C_1-C_4) алкилсульфонилкарбамоил или фенилсульфонилкарбамоил;

R^6 представляет собой связь, (C_1-C_8) алкилен, тио (C_1-C_4) алкилен или окси (C_1-C_4) алкилен, причем указанный (C_1-C_8) алкилен является возможно моно-ненасыщенным, и где R^6 возможно моно-, ди- или тризамещен независимо фтором-, метилом или хлором-;

Ag является частично насыщенным, полностью насыщенным или полностью ненасыщенным 5-8-членным кольцом, которое возможно имеет от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, или бициклическим кольцом, состоящим из двух конденсированных частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных 5- или 6-членных колец, взятых независимо, которое возможно имеет от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

R^7 представляет собой -H, -V-Ar², -S-Ar² или -O-Ar², где Ar² является частично насыщенным, полностью насыщенным или полностью ненасыщенным 5-8-членным кольцом, которое возможно имеет от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, или бициклическим кольцом, состоящим из двух конденсированных частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных 5- или 6-членных колец, взятых независимо, которое возможно имеет от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

указанные группировки Ag и Ar² возможно замещены по углероду на одном кольце, если группировка является моноциклической, или на одном или обоих кольцах, если группировка является бициклической, заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из R¹, R² и R³, где R¹, R² и R³ представляют собой гидрокси, нитро, галоген-, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкоксикар-

бонил, (C₁-C₇)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₄)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₄)алканоил, формил, (C₁-C₈)алканоил, (C₁-C₆)алканоил(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₄)алканоиламино, (C₁-C₄)алкоксикарбониламино, сульфониламино, (C₁-C₄)алкилсульфониламино, (C₁-C₄)алкилсульфонамидо, (C₁-C₄)алкилсульфонамидо, амино, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₄)алкиламино, карбамоил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₄)алкилкарбамоил, циано-, тиол, (C₁-C₆)алкилтио, (C₁-C₆)алкилсульфинил, (C₁-C₄)алкилсульфонил или моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₄)алкиламиносульфинил;

R¹, R² и R³ возможно моно-, ди- или тризамещены по углероду независимо галогеном- или гидроксидом; и

V представляет собой связь или (C₁-C₃) алкилен, который возможно моно- или дизамещен независимо гидроксидом или фтором-, при условии, что когда R⁶ представляет собой (C₂-C₄)алкилен, а R⁷ представляет собой -H, и Ag представляет собой циклопент-1-ил, циклогекс-1-ил, циклогепт-1-ил или циклоокт-1-ил, тогда указанные (C₅-C₈)циклоалкильные заместители не замещены по положению один гидроксидом.

Предпочтительным воплощением является предложенное соединение, как оно описано выше, где группировка CH₃-(CH₂)_n- возможно моно-, ди- или тризамещена по углероду фтором-;

X представляет собой фенил, тиенил или тиазолил, причем указанные фенил, тиенил или тиазолил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом, метокси, дифторметокси или трифторметокси;

W представляет собой окси, тио или сульфониламино;

Z представляет собой карбоксил, (C₁-C₄) алкоксикарбонил или тетразолил;

R⁶ представляет собой метилен или этилен; каждый из Ag и Ag² независимо друг от друга представляет собой (C₅-C₇)циклоалкил, фенил, тиенил, тиазолил, пиридил, пиримидил, оксазолил, фуранил, имидазолил, изоксазолил, пиазинил или пиазолил;

R¹ представляет собой галоген-, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₇)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил или (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₄)алкил, причем указанные (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₇)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил или (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₄)алкил возможно моно-, ди- или тризамещены независимо гидроксидом, фтором- или хлором-; и

R² и R³ представляют собой хлор-, фтор-, метил, метокси, дифторметокси, трифторметокси или трифторметил.

Также предпочтительно соединение, где n равно числу от 0 до 2;

Q представляет собой

-(C₂-C₆)алкилен-W-(C₁-C₃)алкилен-,

-(C₄-C₈)алкилен-, причем указанный -(C₄-C₈)алкилен- возможно замещен заместителями в количестве вплоть до четырех, независимо выбранными из фтора- или (C₁-C₄)алкила,

-X-(C₂-C₅)алкилен-,

-(C₁-C₅)алкилен-X-,

-(C₁-C₃)алкилен-X-(C₁-C₃)алкилен-,

-(C₂-C₄)алкилен-W-X-(C₀-C₃)алкилен- или

-(C₀-C₄)алкилен-X-W-(C₁-C₃)алкилен-;

R⁷ представляет собой -V-Ag² или -O-Ag²;

каждый из Ag и Ag² независимо друг от друга представляет собой фенил, пиридил или тиенил;

V представляет собой связь или (C₁-C₂)алкилен;

R¹ представляет собой хлор-, фтор-, (C₁-C₄) алкил или (C₁-C₄)алкокси, причем указанные (C₁-C₄)алкил и (C₁-C₄)алкокси возможно моно-, ди- или тризамещены независимо гидроксидом или фтором-; и

каждый из R² и R³ независимо друг от друга представляет собой хлор- или фтор-.

Конкретными предпочтительными соединениями по изобретению являются:

7-[(2'-гидрокси-метил-бифенил-4-ил-метил)метансульфониламино]энантиомерную кислоту,

7-[[4-(3-гидрокси-метил-тиофен-2-ил)бензил]метансульфониламино]энантиомерную кислоту или

7-[(2'-хлор-бифенил-4-ил-метил)метансульфониламино]энантиомерную кислоту.

Также предпочтительны соединения по изобретению, где

n равно 0,

Q представляет собой n-гексилен;

Z представляет собой карбоксил;

R⁶ представляет собой метилен; и

группировка -Ag-R⁷ представляет собой 4-(2-гидрокси-метил-фенил)фенил.

Также предпочтительны соединения по изобретению, где

n равно 0;

Q представляет собой n-гексилен;

Z представляет собой карбоксил;

R⁶ представляет собой метилен; и

группировка -Ag-R⁷ представляет собой 4-(3-гидрокси-метил-тиен-2-ил)фенил.

Также предпочтительны соединения по изобретению, где

n равно 0;

Q представляет собой n-гексилен;

Z представляет собой карбоксил;

R⁶ представляет собой метилен; и

группировка -Ag-R⁷ представляет собой 4-(2-хлор-фенил)фенил.

Также предпочтительны соединения по изобретению, где

n равно числу от 0 до 5;

X представляет собой фенил, тиенил или тиазолил, причем указанные фенил, тиенил или тиазолил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом, метокси, дифторметокси или трифторметилокси;

W представляет собой окси, тио или сульфониламино;

Z представляет собой карбоксил, (C₁-C₄) алкоксикарбонил или тетразолил;

R⁶ представляет собой (C₁-C₈)алкилен или окси(C₁-C₄)алкилен, причем указанный (C₁-C₈) алкилен возможно является мононенасыщенным, и где R⁶ возможно моно-, ди- или тризамещен независимо метилом, фтором- или хлором-;

R⁷ представляет собой -H;

Ag представляет собой фенил, тиенил, пиридил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, нафталинил, бензо[b]фуранил, бензо[b]тиофенил, инданил, фуранил, бензо[1,3]диоксолил, бензимидазолил, бензизоксазолил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, 2,3-дигидробензофуранил, пирозолил, пиримидил, имидазолил, хинолинил, изохинолинил, бензоксазолил, бензотиазолил, индолил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил, циклогексил, циклопентил, циклобутил, циклогептил или хроманил;

R¹ представляет собой галоген-, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₇)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, (C₁-C₇) алканоил или (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₄)алкил, причем указанные (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₇)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, (C₁-C₇)алканоил или (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₄)алкил возможно моно-, ди- или тризамещены независимо гидрокси, фтором- или хлором-; и

каждый из R² и R³ независимо друг от друга представляет собой гидрокси, галоген-, трифторметил, (C₁-C₇)алкил, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₅) алканоил, циано, (C₃-C₇)циклоалкил, (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₄)алкил, формил, дифторметоксид, трифторметоксид или карбамоил.

Другими предпочтительными соединениями по изобретению являются соединения, где

R⁶ представляет собой метилен;

n равно числу от 0 до 2;

R⁷ представляет собой -H;

Ag представляет собой фенил, тиазолил, пиридил, тиенил, оксазолил, фуранил, циклопентил или циклогексил, где Ag замещен, по меньшей мере, R¹;

R¹ представляет собой (C₁-C₇)алкил или (C₁-C₅)алкокси, причем указанные (C₁-C₇)алкил или (C₁-C₅)алкокси возможно моно-, ди- или тризамещены независимо гидрокси или фтором-; и

каждый из R² и R³ независимо друг от друга представляет собой хлор-, фтор-, метил, дифторметоксид, трифторметоксид или трифторметил.

В соответствии с еще одним аспектом данного изобретения предложено соединение, которое представляет собой

7-{{[4-(1-гидрокси)гексил]бензил}метансульфониламино}энантиомерную кислоту,

7-{{[4-(4-бутилбензил)метансульфониламино}энантиомерную кислоту,

7-{{[5-(1-гидрокси)гексил]тиофен-2-илметил}метансульфониламино}энантиомерную кислоту или

(3-{{[4-(4-бутилбензил)метансульфониламино]метил}фенил}уксусную кислоту.

Предпочтительными соединениями по изобретению являются соединения, где

Q представляет собой -(C₂-C₆)алкилен-W-(C₁-C₃)алкилен-; и

W представляет собой окси.

Также предпочтительны соединения, где

Q представляет собой -(C₃-C₈)алкилен-, причем указанный -(C₃-C₈)алкилен- возможно замещен атомами фтора в количестве от одного до четырех.

Также предпочтительны соединения, где n равно 0;

Q представляет собой n-гексилен;

Z представляет собой карбоксил;

R⁶ представляет собой метилен; и

группировка -Ag-R⁷ представляет собой 4-(1-гидрокси-n-гексилен-1-ил)фенил.

Предпочтительны также соединения, где n равно 0;

Q представляет собой n-гексилен;

Z представляет собой карбоксил;

R⁶ представляет собой метилен; и

группировка -Ag-R⁷ представляет собой 4-(n-бутилен-1-ил)фенил.

К другим предпочтительным воплощениям изобретения является соединение, как оно описано выше, где

n равно 0;

Q представляет собой n-гексилен;

Z представляет собой карбоксил;

R⁶ представляет собой метилен; и

группировка -Ag-R⁷ представляет собой 5-(1-гидрокси-n-гексилен-1-ил)тиен-2-ил.

Предпочтительны также соединения по изобретению, где

Q представляет собой -X-(C₁-C₅)алкилен-; и

X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

В соответствии с изобретением предпочтительными также являются соединения, где

Q представляет собой -(C₁-C₅)алкилен-X-; и

X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

Также предпочтительны соединения, где

Q представляет собой -(C₁-C₃)алкилен-X-(C₁-C₃)алкилен-; и

X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

Согласно еще одному аспекту изобретения предложено соединение, как оно описано выше, где

n равно 0;

Q представляет собой 3-метиленилфенилметил;

Z представляет собой карбоксил;

R⁶ представляет собой метилен; и группировка -Ar-R⁷ представляет собой 4-(н-бутилен-1-ил)фенил.

Согласно еще одному аспекту изобретения предложено соединение, как оно описано выше, где

Q представляет собой -(C₂-C₄)алкилен-W-X-(C₀-C₃)алкилен-;

X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси; и

W представляет собой окси.

Согласно еще одному аспекту изобретения предложено соединение, как оно описано выше, где

Q представляет собой -(C₀-C₄)алкилен-X-W-(C₁-C₃)алкилен-;

X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси; и

W представляет собой окси.

Согласно еще одному аспекту изобретения предложено соединение, как оно описано выше, где

Q представляет собой -(C₂-C₄)алкилен-W-X-W-(C₁-C₃)алкилен-;

W представляет собой окси; и

X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

Согласно еще одному аспекту изобретения предложено соединение, как оно описано выше, где

Q представляет собой -(C₁-C₄)алкилен-этилен-(C₁-C₄)алкилен-;

R⁷ представляет собой -H; и

Ar представляет собой фенил, тиазолил, пиридил или тиенил.

Согласно еще одному аспекту изобретения предложено соединение, как оно описано выше, где

Q представляет собой -(C₁-C₄)алкилен-этилен-(C₀-C₂)алкилен-X-(C₀-C₃)алкилен-; и

X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

Также является предпочтительным соединением по изобретению, где

Q представляет собой -(C₁-C₃)алкилен-этилен-(C₀-C₂)алкилен-X-W-(C₁-C₃)алкилен-;

W представляет собой окси; и

X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

Предпочтительным воплощением изобретения представляет собой соединение, как оно описано выше, где

Q представляет собой -(C₁-C₄)алкилен-этилен-(C₁-C₄)алкилен-.

Предпочтительным воплощением изобретения представляет собой соединение, как оно описано выше, где

Q представляет собой -(C₁-C₄)алкилен-этилен-X-(C₀-C₃)алкилен-; и

X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

Предпочтительным воплощением изобретения представляет собой соединение, как оно описано выше, где

n равно числу от 0 до 2;

R⁶ представляет собой (C₁-C₈)алкилен;

Ar представляет собой фенил, тиазолил, пиридил, тиенил, бензофуранил, бензо[1,3]диоксолил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин, 2,3-дигидробензофуранил, бензимидазолил, бензо[b]тиофенил, циклопентил или циклогексил; и каждый из R¹, R² и R³ независимо друг от друга представляет собой гидроксильный, галоген-, трифторметил-, дифторметокси-, трифторметокси-, (C₁-C₄)алкокси или (C₁-C₇)алкил.

Еще один предпочтительный аспект изобретения относится к соединению, которое представляет собой

7-{{3-(3-хлорфенил)пропил}метансульфониламино}энантовую кислоту,

7-{{3-(3,5-дихлорфенил)пропил}метансульфониламино}энантовую кислоту или

5-(3-{{3-(3-хлорфенил)пропил}метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновую кислоту.

Согласно еще одному аспекту изобретения предложено соединение, как оно описано выше, где

Q представляет собой -(C₂-C₆)алкилен-W-(C₁-C₃)алкилен-; и

W представляет собой окси.

Предпочтительным также является соединение, где

Q представляет собой -(C₃-C₈)алкилен-, причем указанный -(C₃-C₈)алкилен- возможно замещен атомами фтора в количестве от одного до четырех.

Предпочтительным также является соединение, где

n равно 0;

Q представляет собой n-гексилен;

Z представляет собой карбоксил;

R⁶ представляет собой пропилен; и

группировка -Ar-R⁷ представляет собой 3-хлорфенил.

Предпочтительным также является соединение, где

n равно 0;

Q представляет собой n-гексилен;

Z представляет собой карбоксил;
 R^6 представляет собой пропилен; и
 группировка $-Ar-R^7$ представляет собой
 3,5-дихлорфенил.

Предпочтительным также является соедине-
 ние, где

Q представляет собой $-X-(C_1-C_5)$ алкилен-;
 и

X представляет собой тиенил или фенил;
 причем указанные фенил и тиенил возможно
 моно- или дизамещены независимо фтором-
 хлором-, трифторметилом или метокси.

Предпочтительным также является соеди-
 нение, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_1-C_5)$ алкилен-X-;
 и

X представляет собой тиенил или фенил;
 причем указанные фенил и тиенил возможно
 моно- или дизамещены независимо фтором-
 хлором-, трифторметилом или метокси.

Предпочтительным также является соеди-
 нение, как оно описано выше, где

n равно 0;

Q-Z представляет собой 3-(2-карбоксилти-
 ен-5-ил)-n-пропилен;

R^6 представляет собой пропилен; и
 группировка $-Ar-R^7$ представляет собой 3-
 хлорфенил.

Предпочтительным также является соеди-
 нение, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_1-C_3)$ алкилен-X-
 (C_1-C_3) алкилен-; и

X представляет собой тиенил или фенил;
 причем указанные фенил и тиенил возможно
 моно- или дизамещены независимо фтором-
 хлором-, трифторметилом или метокси.

Предпочтительным также является соеди-
 нение, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_2-C_4)$ алкилен-W-
 $X-(C_0-C_3)$ алкилен-;

X представляет собой тиенил или фенил;
 причем указанные фенил и тиенил возможно
 моно- или дизамещены независимо фтором-
 хлором-, трифторметилом или метокси; и

W представляет собой окси.

Предпочтительным также является соеди-
 нение, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_0-C_4)$ алкилен-X-
 $W-(C_1-C_3)$ алкилен-;

X представляет собой тиенил или фенил;
 причем указанные фенил и тиенил возможно
 моно- или дизамещены независимо фтором-
 хлором-, трифторметилом или метокси; и

W представляет собой окси.

Предпочтительным также является соеди-
 нение, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_2-C_4)$ алкилен-W-
 $X-W-(C_1-C_3)$ алкилен-;

W представляет собой окси; и

X представляет собой тиенил или фенил;
 причем указанные фенил и тиенил возможно

моно- или дизамещены независимо фтором-
 хлором-, трифторметилом или метокси.

Предпочтительным также является соеди-
 нение, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкилен-
 этинилен- (C_1-C_4) алкилен-;

R^7 представляет собой -H; и

Ar представляет собой фенил, тиазолил,
 пиридил или тиенил.

Предпочтительным также является соеди-
 нение, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкилен-
 этинилен- (C_0-C_2) алкилен-X- (C_0-C_3) алкилен-; и

X представляет собой тиенил или фенил;
 причем указанные фенил и тиенил возможно
 моно- или дизамещены независимо фтором-
 хлором-, трифторметилом или метокси.

Предпочтительным также является соеди-
 нение, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_1-C_3)$ алкилен-
 этинилен- (C_0-C_2) алкилен-X-W- (C_1-C_3) алкилен-;

W представляет собой окси; и

X представляет собой тиенил или фенил;
 причем указанные фенил и тиенил возможно
 моно- или дизамещены независимо фтором-
 хлором-, трифторметилом или метокси.

Предпочтительным также является соеди-
 нение, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкилен-
 этинилен- (C_1-C_4) алкилен-.

Предпочтительным также является соеди-
 нение, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкилен-
 этинилен-X- (C_0-C_3) алкилен-; и

X представляет собой тиенил или фенил;
 причем указанные фенил и тиенил возможно
 моно- или дизамещены независимо фтором-
 хлором-, трифторметилом или метокси.

Предпочтительным также является соеди-
 нение, как оно описано выше, где

n равно числу от 0 до 2;

R^6 представляет собой окси- (C_1-C_4) алкилен;

Ar представляет собой фенил, тиенил, тиа-
 золил, пиридил, бензо[1,3]диоксолил, циклопен-
 тил или циклогексил; и

каждый из R^1 , R^2 и R^3 независимо друг от
 друга представляет собой гидроксид, галоген-
 трифторметил, дифторметокси, трифторметок-
 си, (C_1-C_4) алкокси или (C_1-C_7) алкил.

В предпочтительном воплощении соеди-
 нение по изобретению представляет собой

7- $\{[2-(3,5-дихлорфенокси)этил]метансуль-$
 $фониламино\}$ энантовую кислоту,

5-(3- $\{[2-(3,5-дихлорфенокси)этил]метан-$
 $сульфониламино\}$ пропил)тиофен-2-карбоновую
 кислоту или

N-[2-(3,5-дихлорфенокси)этил]-N-[6-(1H-
 тетразол-5-ил)гексил]метансульфонамид.

Предпочтительно также соединение по
 изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_2-C_6)$ алкилен-W-
 (C_1-C_3) алкилен-; и

W представляет собой окси.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_3-C_8)$ алкилен-, причем указанный $-(C_3-C_8)$ алкилен- возможно замещен атомами фтора в количестве от одного до четырех.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где n равно 0;

Q представляет собой n-гексилен;

Z представляет собой карбоксил;

R^6 представляет собой оксиэтилен; и группировка $-Ag-R^7$ представляет собой 3,5-дихлорфенил.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-X-(C_1-C_5)$ алкилен-; и

X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_1-C_5)$ алкилен-X-; и

X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где n равно 0;

Q-Z представляет собой 3-(2-карбоксил-тиен-5-ил)-n-пропилен;

R^6 представляет собой оксиэтилен; и группировка $-Ag-R^7$ представляет собой 3,5-дихлорфенил.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_1-C_3)$ алкилен-X- $-(C_1-C_3)$ алкилен-; и

X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_2-C_4)$ алкилен-W-X- $-(C_0-C_3)$ алкилен-;

X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси; и

W представляет собой окси.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_0-C_4)$ алкилен-X-W- $-(C_1-C_3)$ алкилен-;

X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно

моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси; и

W представляет собой окси.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_2-C_4)$ алкилен-W-X-W- $-(C_1-C_3)$ алкилен-;

W представляет собой окси; и

X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкилен-этилен- $-(C_1-C_4)$ алкилен-;

R^7 представляет собой -H; и

Ag представляет собой фенил, тиазолил, пиридил или тиенил.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкилен-этилен- $-(C_0-C_2)$ алкилен-X- $-(C_0-C_3)$ алкилен-; и

X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_1-C_3)$ алкилен-этилен- $-(C_0-C_2)$ алкилен-X-W- $-(C_1-C_3)$ алкилен-;

W представляет собой окси; и

X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкилен-этилен- $-(C_1-C_4)$ алкилен-.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкилен-этилен-X- $-(C_0-C_3)$ алкилен-; и

X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

n равно числу от 0 до 2;

R^6 представляет собой (C_3-C_8) алкилен; причем указанный (C_3-C_8) алкилен является мононенасыщенным;

Ag представляет собой фенил, тиенил, тиазолил, пиридил, циклопентил или циклогексил; и

каждый из R^1 , R^2 и R^3 независимо друг от друга представляет собой гидроксильный, галоген-, трифторметил-, дифторметоксильный, трифторметоксильный, (C_1-C_4) алкокси или (C_1-C_7) алкил.

Предпочтительное воплощение изобретения представляет собой

транс-(4-{{3-(3,5-дихлорфенил)аллил}метансульфониламино}бутокс)уксусную кислоту,

транс-N-[3-(3,5-дихлорфенил)аллил]-N-[6-(1H-тетразол-5-ил)гексил]метансульфонамид,
транс-5-(3-{{3-(3,5-дихлорфенил)аллил}метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновую кислоту или

транс-[3-{{3-(3,5-дихлорфенил)аллил}метансульфониламино}метил]фенилуксусную кислоту.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_2-C_6)$ алкилен-W- (C_1-C_3) алкилен-; и

W представляет собой окси.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

n равно 0;

Q представляет собой метилокси-n-бутилен;

Z представляет собой карбоксил;

R^6 представляет собой транс-2-n-пропенилен; и

группировка $-Ar-R^7$ представляет собой 3,5-дихлорфенил.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_3-C_8)$ алкилен-, причем указанный $-(C_3-C_8)$ алкилен- возможно замещен атомами фтора в количестве от одного до четырех.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

n равно 0;

Q представляет собой n-гексилен;

Z представляет собой 5-(1H-тетразолил);

R^6 представляет собой транс-2-n-пропенилен; и

группировка $-Ar-R^7$ представляет собой 3,5-дихлорфенил.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-X-(C_1-C_5)$ алкилен-; и

X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_1-C_5)$ алкилен-X-; и

X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

n равно 0;

Q-Z представляет собой 3-(2-карбоксилиен-5-ил)-n-пропилен;

R^6 представляет собой транс-2-n-пропенилен; и группировка $-Ar-R^7$ представляет собой 3,5-дихлорфенил.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_1-C_3)$ алкилен-X- (C_1-C_3) алкилен-; и

X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_2-C_4)$ алкилен-W-X- (C_0-C_3) алкилен-;

X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси; и

W представляет собой окси.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_0-C_4)$ алкилен-X-W- (C_1-C_3) алкилен-;

X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси; и

W представляет собой окси.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_2-C_4)$ алкилен-W-X-W- (C_1-C_3) алкилен-;

W представляет собой окси; и

X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкилен-этилен- (C_1-C_4) алкилен-;

R^7 представляет собой -H; и

Ar представляет собой фенил, тиазолил, пиридил или тиенил.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкилен-этилен- (C_0-C_2) алкилен-X- (C_0-C_3) алкилен-; и

X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_1-C_3)$ алкилен-этилен- (C_0-C_2) алкилен-X-W- (C_1-C_3) алкилен-;

W представляет собой окси; и

X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно

моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкилен-этинилен- (C_1-C_4) алкилен-.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкилен-этинилен- $X-(C_0-C_3)$ алкилен-; и

X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

n равно 0;

Q представляет собой n-гексилен;

Z представляет собой 5-(1H-тетразолил);

R^6 представляет собой оксиэтил; и

группировка $-Ar-R^7$ представляет собой 3,5-дихлорфенил.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

n равно 0;

Q представляет собой 3-метиленфенил-метил;

Z представляет собой карбоксил;

R^6 представляет собой транс-2-n-пропенилен; и группировка $-Ar-R^7$ представляет собой 3,5-дихлорфенил. Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

n равно числу от 0 до 2;

Q представляет собой

$-(C_3-C_5)$ алкилен- $O-(C_1-C_3)$ алкилен-,

$-(C_5-C_7)$ алкилен-, причем указанный $-(C_5-C_7)$ алкилен- возможно замещен заместителями в количестве вплоть до четырех, независимо выбранными из фтора- или (C_1-C_4) алкила,

$-(C_2-C_4)$ алкилен- $X-$,

$-(CH_2)$ -метафенилен- $O-(CH_2)-$, который возможно моно- или дизамещен независимо метокси, трифторметилом, дифторметокси, трифторметокси, хлором- или фтором-, или

$-(CH_2)$ -мета-фенилен- $(CH_2)-$, который возможно моно- или дизамещен независимо метокси, трифторметилом, дифторметокси, трифторметокси, хлором- или фтором-;

R^7 представляет собой $-V-Ar^2$ или $-O-Ar^2$;

V представляет собой связь или $-CH_2-$;

Z представляет собой карбоксил, (C_1-C_4) алкоксикарбонил или тетразолил;

X представляет собой тиенил, тиазолил или фуранил;

R^6 представляет собой метилен;

Ar представляет собой фенил, (C_5-C_7) циклоалкил, фуранил, тиенил, тиазолил или пиридил;

Ar^2 представляет собой (C_5-C_7) циклоалкил, фенил, тиенил, тиазолил, пиридил, пиримидил,

оксазолил, фуранил, имидазолил, изоксазолил, пиразинил, тиазолил или пиразолил;

R^1 представляет собой хлор-, фтор-, (C_1-C_4) алкил или (C_1-C_4) алкокси, причем указанные (C_1-C_4) алкил и (C_1-C_4) алкокси возможно моно-, ди- или тризамещены независимо гидроксидом или фтором-; и

каждый из R^2 и R^3 независимо друг от друга представляет собой метокси, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, хлор- или фтор-.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(CH_2)$ -метафенилен- $(CH_2)-$;

R^7 представляет собой $-Ar^2$;

Ar представляет собой фенил;

Ar^2 представляет собой (C_5-C_7) циклоалкил, фенил, тиенил, тиазолил, пиридил, пиримидил, оксазолил, фуранил, имидазолил, изоксазолил, пиразинил или пиразолил, причем указанный Ar^2 возможно моно- или дизамещен независимо R^1 или R^2 ;

R^1 представляет собой хлор-, фтор-, метил, метокси, трифторметил, дифторметокси или трифторметокси; и

R^2 представляет собой метокси, хлор- или фтор-.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Q представляет собой $-(CH_2)$ -метафенилен- $O-(CH_2)-$;

R^7 представляет собой $-Ar^2$;

Ar представляет собой фенил;

Ar^2 представляет собой (C_5-C_7) циклоалкил, фенил, тиенил, тиазолил, пиридил, пиримидил, оксазолил, фуранил, имидазолил, изоксазолил, пиразинил или пиразолил, причем указанный Ar^2 возможно моно- или дизамещен независимо R^1 или R^2 ;

R^1 представляет собой хлор-, фтор-, метил, метокси, трифторметил, дифторметокси или трифторметокси; и

R^2 представляет собой метокси, хлор- или фтор-.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

n равно 0;

Z представляет собой карбоксил; и

группировка $-Ar-R^7$ представляет собой 4-(циклогексил)фенил.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

n равно 0;

Z представляет собой карбоксил; и

группировка $-Ar-R^7$ представляет собой 4-(тиазол-2-ил)фенил.

Предпочтительно также соединение по изобретению, как оно описано выше, где

n равно 0;

Z представляет собой карбоксил; и

группировка $-Ar-R^7$ представляет собой 4-(пиазин-2-ил)фенил.

В соответствии с предпочтительным воплощением соединение по изобретению представляет собой

а) (3-{{(4-циклогексилбензил)метансульфониламино}метил}фенил)уксусную кислоту;

б) (3-{{метансульфонил-(4-тиазол-2-илбензил)амино}метил}фенил)уксусную кислоту; или

в) (3-{{метансульфонил-(4-пиазин-2-илбензил)амино}метил}фенил)уксусную кислоту.

Также предпочтительно соединение по изобретению где

n равно числу от 0 до 2;

Q представляет собой $-(C_2-C_4)$ алкилен-X-;

X представляет собой тиазолил или фуранил, причем указанные тиазолил или фуранил возможно моно- или дизамещены независимо метилом, метокси, фтором-, хлором-, трифторметилом, дифторметокси или трифторметокси;

R^6 представляет собой оксиэтилен или пропилен, причем указанный пропилен возможно является мононенасыщенным;

R^7 представляет собой -H;

Ar представляет собой фенил, тиенил, пиридил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиримидил, имидазолил, циклогексил, циклопентил, циклобутил или циклогептил;

R^1 представляет собой галоген-, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_7) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, (C_1-C_7) алканоил или (C_3-C_7) циклоалкил (C_1-C_4) алкил, причем указанные (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_7) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, (C_1-C_7) алканоил или (C_3-C_7) циклоалкил (C_1-C_4) алкил возможно моно-, ди- или тризамещены независимо гидроксидом, фтором- или хлором-; и

каждый из R^2 и R^3 независимо друг от друга представляет собой метокси, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, фтор- или хлор-.

Также предпочтительно соединение по изобретению, где

n равно 0;

Z представляет собой карбоксил или (C_1-C_4) алкоксикарбонил;

Q представляет собой -пропилен-X-;

X представляет собой тиазолил;

R^6 представляет собой оксиэтилен или пропилен;

группировка $-Ar-R^7$ представляет собой фенил, который возможно моно- или дизамещен независимо фтором-, хлором-, метокси, метилом, дифторметокси, трифторметокси или трифторметилом.

Также предпочтительно соединение по изобретению, как оно описано выше, где

Z представляет собой карбоксил;

R^6 представляет собой пропилен; и

группировка $-Ar-R^7$ представляет собой 3-(хлор)фенил.

Также предпочтительно соединение по изобретению, где

Z представляет собой карбоксил;

R^6 представляет собой оксиэтилен; и

группировка $-Ar-R^7$ представляет собой 3,5-дихлорфенил.

Предпочтительное соединение по изобретению представляет собой

а) 2-(3-{{2-(3,5-дихлорфенокси)этил}метансульфониламино}пропил)тиазол-4-карбоновую кислоту или

б) 2-(3-{{3-(3-хлорфенил)пропил}метансульфониламино}пропил)тиазол-4-карбоновую кислоту.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения млекопитающего, имеющего состояние, при котором наблюдается низкая костная масса, при котором указанному млекопитающему вводят терапевтически эффективное количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

Предпочтительным является способ, где лечат остеопороз, остеопению, детскую идиопатическую потерю кости или потерю кости, связанную с периодонтитом.

Предпочтителен способ, где лечат остеопороз у человека.

Также предпочтителен способ, где лечат остеопороз, индуцированный глюкокортикоидом, остеопороз, индуцированный гипертиреозом, остеопороз, индуцированный иммобилизацией, остеопороз, индуцированный гепарином, или остеопороз, индуцированный иммуносупрессивным средством.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу наращивания и сохранения костной массы у млекопитающего, при котором млекопитающему вводят терапевтически эффективное количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

Предпочтительно, в данном способе осуществляют заживление кости после лицевой реконструкции, верхнечелюстной реконструкции или нижнечелюстной реконструкции, индуцируют вертебральный синостоз или усиливают вытяжение длинных костей, усиливают скорость заживления костного трансплантата или усиливают вращение протеза.

Предпочтителен также такой способ по изобретению, где лечат перелом кости у человека.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, которая содержит терапевтически эффективное количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фармацевтически приемлемый носитель.

Предпочтительной является фармацевтическая композиция по изобретению для лечения остеопороза, где терапевтически эффективным

количеством является количество, которое лечит остеопороз.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции для наращивания костной массы, которая содержит количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, которое увеличивает костную массу, и фармацевтически приемлемый носитель.

Предпочтительной является фармацевтическая композиция по изобретению для лечения перелома кости, где используют количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, которое лечит перелом кости.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции для лечения состояния, при котором наблюдается низкая костная масса, у млекопитающего, которая содержит количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, которое лечит состояние низкой костной массы, и фармацевтически приемлемый носитель.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей:

а) терапевтически эффективное количество соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства;

б) терапевтически эффективное количество антирезорбтивного агента; и
в) фармацевтический носитель.

Предпочтительным воплощением изобретения является вышеописанная фармацевтическая композиция, где антирезорбтивным агентом является дролоксифен, ралоксифен, тамоксифен, 4-гидрокситамоксифен, торемифен, центхроман, левормелоксифен, идоксифен, 6-(4-гидроксифенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)бензил]нафталин-2-ол, {4-[2-(2-азабицикло[2.2.1]гепт-2-ил)этокси]фенил}-[6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)бензо[b]тиофен-3-ил]метанон, цис-6-(4-фторфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол;

(-)-цис-6-фенил-5-[4-(2-пирролидин-1-илэтокси)фенил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол;

цис-6-фенил-5-[4-(2-пирролидин-1-илэтокси)фенил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол;

цис-1-[6'-пирролидиноэтокси-3'-пиридил]-2-фенил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин;

1-(4'-пирролидиноэтоксифенил)-2-(4"-фторфенил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин;

цис-6-(4-гидроксифенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол; или

1-(4'-пирролидиноэтоксифенил)-2-фенил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин или их фармацевтически приемлемая соль.

Также предпочтительной является фармацевтическая композиция, как она описана выше, где антирезорбтивным агентом является тилудроновая кислота, алендроновая кислота, ибандроновая кислота, ризедроновая кислота, этидроновая кислота, клодроновая кислота и памидроновая кислота или их фармацевтически приемлемая соль.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения млекопитающего, имеющего состояние, при котором наблюдается низкая костная масса, при котором указанному млекопитающему вводят:

а) терапевтически эффективное количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства; и

б) терапевтически эффективное количество антирезорбтивного агента.

Предпочтительным воплощением является способ, как он описан непосредственно выше, где антирезорбтивным агентом является дролоксифен, ралоксифен, тамоксифен, 4-гидрокситамоксифен, торемифен, центхроман, левормелоксифен, идоксифен, 6-(4-гидроксифенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)бензил]нафталин-2-ол, {4-[2-(2-азабицикло[2.2.1]гепт-2-ил)этокси]фенил}-[6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)бензо[b]тиофен-3-ил]метанон,

цис-6-(4-фторфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол;

(-)-цис-6-фенил-5-[4-(2-пирролидин-1-илэтокси)фенил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол;

цис-6-фенил-5-[4-(2-пирролидин-1-илэтокси)фенил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол;

цис-1-[6'-пирролидиноэтокси-3'-пиридил]-2-фенил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин;

1-(4'-пирролидиноэтоксифенил)-2-(4"-фторфенил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин;

цис-6-(4-гидроксифенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол; или

1-(4'-пирролидиноэтоксифенил)-2-фенил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин или их фармацевтически приемлемая соль.

Предпочтителен также способ, где антирезорбтивным агентом является тилудроновая кислота, алендроновая кислота, ибандроновая кислота, ризедроновая кислота, этидроновая кислота, клодроновая кислота и памидроновая кислота или фармацевтически приемлемая соль.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к набору, содержащему:

а) терапевтически эффективное количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фармацевтически приемлемый носитель в первой стандартной лекарственной форме;

б) терапевтически эффективное количество антирезорбтивного агента и фармацевтиче-

ски приемлемый носитель во второй стандартной лекарственной форме; и

в) контейнер, предназначенный для указанных первой и второй лекарственных форм.

Предпочтительным воплощением является набор, как он описан выше, где антирезорбтивным агентом является дролоксифен, ралоксифен, тамоксифен, 4-гидрокситамоксифен, торемифен, центхроман, левормелоксифен, идоксифен, 6-(4-гидроксифенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтоксифенил)нафталин-2-ол], {4-[2-(2-азабисцикло[2.2.1]гепт-2-ил)этоксифенил]}-[6-гидроксифенил]-2-(4-гидроксифенил)бензо[b]тиофен-3-ил] метанол,

цис-6-(4-фторфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол;

(-)-цис-6-фенил-5-[4-(2-пирролидин-1-илэтоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол;

цис-6-фенил-5-[4-(2-пирролидин-1-илэтоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол;

цис-1-[6'-пирролидиноэтоксифенил]-2-фенил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин;

1-(4'-пирролидиноэтоксифенил)-2-(4"-фторфенил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин;

цис-6-(4-гидроксифенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол или

1-(4'-пирролидиноэтоксифенил)-2-фенил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин или их фармацевтически приемлемая соль.

Предпочтителен также набор, как он описан выше, где антирезорбтивным агентом является тилудроновая кислота, алендроновая кислота, ибандроновая кислота, ризедроновая кислота, этидроновая кислота, клодроновая кислота и памидроновая кислота или их фармацевтически приемлемая соль.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей:

а) терапевтически эффективное количество соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства;

б) терапевтически эффективное количество анаболического агента, иного чем соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство; и

в) фармацевтический носитель.

Предпочтительна также композиция, где анаболическим агентом, иным чем соединение по п.1, является IGF-1, возможно с IGF-1-связывающим белком 3, простагландин, агонист/антагонист простагландина, фторид натрия, паратиреоидный гормон (ПТГ), активные фрагменты паратиреоидного гормона, гормон роста или средства, стимулирующие секрецию гормона роста, или их фармацевтически приемлемая соль.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения млекопитающего, у которого наблюдается низкая костная масса, при котором указанному млекопитающему вводят:

а) терапевтически эффективное количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства; и

б) терапевтически эффективное количество костного анаболического агента, иного чем соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство.

Предпочтительным воплощением изобретения является способ, как он описан выше, где анаболическим агентом, иным чем соединение по изобретению, является IGF-1, простагландин, агонист/антагонист простагландина, фторид натрия, паратиреоидный гормон (ПТГ), активные фрагменты паратиреоидного гормона, гормон роста или средства, стимулирующие секрецию гормона роста, или их фармацевтически приемлемая соль.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к набору, включающему в себя

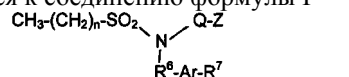
а) терапевтически эффективное количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фармацевтически приемлемый носитель в первой стандартной лекарственной форме;

б) терапевтически эффективное количество анаболического агента, иного чем соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, и фармацевтически приемлемый носитель во второй стандартной лекарственной форме и

в) контейнер, предназначенный для указанных первой и второй лекарственных форм.

Предпочтительным воплощением изобретения является набор, как он описан выше, где анаболическим агентом, иным чем соединение по изобретению, является IGF-1, простагландин, агонист/антагонист простагландина, фторид натрия, паратиреоидный гормон (ПТГ), активные фрагменты паратиреоидного гормона, гормон роста или средства, стимулирующие секрецию гормона роста или их фармацевтически приемлемая соль.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, где

n равно числу от 0 до 5;

группировка $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n$ - возможно моно-, ди- или тризамещена по углероду независимо гидрокси, (C_1-C_4) алкилом или галогеном;

Q представляет собой

$-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкилен-W- (C_1-C_3) алкилен-,

$-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ алкилен-, причем указанный $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ алкилен- возможно замещен заместителями в

количестве вплоть до четырех, независимо выбранными из фтора- или (C₁-C₄)алкила,

- X-(C₁-C₅)алкилен-,
- (C₁-C₅)алкилен-X-,
- (C₁-C₃)алкилен-X-(C₁-C₃)алкилен-,
- (C₂-C₄)алкилен-W-X-(C₀-C₃)алкилен-,
- (C₀-C₄)алкилен-X-W-(C₁-C₃)алкилен-,
- (C₂-C₅)алкилен-W-X-W-(C₁-C₃)алкилен-,

где два присутствующих W не зависят друг от друга,

- (C₁-C₄)алкиленэтилен-(C₁-C₄)алкилен-,
- (C₁-C₄)алкиленэтилен-(C₀-C₂)алкилен-X-(C₀-C₅)алкилен-,
- (C₁-C₄)алкиленэтилен-(C₀-C₂)алкилен-X-W-(C₁-C₃)алкилен-,
- (C₁-C₄)алкиленэтилен-(C₁-C₄)алкилен- или
- (C₁-C₄)алкиленэтилен-X-(C₀-C₃)алкилен-;

W представляет собой окси, тио, сульфино, сульфони, аминосульфони-, -моно-N-(C₁-C₄)алкиленаминосульфони-, сульфониламино, N-(C₁-C₄)алкиленсульфониламино, карбоксамидо, N-(C₁-C₄)алкиленкарбоксамидо, карбоксамидо-окси, N-(C₁-C₄)алкиленкарбоксамидоокси, карбамоил, -моно-N-(C₁-C₄)алкиленкарбамоил, карбамоилокси или -моно-N-(C₁-C₄)алкиленкарбамоилокси, где указанные алкильные группы W возможно замещены по углероду атомами фтора в количестве от одного до трех;

X представляет собой тетрагидрофуранил или 5- или 6-членное ароматическое кольцо, которое возможно имеет один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы; причем указанное кольцо возможно моно- или дизамещено независимо галогеном-, (C₁-C₃)алкилом, трифторметилом, трифторметилокси, дифторметилокси, гидроксилом, (C₁-C₄)алкокси или карбамоилом;

Z представляет собой карбоксил, (C₁-C₆)алкоксикарбонил, тетразолил, 1,2,4-оксадиазолил, 5-оксо-1,2,4-оксадиазолил, 5-оксо-1,2,4-тиадиазолил, (C₁-C₄)алкилсульфонилкарбамоил или фенилсульфонилкарбамоил;

R⁶ представляет собой связь, (C₁-C₈)алкилен, тио(C₁-C₄)алкилен или окси(C₁-C₄)алкилен, причем указанный (C₁-C₈)алкилен возможно является мононенасыщенным, и где R⁶ возможно моно-, ди- или тризамещен независимо фтором-, метилом или хлором-;

Ag является частично насыщенным, полностью насыщенным или полностью ненасыщенным 5-8 членным кольцом, которое возможно имеет от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, или бициклическим кольцом, состоящим из двух конденсированных частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных 5- или 6-членных колец, взятых независимо, которое возможно имеет от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

R⁷ представляет собой -H, -V-Ar², -S-Ar², -O-Ar², -S-(C₁-C₃)-Ar², -(C₁-C₃)-S-Ar² или -(C₁-C₃)-S-(C₁-C₃)-Ar², где Ar² является частично насыщенным, полностью насыщенным или полностью ненасыщенным 5-8 членным кольцом, которое возможно имеет от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, или бициклическим кольцом, состоящим из двух конденсированных частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных 5- или 6-членных колец, взятых независимо, которое возможно имеет от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода; указанные группировки Ag и Ar² возможно замещены по углероду, азоту или сере на одном кольце, если группировка является моноциклической, или на одном или обоих кольцах, если группировка является бициклической, заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из R¹, R² и R³, где R¹, R² и R³ представляют собой оксо, гидроксид, нитро, галоген-, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкокси(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкоксикарбонил, (C₁-C₇)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₄)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₄)алканоил, формил, (C₁-C₈)алканоил, (C₁-C₆)алканоил(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₄)алканоиламино, (C₁-C₄)алкоксикарбониламино, сульфоамино, (C₁-C₄)алкилсульфоамино, амино, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₄)алкиламино, карбамоил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₄)алкилкарбамоил, циано, тиол, (C₁-C₆)алкилтио, (C₁-C₆)алкилсульфинил, (C₁-C₄)алкилсульфонил или моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₄)алкиламиносульфинил;

R¹, R² и R³ возможно моно-, ди- или тризамещены по углероду независимо галогеном или гидроксидом; и

V представляет собой связь или (C₁-C₃)алкилен, который возможно является мононенасыщенным и возможно моно- или дизамещен независимо гидроксидом или фтором-,

при условии, что когда R⁶ представляет собой (C₂-C₄)алкилен, а R⁷ представляет собой -H, и Ag представляет собой циклопент-1-ил, циклогекс-1-ил, циклогепт-1-ил или циклоокт-1-ил, тогда указанные (C₅-C₈)циклоалкильные заместители не замещены по положению один гидроксидом.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей:

а) терапевтически эффективное количество соединения, как оно описано непосредственно выше, или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства;

б) терапевтически эффективное количество 2-(4-метоксифенил)-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-этоксифенокси)бензо[b]тиофен-6-ола или его фармацевтически приемлемой соли или 3-[4-(1,2-дифенил-бут-1-енил)фенил]акриловой ки-

слоты или ее фармацевтически приемлемой соли и

в) фармацевтический носитель.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения млекопитающего, имеющего состояние, при котором наблюдается низкая костная масса, при котором указанному млекопитающему вводят

а) терапевтически эффективное количество соединения по изобретению, как оно описано выше, или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства; и

б) терапевтически эффективное количество 2-(4-метоксифенил)-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-этоксифенокси)бензо[b]тиофен-6-ола или его фармацевтически приемлемой соли или 3-[4-(1,2-дифенил-бут-1-енил)фенил]акриловой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к набору, включающему в себя:

а) терапевтически эффективное количество соединения по изобретению, как оно описано выше, или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фармацевтически приемлемый носитель в первой стандартной лекарственной форме;

б) терапевтически эффективное количество 2-(4-метоксифенил)-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-этоксифенокси)бензо[b]тиофен-6-ола или его фармацевтически приемлемой соли или 3-[4-(1,2-дифенил-бут-1-енил)фенил]акриловой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель во второй стандартной лекарственной форме; и

в) контейнер, предназначенный для указанных первой и второй лекарственных форм.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения млекопитающего, нуждающегося в регенерации почки, при котором указанному млекопитающему вводят терапевтически эффективное количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения млекопитающего, имеющего состояние, при котором наблюдается низкая костная масса, при котором указанному млекопитающему вводят терапевтически эффективное количество соединения по изобретению, как оно описано выше, или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, которая содержит терапевтически эффективное количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, и фармацевтически приемлемый носитель.

Выражение "состояние(я), при котором наблюдается низкая костная масса" относится к состоянию, при котором уровень костной массы

ниже нормального для конкретного возраста, как определено стандартами Всемирной Организации Здравоохранения "Оценка риска переломов и ее применение для скрининга постменопаузального остеопороза (1994). Доклад Рабочей группы Всемирной Организации Здравоохранения. Серия технических докладов Всемирной Организации Здравоохранения 843" (World Health Organization Study World Health Organization, "Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis (1994). Report of a World Health Organization Study Group. World Health Organization Technical Series 843").

"Состояние(я), при котором наблюдается низкая костная масса" охватывает первичный и вторичный остеопорозы. Вторичный остеопороз включает в себя остеопороз, индуцированный глюкокортикоидом, остеопороз, индуцированный гипертиреозидизмом, остеопороз, индуцированный иммобилизацией, остеопороз, индуцированный гепарином или остеопороз, индуцированный иммуносупрессивным средством. Охвачены также периодонтальное заболевание, альвеолярная потеря кости, остеотомия и детская идиопатическая потеря кости. "Состояние(я), при котором наблюдается низкая костная масса" также включает в себя долговременные осложнения остеопороза, такие как искривление позвоночника, потеря роста и протезная хирургия.

Выражение "состояние(я), при котором наблюдается низкая костная масса" относится к млекопитающему, о котором известно, что оно имеет значительно более высокий, чем средний, шанс развития таких заболеваний, как описано выше, включая остеопороз (например к женщинам после менопаузы, мужчинам старше 60 лет).

Другие применения для наращивания или усиления костной массы включают в себя увеличение скорости заживления переломов кости, усиление успешных трансплантатов кости, заживления кости после лицевой реконструкции, или верхнечелюстной реконструкции, или нижнечелюстной реконструкции, вставления протеза, вертебрального синостоза или вытяжения длинных костей.

Квалифицированные специалисты поймут, что термин "костная масса", по существу, относится к массе кости на единицу площади, которую иногда (хотя и не совсем корректно) считают минеральной плотностью кости.

Термин "лечение" или "лечить", используемый в этом документе, включает в себя превентивное (например профилактическое) и паллиативное лечение.

"Фармацевтически приемлемый" означает, что носитель, разбавитель, эксципиенты и/или соль должны быть совместимыми с другими ингредиентами фармацевтического препарата и не причинять вреда реципиенту.

Выражение "пролекарство" относится к соединениям, которые являются предшественниками лекарственных средств, и после введения высвобождают лекарственное средство *in vivo* химическим или физиологическим способом (например, пролекарство при физиологическом pH, или под действием фермента превращается в требуемую форму лекарственного средства). Типичные пролекарства при расщеплении высвобождают соответствующую свободную кислоту, и такие гидролизуемый эфиробразующие остатки соединений формулы I включают в себя, но не ограничены заместителями, в которых группировка Z представляет собой независимо карбоксил, а свободный водород заменен на (C₁-C₄)алкил, (C₂-C₇)алканоилоксиметил, 1-(алканоилокси)этил, имеющие от 4 до 9 атомов углерода, 1-метил-1-(алканоилокси)этил, имеющий от 5 до 10 атомов углерода, алкоксикарбонилоксиметил, имеющий от 3 до 6 атомов углерода, 1-(алкоксикарбонилокси)этил, имеющий от 4 до 7 атомов углерода, 1-метил-1-(алкоксикарбонилокси)этил, имеющий от 5 до 8 атомов углерода, N-(алкоксикарбонил)аминометил, имеющий от 3 до 9 атомов углерода, 1-(N-(алкоксикарбонил)амино)этил, имеющий от 4 до 10 атомов углерода, 3-фталидил, 4-кртонолактонил, гамма-бутиролактон-4-ил, ди-N,N-(C₁-C₂)алкиламино(C₂-C₃)алкил (такой как б-диметиламинометил), карбамоил(C₁-C₂)алкил, N,N-ди(C₁-C₂)алкилкарбамоил(C₁-C₂)алкил и пиперидино-, пирролидино- или морфолино(C₂-C₃)алкил.

Типичные 5-6-членные ароматические кольца, возможно имеющие один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, азота и серы (т.е. X кольца) представляют собой фенил, фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил и пиразинил.

Типичные частично насыщенные, полностью насыщенные или полностью ненасыщенные 5-8-членные кольца, возможно имеющие от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота (т.е. Ar, Ar¹ и Ar²) представляют собой циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и фенил. Кроме того, типичными пятичленными кольцами являются фурил, тиенил, 2Н-пирролил, 3Н-пирролил, пирролил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, пирролидинил, 1,3-диоксоланил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, 2Н-имидазолил, 2-имидазолинил, имидазолидинил, пиразолил, 2-пиразолинил, пиразолидинил, изоксазолил, изотиазолил, 1,2-дитиолил, 1,3-дитиолил, 3Н-1,2-оксатиолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,3,4-оксатриазолил, 1,2,3,5-оксатриазолил, 3Н-1,2,3-диоксазолил, 1,2,4-диоксазолил,

1,3,2-диоксазолил, 1,3,4-диоксазолил, 5Н-1,2,5-оксатиазолил и 1,3-оксатиолил.

Кроме того, типичными шестичленными кольцами являются 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, пиридинил, пиперидинил, 1,2-диоксинил, 1,3-диоксинил, 1,4-диоксанил, морфолинил, 1,4-дитианил, тиоморфолинил, пиридазинил, пиридинил, пиразинил, пиперазинил, 1,3,5-триазинил, 1,2,4-триазинил, 1,2,3-триазинил, 1,3,5-тритианил, 4Н-1,2-оксазинил, 2Н-1,3-оксазинил, 6Н-1,3-оксазинил, 6Н-1,2-оксазинил, 1,4-оксазинил, 2Н-1,2-оксазинил, 4Н-1,4-оксазинил, 1,2,5-оксатиазинил, 1,4-оксазинил, о-изоксазинил, п-изоксазинил, 1,2,5-оксатиазинил, 1,2,6-оксатиазинил, 1,4,2-оксадиазинил и 1,3,5,2-оксадиазинил.

Кроме того, типичными шестичленными кольцами являются азепинил, оксепинил, тиепинил и 1,2,4-диазепинил.

Кроме того, типичными восьмичленными кольцами являются циклооктил, циклооктенил и циклооктадиенил.

Типичные бициклические кольца, состоящие из двух конденсированных частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных пяти- или шестичленных колец, взятых независимо, возможно имеющие от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, представляют собой индолизинил, индолил, изоиндолил, 3Н-индолил, 1Н-изоиндолил, индолинил, циклопента(b)пиридинил, пирано(3,4-b)пирролил, бензофурил, изобензофурил, бензо(b)тиенил, бензо(c)тиенил, 1Н-индазолил, индоксазинил, бензоксазолил, антралинил, бензимидазолил, бензтиазолил, пуринил, 4Н-хинолизинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 1,8-нафтиридинил, птеридинил, инденил, изоинденил, нафтил, тетралинил, декалинил, 2Н-1-бензопиранил, пиридо(3,4-b)пиридинил, пиридо(3,2-b)пиридинил, пиридо(4,3-b)пиридинил, 2Н-1,3-бензоксазинил, 2Н-1,4-бензоксазинил, 1Н-2,3-бензоксазинил, 4Н-3,1-бензоксазинил, 2Н-1,2-бензоксазинил и 4Н-1,4-бензоксазинил.

Под алкиленом подразумевается насыщенный углеводород (неразветвленный или разветвленный), в котором с каждого из концевых атомов углерода удален атом водорода. Примерами таких групп (предполагается, что указанная длина охватывает конкретный пример) являются метилен, этилен, пропилен, бутилен, пентилен, гексилен, гептилен.

Под галогеном- подразумевается хлор-, бром-, йод- или фтор-.

Под алкилом подразумевается неразветвленный насыщенный углеводород или разветвленный насыщенный углеводород. Примерами таких алкильных групп (предполагается, что указанная длина охватывает конкретный пример) являются метил, этил, пропилен, изопропил, бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопен-

тил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, гексил, изогексил, гептил и октил.

Под алкокси подразумевается неразветвленный насыщенный алкил или разветвленный насыщенный алкил, связанный через окси. Примерами таких алкоксигрупп (предполагается, что указанная длина охватывает конкретный пример) являются метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, трет-бутокси, пентокси, изопентокси, неопентокси, трет-пентокси, гексокси, изогексокси, гептокси и октокси.

Термин моно-N- или ди-N,N-(C₁-C_x)алкил..., используемый в этом документе, относится к (C₁-C_x)алкильной группировке, взятой независимо, когда она представляет собой ди-N,N-(C₁-C_x)алкил...(x является целым числом).

Если не оговорено особо, группировки "M", определенные выше, возможно замещены (например, простое указание заместителя, такого как R¹, в подродовом или зависимом пункте формулы изобретения не означает, что M всегда замещена группировкой R¹, если не сформулировано, что группировка M замещена R¹).

Следует понимать, что если карбоциклическая или гетероциклическая группировка могут быть связаны или иным образом присоединены к обозначенному субстрату, посредством различающихся кольцевых атомов без обозначения конкретного места присоединения, то подразумеваются все возможные положения, посредством ли атома углерода, или, например, посредством трехвалентного атома азота. Например, термин "пиридил" означает 2-, 3- или 4-пиридил, термин "тиенил" означает 2- или 3-тиенил и так далее.

Выражение "фармацевтически приемлемая соль" относится к нетоксичным анионным солям, содержащим анионы, такие как (но не ограничены ими) хлорид, бромид, йодид, сульфат, бисульфат, фосфат, ацетат, малеат, фумарат, оксалат, лактат, тартрат, цитрат, глюконат, метансульфонат и 4-толуолсульфонат. Это выражение также относится к нетоксичным катионным солям, таким как (но не ограничены ими) соли натрия, калия, кальция, магния, аммония или соли протонированных бензатина (N,N'-дибензилэтилендиамина), холина, этаноламина, диэтанололамина, этилендиамина, мегламина (N-метилглюкамина), бенетамина (N-бензилфенетиламина), пиперазина или трометамина (2-амино-2-гидроксиметил-1,3-пропандиола).

Выражения "реакционноинертный растворитель" и "инертный растворитель", используемые в этом документе, относятся к растворителю, который не взаимодействует с исходными веществами, реагентами, промежуточными соединениями или продуктами в такой степени, чтобы неблагоприятно действовать на выход требуемого продукта.

Заключенный в скобки знак минус или плюс, используемый в этом документе в номенклатуре, обозначает направление, в котором конкретный стереоизомер вращает плоскость поляризованного света.

Химику средней квалификации будет ясно, что некоторые соединения по данному изобретению будут содержать один или более чем один атом, который может находиться в конкретной стереохимической или геометрической конфигурации, что приводит к стереоизомерам и конфигурационным изомерам. Все такие изомеры и их смеси охвачены данным изобретением. Охвачены также гидраты соединений по данному изобретению.

Химику средней квалификации будет ясно, что некоторые комбинации заместителей, содержащих гетероатом, перечисленные в данном изобретении, определяют соединения, которые будут менее стабильны в физиологических условиях (например соединения, содержащие ацетальную или аминальную связи). Соответственно, такие соединения менее предпочтительны.

ДТТ означает дитиотреит. ДМСО означает диметилсульфоксид. ЕДТА означает этилендиаминтетрауксусную кислоту.

Результатом способов и соединений по данному изобретению является образование кости, приводящий к снижению процента переломов. Данное изобретение вносит значительный вклад в технику, предлагая соединения и способы, которые усиливают образование кости, результатом которого является предупреждение, задержка и/или регрессия остеопороза и родственных костных расстройств.

Другие особенности и преимущества будут очевидны из подробного описания изобретения и формулы изобретения.

Подробное описание изобретения

Вообще, соединения по данному изобретению можно получать способами, которые включают в себя способы, известные в химической технике, особенно в свете описания, которое содержится в этом документе. Некоторые способы получения соединений по данному изобретению предложены в качестве дополнительных особенностей изобретения и иллюстрируются следующими схемами реакций. Другие способы могут быть описаны в экспериментальной части.

Некоторые заместители (например карбоксил) лучше всего могут быть получены посредством превращения другой функциональной группы (примерами для карбоксила являются гидроксил или карбоксальдегид) на более поздней стадии последовательности синтеза.

Вообще, соединения формулы I, могут быть получены последовательным алкилированием сульфонида или амида двумя соответствующими алкилгалогенидами или алкилсульфонатами; или восстановительным аминированием амина, содержащего необходимую ки-

слотную функциональную группу (подходящим образом защищенную), альдегидом с последующим взаимодействием с ацилирующим агентом или сульфонилхлоридом, с последующим гидролизом.

Обычно, соединения формулы I (где Q, Z, R⁶, Ar и R⁷ являются такими как описано в разделе «Сущность изобретения») могут быть получены в соответствии со способами, изображенными на схемах 1 и 2, приведенных ниже. Как правило, последовательности включают в себя последовательное алкилирование соответствующего сульфонида или амида формулы 1 двумя соответствующими алкилгалогенидами или алкилсульфонатами. Следует отметить, что схемы 1 и 2 различаются только порядком присоединения двух алкилирующих агентов. Обычно порядок алкилирования выбирают в зависимости от реакционной способности электрофильной боковой цепи. Для того, чтобы уменьшить степень диалкилирования, которое происходит на первой стадии алкилирования, первой обычно вводят менее реакционноспособную электрофильную боковую цепь. Один из алкилирующих агентов обычно содержит карбоновую кислоту или изостерное соединение кислоты, замаскированные подходящим образом соответствующей защитной группой. На схемах 1 и 2 предшественником кислоты формулы 3 является эфир карбоновой кислоты, где R представляет собой или неразветвленный низший алкил, предпочтительно метильную или этильную, или трет-бутильную, или фенильную группу. Другие кислотные изостеры можно использовать путем соответствующего видоизменения этих схем с использованием способов, известных квалифицированным специалистам, (например схема 6, которая описывает получение тетразола). Типичными алкилирующими агентами являются первичные, вторичные, бензильные или аллильные, и предпочтительно, алкилбромиды или алкилиодиды.

Сульфонида или амида формулы 1 превращают в его анион с использованием сильного основания, такого как гидрид натрия, диизопропиламид лития, бис(триметилсилил)амид лития, бис(триметилсилил)амид калия, трет-бутилат калия и т.д., в апротонном растворителе, таком как диметилформамид, тетрагидрофуран (ТГФ) или смесь диметилформамид/бензол, при температуре от приблизительно -78°C до приблизительно 100°C. Полученный анион алкилируют соответствующим алкилгалогенидом или алкилсульфонатом формулы 2 или 3 (где X' представляет собой галогенид или сульфат) при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 100°C с образованием соответствующего алкилированного соединения формулы 4 или 5. В некоторых случаях в результате диалкилирования сульфонида получают разные количества побочного продукта, которые могут быть удалены с использованием хроматографи-

ческих методик, предпочтительно флэш-хроматографией (W.C. Still, M. Kahn, A. Mitra, J. Org. Chem. 43, 2923, 1978). Соединения формулы 4 и 5 снова превращают в анион с использованием подходящего основания, такого как гидрид натрия, бис(триметилсилил)амид лития, диизопропиламид лития, бис(триметилсилил)амид калия, трет-бутилат калия или карбонат калия, в апротонном растворителе, таком как диметилформамид, тетрагидрофуран (ТГФ), смесь диметилформамид/бензол или ацетон, при температуре от приблизительно -78°C до приблизительно 100°C. Алкилирование (такое, как описано выше) соответствующим вторичным алкилгалогенидом или алкилсульфонатом (соединение формулы 3 или 2) дает соответствующий сложный эфир формулы 6. Сложный эфир формулы 6 гидролизуют до соответствующей кислоты формулы I (в случаях, где R представляет собой метил или этил) в разбавленном водном основном растворе (предпочтительно гидроксиде натрия или калия в водном этаноле или метаноле), гидроксиде лития в водно-спиртовом растворителе, водном тетрагидрофуране при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 80°C, или описанными способами ("Protecting Groups in Organic Synthesis", Second Edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., 1991).

Схема 1

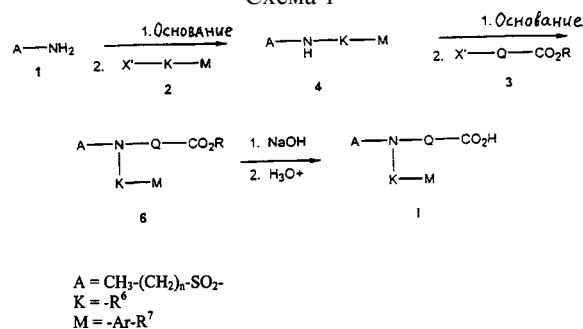
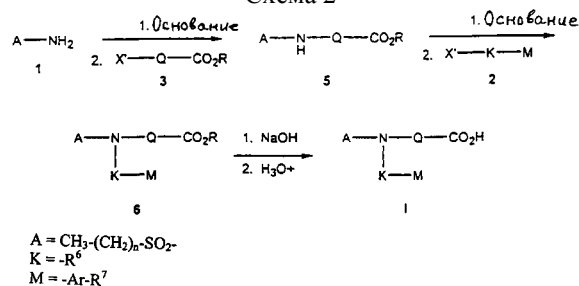


Схема 2



Соединения формулы I (например соединения 13 и 14, где -R⁶, -Ar, -R⁷, Q и Z являются такими, как определено в разделе "Сущность изобретения") также могут быть получены из аминов (например, схемы 3-4). Обычно соответствующие исходные амины (соединения формул 9 и 10) являются промышленными продуктами или могут быть получены способами, известными квалифицированным специалистам ("The

Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and their Derivatives", Ed.S. Patai, J. Wiley, New York, 1982). Например, в соответствии со схемами 3 и 4 исходные амины могут быть получены из соответствующих нитрилов формулы 7 и 8. Нитрилы являются или коммерчески доступными, или могут быть получены способами, известными квалифицированным специалистам (Rappaport, "The Chemistry of the Cyano Group", Interscience, New York, 1970; Patai and Rappaport, "The Chemistry of Functional Groups", pt.2, Wiley, New York, 1983). Нитрил формулы 7 или 8 восстанавливают таким восстановителем, как комплекс борантетрагидрофуран, комплекс боран-метилсульфид, алюмогидрид лития, или гидрируют в присутствии никеля Ренея или платинового или палладиевого катализатора в протонном растворителе, таком как метанол или этанол, при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 50°C. Полученный амин формулы 9 или 10 превращают или в сульфонамид, или в амид формулы 11 или 12 обработкой (ацилированием) хлорангидридом или сульфонилхлоридом в присутствии слабого основания, такого как триэтиламин, пиридин или 4-метилморфолин, в апротонном растворителе, таком как метилхлорид или диэтиловый эфир, при температуре от приблизительно -20°C до приблизительно 50°C. Альтернативно, для получения соединений формулы 11 или 12 сочетание аминов формул 9 или 10 с карбоновыми кислотами удобно проводить в инертном растворителе, таком как дихлорметан или N,N-диметилформамид (ДМФ), при помощи такого реагента для реакции сочетания, как гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (ЭКД) или 1,3-дициклогексилкарбодиимид (ЦКД), в присутствии гидрата 1-гидроксибензотриазола (ГБТ). В случае, когда амин существует в виде гидрохлоридной соли, к реакционной смеси предпочтительно добавляют один эквивалент подходящего основания, такого как триэтиламин. Альтернативно, сочетание можно осуществлять с таким реагентом для реакции сочетания, как гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (БОФ) в инертном растворителе, таком как метанол. Такие реакции сочетания обычно проводят при температурах от приблизительно -30°C до приблизительно 80°C, предпочтительно от 0°C до 25°C. Изучены другие условия для получения пептидов реакцией сочетания (Houben-Weyl, Vol. XV, part II, E. Wunsch, Ed., George Thieme Verlag, 1974, Stuttgart). Алкилирование и, если требуется, реакция снятия защиты с соединения формулы 11 или 12, как изображено на схемах 1 и 2, приводит к соответствующей кислоте - соединению формулы 13 и 14.

Амины формулы 9 и 10 также могут быть получены восстановлением амидов формулы 15 и 16. Восстановление можно успешно выполнять с использованием таких реагентов, как

комплекс боран-тетрагидрофуран, комплекс боран-метилсульфид или гидрид диизобутилалюминия, в апротонном растворителе, таком как тетрагидрофуран или диэтиловый эфир, при температуре от приблизительно -78°C до приблизительно 60°C.

Амины формулы 9 и 10 также могут быть получены из соответствующих нитропредшественников восстановлением нитрогруппы с использованием таких восстановителей, как цинк/НCl, гидрированием в присутствии никеля Ренея, палладиевого или платинового катализатора, и других реагентов (P.N. Rylander "Hydrogenation Methods", Academic Press, New York, 1985).

Схема 3

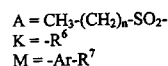
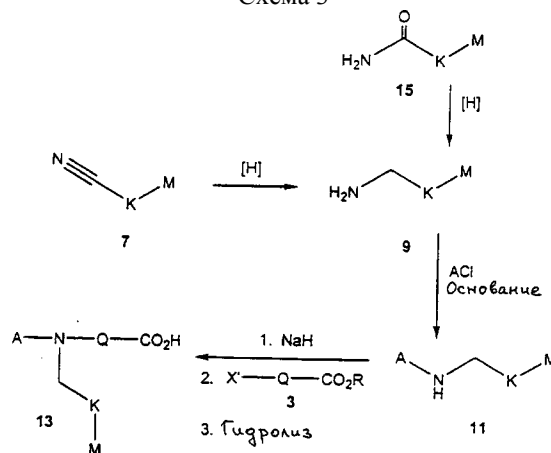
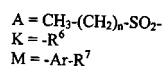
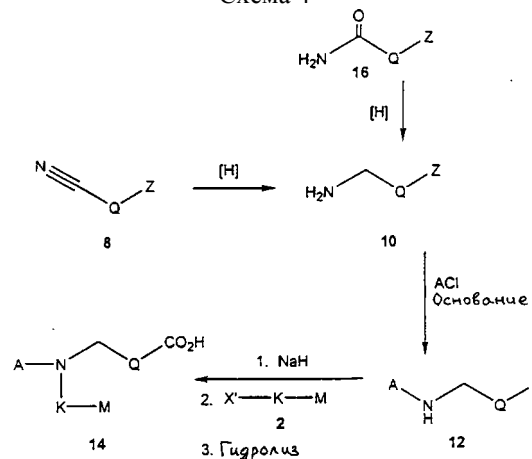


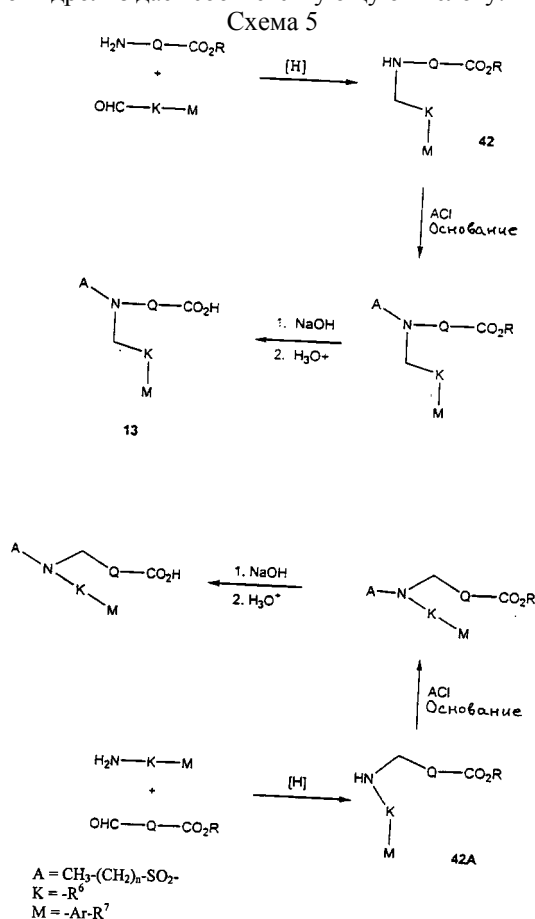
Схема 4



Описание и получение других аминов и алкилирующих агентов, пригодных для упомянутых выше синтезов, описаны ниже в разделе "Препараты".

Альтернатива к описанной выше химии алкилирования для получения соединений формулы I (где $-R^6$, $-Ar$, $-R^7$ и Q являются такими, как описано в разделе "Сущность изобретения") включает в себя восстановительное аминирование амина, содержащего необходимую кислотную функциональную группу (подходящим образом защищенную), альдегидом, и показана на схеме 5. Альтернативно, альдегид может содержать кислотную функциональную группу для сочетания с амином.

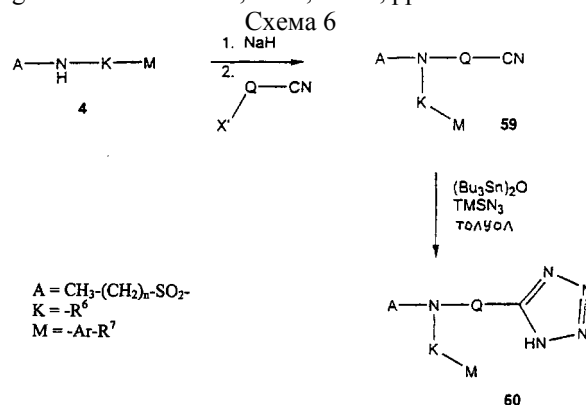
Восстановительное аминирование обычно проводят таким восстановителем, как цианоборогидрид натрия или триацетоксиборогидрид натрия, предпочтительно при pH от 6 до 8. Реакцию обычно проводят в протонном растворителе, таком как метанол или этанол, при температурах от приблизительно -78°C до приблизительно 40°C (A. Abdel-Magid, C. Maryanoff, K. Carson, *Tetrahedron Lett.* 39, 31, 5595-5598, 1990). Другие условия включают в себя использование изопропилата титана и цианоборогидрида натрия (R.J. Mattson et al, *J. Org. Chem.* 1990, 55, 2552-4) или предварительное образование имина в условиях дегидратации, а затем восстановление. Полученный амин формулы 42, 42A превращают в требуемый сульфонамид или амид реакцией сочетания с хлорангидридом, сульфонилхлоридом или карбоновой кислотой, как изображено на схемах 3 и 4. Если требуется, то гидролиз дает соответствующую кислоту.



Описание и использование альдегидов, пригодных в упомянутой выше схеме 5, можно обнаружить в разделе "Препараты".

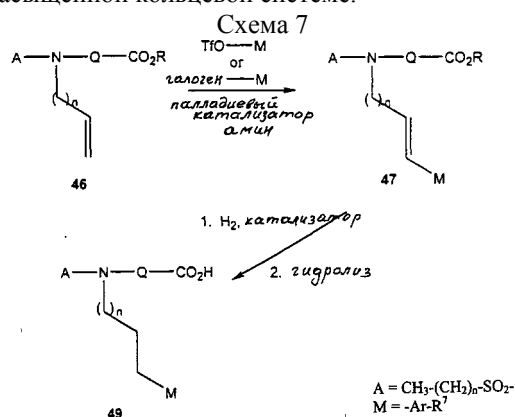
Альтернативно, другой способ получения некоторых соединений формулы I (т.е. тетразолов формулы 60, где $-R^6$, $-Ar$, $-R^7$ и Q являются такими, как описано выше) изображен на схеме 6. Для того, чтобы получить соединения формулы 59, исходный сульфонамид или амид формулы 4 алкилируют соответствующим алкилгалогенидом или сульфонатом (где X' представляет собой галогенид или сульфонат), предпочтительно первичным, вторичным, бензильным или аллильным алкилбромидом, йодидом или сульфонатом, который содержит нитрил. Алкилирование успешно проводят обработкой соединения формулы 59 основанием, таким как гидрид натрия, бис(триметилсилил)амид лития, бис(триметилсилил)амид калия, трет-бутилат калия или карбонат калия, в апротонном растворителе, таком как диметилформамид, смесь диметилформамид/бензол или ацетон. Алкилирование происходит при температуре от приблизительно -78°C до приблизительно 100°C . Предпочтительные условия для превращения полученного нитрила в тетразол формулы 60 включают в себя обработку оксидом дибутилолова и триметилсилилазидом в толуоле при нагревании с обратным холодильником (S.J. Wittenberger and V.G. Donner, *J. Org. Chem.* 1993, 58, 4139-4141, 1993).

Обзор альтернативных способов получения тетразолов см. в R.N. Butler, *Tetrazoles, Comprehensive Chemistry*; Potts. K.T. Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1984, Vol.5, pp 791-838.



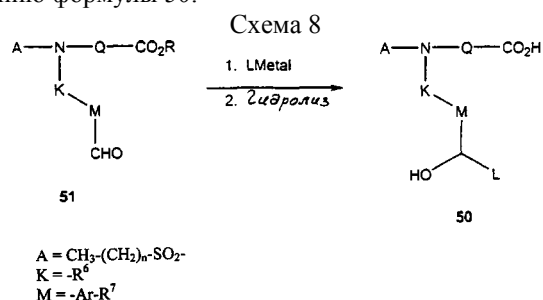
Альтернативно, другой способ получения некоторых соединений формулы I (где $-R^6$, $-Ar$, $-R^7$ и Q являются такими, как описано в разделе "Сущность изобретения") изображен на схеме 7. Сложные эфиры формулы 46 могут быть получены с использованием методик, описанных ранее (схемы 1 и 2). Последующее Неек сочетание этого промежуточного соединения с арилгалогенидом (предпочтительно арилбромидом или арилийодидом), арилтрифлатом или с кольцевой системой, которая содержит винилбромид, йодид или трифлат, выполняют с палладиевым катализатором, таким как ацетат палладия или тетраакс(трифенилфосфин)палладий(0),

в присутствии триалкиламина, такого как триэтиламин. В некоторых случаях в реакционную смесь может быть добавлен триарилфосфин. Реакцию обычно осуществляют в апротонном растворителе, таком как диметилформамид или ацетонитрил, при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 150°C (R.F. Heck, *Comp. Org. Syn.*, Vol. 4, Ch. 4.3, p. 833; Daves and Hallberg, *Chem. Rev.* 1989, 89, 1433). Если требуется, то соединения формулы 47 могут быть гидролизованы до соответствующей кислоты. Альтернативно, соединения формулы 47 можно гидрировать и, если требуется, далее гидролизовать до соответствующей кислоты формулы 49. Предпочтительные условия гидрирования включают в себя использование палладиевого или платинового катализатора в спиртовом растворителе, таком как этанол или метанол, при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 50°C. В случаях, когда М представляет собой частично насыщенную кольцевую систему, гидрирование будет приводить к насыщенной кольцевой системе.



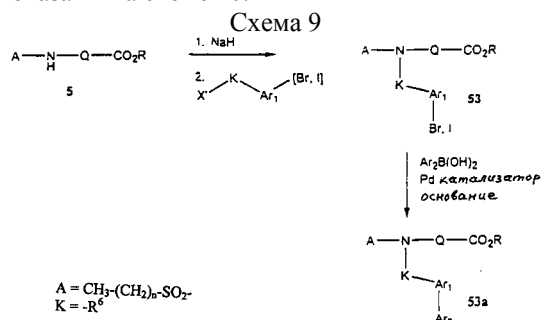
Альтернативно, другой способ получения некоторых соединений формулы I (где -R⁶, -Ar, -R⁷ и Q являются такими, как описано в разделе "Сущность изобретения", и R является таким, как описан для схем 1 и 2) изображен на схеме 8. Соединения формулы 51 могут быть получены, как изображено на схемах 1 и 2, алкилированием соединений формулы 5 электрофилом формулы 2, который содержит соответствующую функциональную группу на кольце М, для последующего превращения в альдегид. Например, электрофилы формулы 2 (схема 2) могли бы содержать защищенную спиртовую группу на кольце М, с которой после алкилирования, можно снять защиту и окислить до альдегида с использованием реагентов, известных квалифицированным специалистам, с образованием соединений формулы 51. Альтернативный способ заключается в алкилировании электрофилом формулы 2, где М содержит винильную группу. После алкилирования окислительное расщепление двойной связи дает требуемый альдегид формулы 51. Окислительное расщепление можно выполнить каталитическим превращением двойной связи в 1,2-диол оксидом осмия (IX) и

N-метилморфолином, а затем окислительным расщеплением до альдегида с использованием периодата натрия. Альтернативно, окислительное расщепление через озонлиз, а затем восстановление с использованием таких реагентов, как метилсульфид, трифенилфосфин, цинк/уксусная кислота или тиомочевина, будет приводить к требуемому альдегиду формулы 51. При соединении LMetal, где LMetal представляет собой любой металлоорганический реагент, такой как литийорганический реагент или реагент Гриньяра, в апротонном растворителе, таком как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран, при температуре от приблизительно -78°C до приблизительно 80°C, а затем гидролиз сложного эфира, как описано выше, приводит к соединению формулы 50.

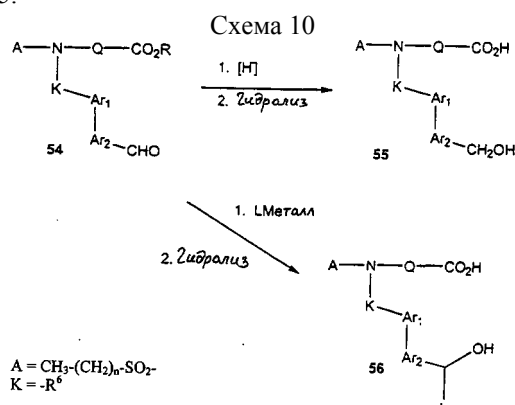


Альтернативно, другой способ получения некоторых соединений формулы I (где -R⁶ и Q являются такими, как описано в разделе "Сущность изобретения") изображен на схеме 9. Соответствующий сульфонамид или амид формулы 5 алкилируют в условиях, изображенных на схемах 1 и 2, электрофилом, который содержит ароматический бромид или йодид или кольцевую систему, которая содержит винилбромид или йодид (Ar₁) с образованием соединений формулы 53. Сочетание Сузуки-типа соединения формулы 53 с арилбороновой кислотой (Ar₂) дает соединения формулы 53a (обзор Сузуки-реакции: A.R. Martin and Y. Yang, *Acta Chem. Scand.*, 1993, 47, 221). Реакцию сочетания успешно выполняют с использованием приблизительно двух эквивалентов основания, такого как карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, гидроксид таллия, фосфат калия или метилат натрия, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), ацетат палладия, хлорид палладия, трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) или [1,4-бис(дифенилфосфин)бутан]палладий(0). Реакция может протекать в водно-спиртовых растворителях (метанол или этанол), водном тетрагидрофуране, водном ацетоне, водном диметилевоом эфире гликоля или водном бензоле при температурах в пределах от приблизительно 0°C до приблизительно 120°C. Когда Ar₁ представляет собой частично насыщенное кольцо, то, для того, чтобы получить насыщенную кольцевую систему, на этой стадии выполняют восстановление кольца. Условия для выполнения этого превращения включают в

себя гидрирование в присутствии катализатора, такого как палладий или платина, в спиртовом растворителе (этанол или метанол) и/или этилацетате. Эфирный гидролиз соединений формулы 53а, если требуется, дает соответствующую кислоту. Полученные кислоты могут содержать функциональные группы на любой из кольцевых систем (Ar_1 или Ar_2), которые можно изменять способами, известными квалифицированным специалистам. Примеры таких изменений показаны на схеме 10.

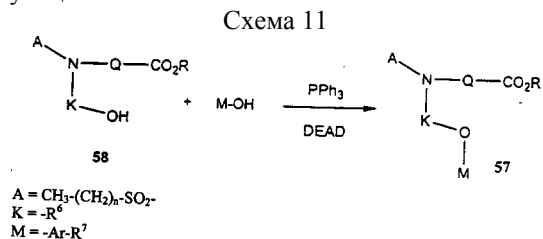


Соединения формулы 54, которые содержат альдегидную функциональную группу, могут быть получены способами, изображенными на схемах 8 и 9. В соответствии со схемой 10 обработка соединения формулы 54 соответствующим металлорганическим реагентом (LМеталл), таким как литийорганический реагент или реагент Гриньяра, в апротонном растворителе, таком как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран, при температуре от приблизительно -78°C до приблизительно 80°C , а затем гидролиз сложного эфира дают соединения формулы 56 (где $-\text{R}^6$ и Q являются такими, как описано в разделе "Сущность изобретения", и Ar_1 и Ar_2 являются такими, как описано на схеме 9). Альтернативно, восстановление альдегида, а затем гидролиз дают соединения формулы 55.

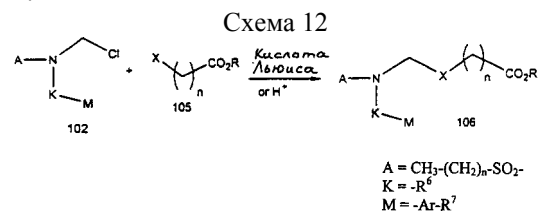


Альтернативно, другой способ получения некоторых соединений формулы I (т.е. соединений формулы 57, где $-\text{R}^6$ и Q являются такими, как описано в разделе "Сущность изобретения", и R является таким, как описано на схемах 1 и 2, и соответственно аналогичных кислот) изображен на схеме 11. Исходный спирт формулы 58 может быть получен способом, изображенным на схемах 1 и 2. Промежуточное соединение 58

сочетается с множеством ароматических спиртов (M представляет собой ароматическое кольцо) в условиях Mitsunobu (O. Mitsunobu, Synthesis, 1, 1981). Обычно реакцию сочетания успешно выполняют присоединением такого агента для реакции сочетания, как трифенилфосфин и диэтилазодикарбоксилат (ДЭАД) или диизопропилазодикарбоксилат, в инертных растворителях, таких как метилхлорид или тетрагидрофуран, при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 80°C . Если требуется, то последующий гидролиз приводит к соответствующей кислоте.



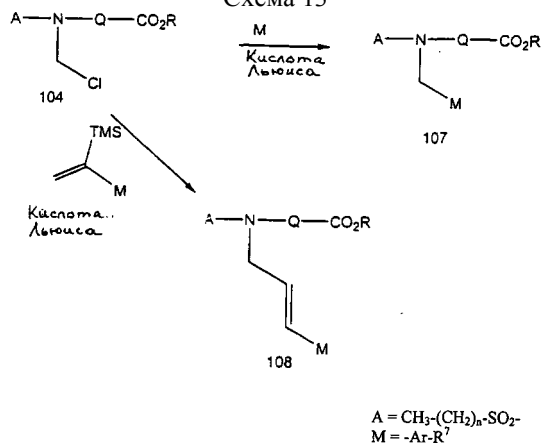
Альтернативно, другой способ получения некоторых соединений формулы I (т.е. соединений формулы 106, где $-\text{R}^6$, $-\text{Ar}$, $-\text{R}^7$ являются такими, как описано в разделе "Сущность изобретения", и R является таким, как описано на схемах 1 и 2, и соответственно аналогичных кислот) изображен на схеме 12. Соединение формулы 12 присоединяют к соединению формулы 105 (где X представляет собой ароматическое кольцо, такое как бензольное кольцо или тиофеновое кольцо) в присутствии кислоты Льюиса, такой как тетрачлорид титана, или неорганической кислоты, такой как соляная кислота. Если требуется, то сложный эфир формулы 106 можно превратить в соответствующую кислоту гидролизом или реакцией снятия защиты.



Альтернативно, другой способ получения некоторых соединений формулы I (т.е. соединений формулы 107 или 108, где Q является таким, как описано в разделе "Сущность изобретения", и соответственно аналогичных кислот) изображен на схеме 13. Хлорметильные соединения формулы 104 обрабатывают соответствующей системой замещенных ароматических колец, M, такой как 4-этоксibenзол или тиофен, в присутствии кислоты Льюиса, такой как тетрачлорид титана, или неорганической кислоты, такой как соляная кислота, в апротонном растворителе, таком как хлороформ, при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 80°C с образованием соединения формулы 107, которое впоследствии можно подвергнуть гидролизу или реакции снятия защиты, как описано

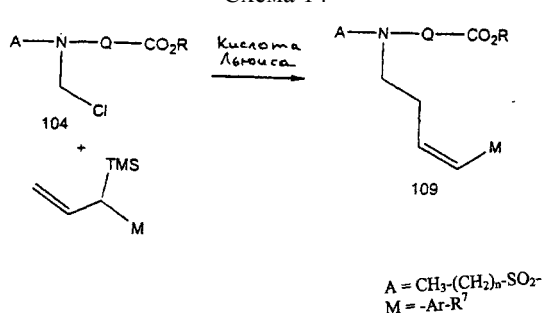
выше, с образованием соответствующей кислоты. Альтернативно, хлорметильные соединения формулы 104 можно обработать кислотой Льюиса, такой как тетрахлорид титана, и подходящим образом замещен винилсиланом в апротонном растворителе, таком как метилхлорид, при температуре от приблизительно -50°C до приблизительно 50°C с образованием соединений формулы 108, которые впоследствии можно подвергнуть гидролизу или реакции снятия защиты, как описано выше, с образованием соответствующей кислоты. Если требуется, то восстановление двойной связи можно выполнять при условиях, изображенных на схеме 7.

Схема 13



Альтернативно, другой способ получения некоторых соединений формулы I (т.е. соединений формулы 109, где Q, R, -Ar и $-\text{R}^7$ являются такими, как описано выше, и, следовательно, соответствующих кислот) изображен на схеме 14. Хлорметильные соединения формулы 104 обрабатывают кислотой Льюиса, такой как тетрахлорид титана, и подходящим образом замещенным аллилсиланом в апротонном растворителе, таком как хлороформ, при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 80°C с образованием соединений формулы 109, которые впоследствии можно подвергнуть гидролизу или реакции снятия защиты, как описано выше.

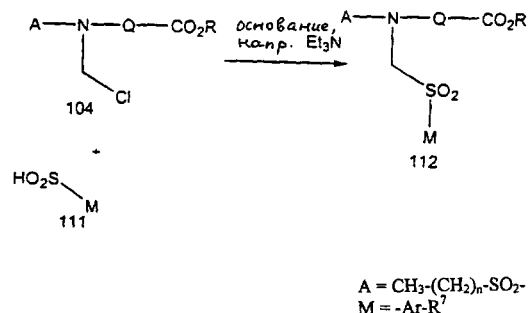
Схема 14



Альтернативно, другой способ получения некоторых соединений формулы I (т.е. соединений формулы 112, где Q, R, -Ar и $-\text{R}^7$ являются такими, как описано выше, и, следовательно, соответствующих кислот) изображен на схеме 15. Хлорметильные соединения формулы 104

обрабатывают сульфидной кислотой формулы 111 в присутствии основания, такого как триэтиламин, в апротонном растворителе, таком как хлороформ, при температуре от приблизительно -30°C до приблизительно 50°C с образованием соединений формулы 112, которые впоследствии можно подвергнуть гидролизу или реакции снятия защиты, как описано выше, с образованием соответствующей кислоты.

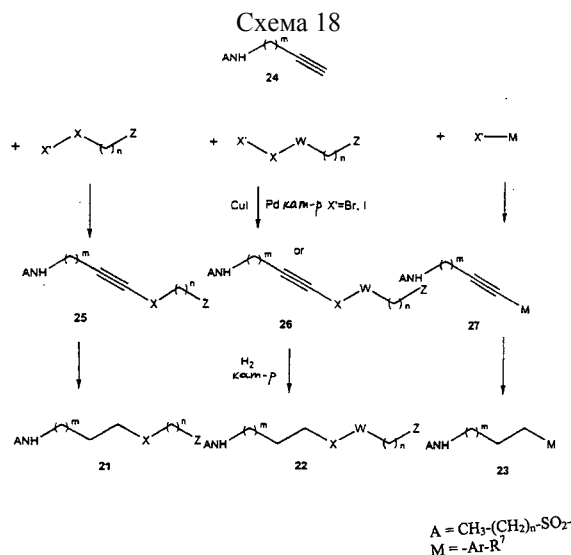
Схема 15



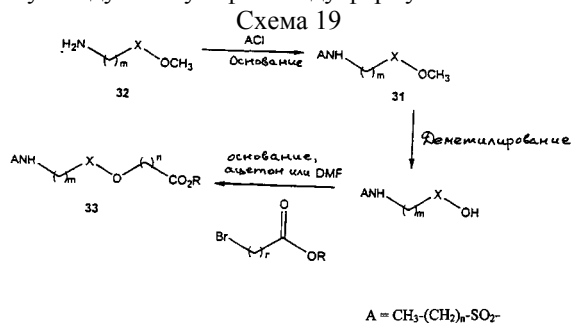
Препараты

Амины, амиды и сульфонамиды

Некоторые амиды или сульфонамиды формул 21, 22 и 23 (где W и Z являются такими, как описано в разделе "Сущность изобретения", а X и M являются ароматическими или насыщенными кольцевыми системами) могут быть получены в соответствии со схемой 18. Алкиниламидами или сульфонамидами формул 25, 26 и 27 получают реакцией сочетания алкинилсульфонамида или амида формулы 24 с ароматическим или винилгалогенидом, предпочтительно ароматическим или винилбромидом или йодидом (где W и Z являются такими, как определено выше, и где X и M представляют собой ароматическую или частично насыщенную кольцевую систему). Реакцию сочетания обычно выполняют в присутствии йодида меди, палладиевого катализатора, такого как хлорид палладия, дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия или тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), и амина, такого как триэтиламин, диизопропиламин или бутиламин, в апротонном растворителе, таком как ацетонитрил, при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 100°C . Полученные алкины формулы 25, 26 и 27 можно превратить в соответствующие алканы формулы 21, 22 или 23 гидрированием в присутствии палладиевого или платинового катализатора и в растворителях, таких как метанол, этанол и/или этилацетат, при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 50°C . Альтернативно, алкин можно превратить в цис-алкен с использованием Lindlar катализатора (Pd-CaCO₃-PbO). В случае, где M представляет собой частично насыщенную кольцевую систему, гидрирование будет превращать M в полностью насыщенную кольцевую систему. Алкилирование и реакция снятия защиты, как изображено на схемах 1 и 2, приводят к соответствующим соединениям формулы I.



В соответствии со схемой 19 соединения формулы 33 (где А и Х являются такими, как описано в разделе “Сущность изобретения”) могут быть получены из подходящего амина формулы 32 (например метоксиарилалкиламина). Амины формулы 32 являются коммерчески доступными или могут быть получены способами, известными квалифицированным специалистам (например схема 4), и их превращают в амиды или сульфонамиды формулы 31 способами, например, изображенными на схемах 3 и 4. Полученный сложный ароматический метиловый эфир формулы 31 подвергают реакции снятия защиты при помощи таких реагентов, как трибромид бора, гидрохлорид пиридиния, бромоводород/уксусная кислота, или других описанных в литературе реагентов (Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., 1991). Алкилирование сложным бромалкиловым эфиром с использованием мягкого основания, такого как карбонат калия, в апротонном растворителе, таком как диметилформамид или ацетон, при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 100°C приводит к требуемому амиду или сульфонамиду формулы 33.



Алкилирующие агенты

Для синтеза требуемых алкилирующих агентов, используемых в вышеупомянутых методиках, существуют многочисленные способы, которые известны квалифицированным специа-

листам (“The Chemistry of the Carbon-Halogen Bond”, Ed. S. Patai, J. Wiley, New York, 1973; “The Chemistry of Halides, Pseudo-Halides, and Azides”, Eds. S. Patai and Z. Rappaport, J. Wiley, New York, 1983). Некоторые примеры изображены на схемах 20-26. Как изображено на схеме 20, толильные или аллильные субстраты можно превратить галогенированием в бензил- или аллилбромиды (где М, Х, W и Z являются такими, как описано в разделе “Сущность изобретения”). Эту реакцию обычно выполняют N-бромсукцинимидом (БСИ) в присутствии инициатора радикалов, такого как АИБН или пероксид, предпочтительно перекись бензоила. Альтернативно, реакцию может инициировать свет. Реакцию проводят в инертном растворителе, таком как четыреххлористый углерод или хлороформ, при температуре от приблизительно 50°C до приблизительно 100°C.

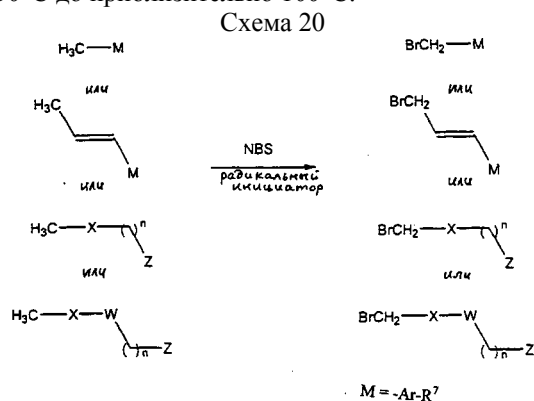
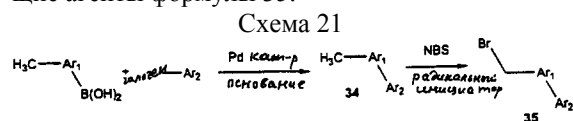
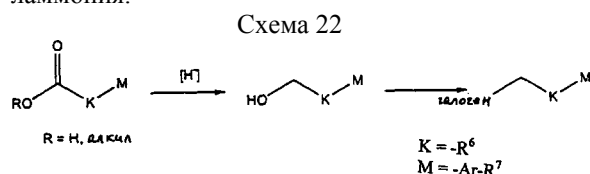


Схема 21 показывает синтез алкилирующих агентов, используемых для получения соединений формулы I, где М представляет собой биарильную или арилциклическую группу. Сочетание Сузуки-типа арилйодида или бромиды или йодид (Ar_2) с метиларилбороновой кислотой (Ar_1) при условиях, изображенных на схеме 9, дает соединения формулы 34. В случае, когда применяют винилбромид или йодид, соединения формулы 34 можно восстанавливать с образованием полностью насыщенного кольца. Восстановление выполняют гидрированием в присутствии палладиевого или платинового катализаторов, обычно в протонных растворителях (метаноле или этаноле), тетрагидрофуране или этилацетате. Галогенирование метильной группы с использованием реагентов и при условиях, как описано в схеме 20, дает алкилирующие агенты формулы 35.



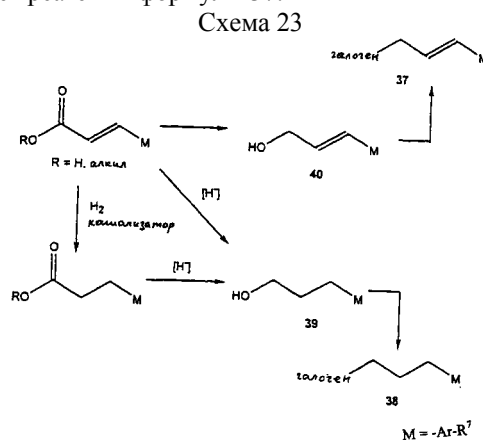
Другим общепринятым способом для получения алкилгалогенидов является галогенирование спирта или производного спирта. Спирты являются коммерчески доступными, или они могут быть получены способами, известными квалифицированным специалистам. Например,

на схеме 22 карбоновую кислоту или эфир восстанавливают до спирта с использованием таких реагентов, как борогидрид натрия, алюмогидрид лития, комплекс боран-тетрагидрофуран, комплекс боран-метилсульфид, и т.д. Соответствующие алкилхлориды обычно получают из спиртов при помощи таких реагентов, как хлороводород, тионилхлорид, пентахлорид фосфора, хлорангидрид фосфорной кислоты или трифенилфосфин/четырёххлористый углерод. Для получения алкилбромидов спирт обычно обрабатывают такими реагентами, как бромоводород, трибромид фосфора, трифенилфосфин/бром или карбонилдиимидазол/аллилбромид (Kamijo, T., Narada, H., Lizuka, K. Chem. Pharm. Bull. 1983, 38, 4189). Для получения алкилиодидов спирт обычно подвергают взаимодействию с такими реагентами, как трифенилфосфин/йод/имидазол или йодоводород. Алкилхлориды можно превращать в более реакционноспособные алкилбромиды или алкилиодиды обработкой неорганической солью, такой как бромид натрия, бромид лития, йодид натрия или йодид калия, в растворителях, таких как ацетон или метилэтилкетон. Алкилсульфонаты также можно применять в качестве электрофилов или можно превращать в алкилгалогениды. Сульфонаты получают из спирта с использованием мягкого основания, такого как триэтиламин или пиридин, и сульфонилхлорида в инертном растворителе, таком как метиленхлорид или диэтиловый эфир. Превращение в галогенид выполняют обработкой неорганическим галогенидом (йодидом натрия, бромидом натрия, йодидом калия, бромидом калия, хлоридом лития, бромидом лития и т.д.) или галогенидом тетрабутиламмония.

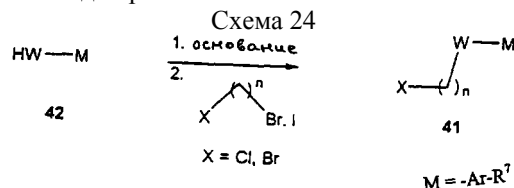


Коричные кислоты или сложные эфиры являются коммерчески доступными и их можно превращать в алкилирующие агенты формулы 37 или 38 следующим образом (схема 23). Производные коричной кислоты или сложного эфира восстанавливают в присутствии палладиевого или платинового катализаторов обычно в протонных растворителях (например метаноле или этаноле), тетрагидрофуране или этилацетате. Восстановление и превращение в алкилгалогенид или сульфонат, как изображено на схеме 22, дает соединение формулы 38. Если возможно, то коричные кислоты или сложные эфиры прямо превращают в спирты формулы 39 обработкой такими реагентами, как алюмогидрид лития, в инертных растворителях, таких как тетрагидрофуран или диэтиловый эфир. Альтернативно, коричную кислоту или сложный эфир можно восстанавливать до аллильного

спирта формулы 40 с использованием таких реагентов, как алюмогидрид лития/хлорид алюминия, гидрид диизобутилалюминия или борогидрид лития. Превращение в аллилгалогенид или сульфонат, как изображено на схеме 22, дает реагенты формулы 37.

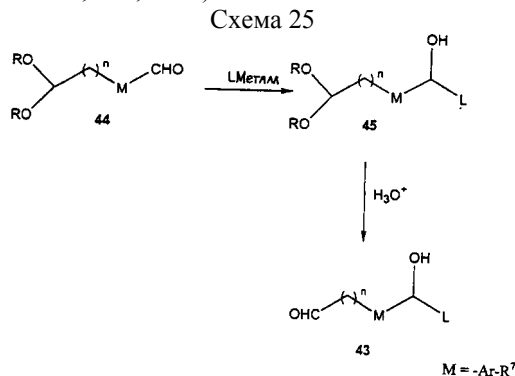


Получение алкилирующих агентов формулы 41 (где W и M являются такими, как описано выше в разделе “Сущность изобретения”) изображено на схеме 24. Соединения формулы 42 алкилируют рядом оснований, выбор которых зависит от природы W и M. Некоторыми предпочтительными основаниями являются гидроксид натрия, гидрид натрия, диизопропиламид лития, бис(триметилсилил)амид лития, бис(триметилсилил)амид калия и трет-бутилат калия и т.д. Обработка полученного аниона рядом диалкилгалогенидов приводит к требуемым алкилирующим агентам формулы 41. Для получения соединений, где W представляет собой кислород, и M представляет собой ароматическое кольцо, предпочтительные условия включают в себя образование с гидроксидом натрия аниона алкоголята, а затем присоединение дигалогеналкана, например, дибромалкана. Реакцию обычно выполняют в воде при от приблизительно 75°C до приблизительно 125°C.



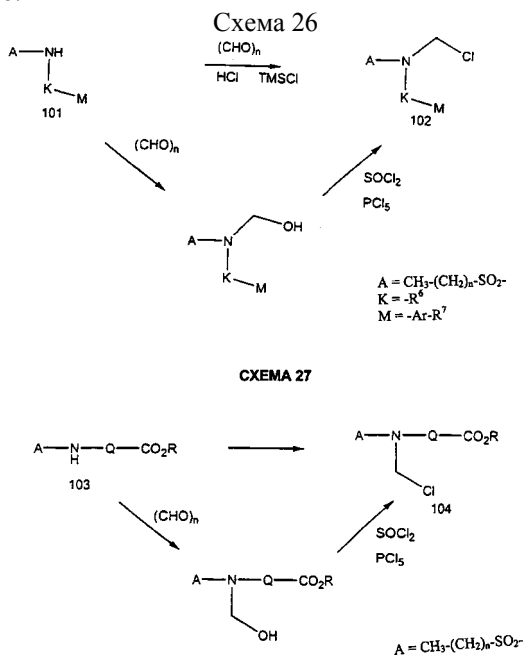
Альдегиды, применяемые для химии, описанной на схеме 5, являются коммерчески доступными или могут быть получены из доступных промежуточных соединений способами, известными квалифицированным специалистам. Схема 25 показывает типичный способ, используемый для получения оксиальдегидов формулы 43 (где M в схеме 5 содержит алкильную группу, замещенную гидроксигруппой). Обработка диальдегида, где один из альдегидов защищен в виде ацетали формулы 44 (где OR группы являются традиционными заместителями, используемыми в ацетальной защитной группе), металлооргани-

ческим реагентом (LМеталл), предпочтительно литийорганическим реагентом или реагентом Гриньяра, в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран или диэтиловый эфир, дает соединения формулы 45. Последующий гидролиз ацетали в мягкой кислой среде, например, разбавленной соляной кислоте, смоле Amberlyst-15, силикагеле или других реагентах, дает требуемые оксиальдегиды формулы 43 ("Protecting Groups in Organic Synthesis", Second Edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., 1991).



Хлорметильные промежуточные соединения

Промежуточные хлорметильные соединения могут быть получены, как изображено на схемах 26 и 27. Обычно соответствующий сульфонамид или карбоксамид формулы 101 или 103 обрабатывают эквивалентом формальдегида, таким как параформальдегид, в инертном органическом растворителе, таком как метиленхлорид или хлороформ, с подходящим катализатором, таким как HCl, хлорид цинка или триметилсилилхлорид, при температурах в пределах от приблизительно 0°C до приблизительно 60°C с образованием хлорметильных производных формулы 102 и 104, соответственно.



Квалифицированным специалистам будет ясно, что антирезорбтивные агенты (например прогестины, полифосфонаты, бифосфонат(ы), агонисты/антагонисты эстрогена, эстроген, комбинации эстроген/прогестин, Premarin, эстрон, эстриол или 17α- или 17β-этинилэстардиол) можно применять вместе с соединениями по данному изобретению.

Типичные прогестины являются коммерчески доступными и включают в себя: алгестон ацетофенид, алтреногест, амадиноацетат, анагестонацетат, хлормадиноацетат, цингестол, клогестонацетат, кломегестонацетат, делмадиноацетат, десогестрел, диметистерон, дидрогестерон, этинерон, этинодиолиацетат, этоногестрел, фторгестонацетат, гестацион, гестоден, гестоноронкапроат, гестрилон, галогенпрогестерон, гидроксипрогестеронкапроат, левоноргестрел, линестренол, медрогестон, медрокси-прогестеронацетат, меленгестролацетат, метинодиолиацетат, норетиндрон, норетиндронацетат, норетинодрел, норгестимат, норгестомет, норгестрел, оксгестонфенпропионат, прогестерон, хингестанолацетат, хингестрон и тигестол.

Предпочтительными прогестинами являются медроксипрогестерон, норетиндрон и норетинодрел.

Типичные полифосфонаты, ингибирующие резорбцию кости, включают в себя полифосфонаты известного типа (патент США 3683080, выданный 8 августа 1972, раскрытие которого приводится в настоящем документе посредством ссылки). Предпочтительными полифосфонатами являются геминальные дифосфонаты (также называемые бисфосфонаты). Динатрий-тилудронат является особенно предпочтительным полифосфонатом. Ибандроновая кислота является особенно предпочтительным полифосфонатом. Алендронат является особенно предпочтительным полифосфонатом. Другими предпочтительными полифосфонатами являются 6-амино-1-гидроксигексилден-бисфосфовая кислота и 1-гидрокси3(метилпентиламино)пропиленбисфосфовая кислота. Полифосфонаты можно вводить в виде кислоты, или в виде растворимой соли щелочного металла, или щелочно-земельного металла. Также включают гидролизуемые сложные эфиры полифосфонатов. Конкретные примеры включают в себя этан-1-гидрокси1,1-дифосфовую кислоту, метандифосфовую кислоту, пентан-1-гидрокси1,1-дифосфовую кислоту, метандихлордифосфовую кислоту, этан-1-амино-1,1-дифосфовую кислоту, этан-2-амино-1,1-дифосфовую кислоту, пропан-3-амино-1-гидрокси-1,1-дифосфовую кислоту, пропан-N,N-диметил-3-амино-1-гидрокси1,1-дифосфовую кислоту, пропан-3,3-диметил-3-амино-1-гидрокси1,1-дифосфовую кислоту, фениламинометандифосфовую кислоту, N,N-диметиламинометандифосфовую кислоту, N(2-гидроксиэтил)

аминометандифосфоновую кислоту, бутан-4-амино-1-гидрокси-1,1-дифосфоновую кислоту, пентан-5-амино-1-гидрокси-1,1-дифосфоновую кислоту, гексан-6-амино-1-гидрокси-1,1-дифосфоновую кислоту, и их фармацевтически приемлемые сложные эфиры и соли.

В частности, соединения по данному изобретению могут быть объединены с агонистом/антагонистом эстрогена у млекопитающего. Любой агонист/антагонист эстрогена можно применять в качестве второго соединения по данному изобретению. Термин агонист/антагонист эстрогена относится к соединениям, которые связываются с рецептором эстрогена, ингибируют обновление кости и предупреждают потерю кости. В частности, в этом документе агонисты эстрогена определены как химические соединения, которые способны связываться с сайтами рецептора эстрогена в ткани млекопитающего и имитировать действия эстрогена в одной или более чем одной тканях. В этом документе антагонисты эстрогена определены как химические соединения, которые способны связываться с сайтами рецептора эстрогена в ткани млекопитающего, и блокировать действия эстрогена в одной или более чем одной тканях. Квалифицированные специалисты легко определяют такие активности по данным стандартных анализов, включая анализ связывания с рецептором эстрогена, стандартными костными гистоморфометрическими и денситометрическими методами (Eriksen E.F. et. al, Bone Histomorphometry, Raven Press, New York, 1994, pages 1-74; Grier S.J. et. al., The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry In Animals, Inv. Radiol., 1996, 31(1):50-62; Wahner H.W. and Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice., Martin Dunitz Ltd., London 1994, pages 1-296). Ряд этих соединений описаны и упоминаются ниже.

Предпочтительным агонистом/антагонистом эстрогена является дролоксифен: (фенол, 3-[1-[4[2-(диметиламино)этокси]фенил]-2-фенил-1-бутенил]-, (E)-) и ассоциируемые с ним соединения (патент США 5047431, раскрытие которого приводится в настоящем документе посредством ссылки).

Другим предпочтительным агонистом/антагонистом эстрогена является тамоксифен: (этанамин, 2-[4-(1,2-дифенил-1-бутенил)фенокси]-N,N-диметил-, (Z)-2-, 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоксилат (1:1) и ассоциируемые с ним соединения (патент США 4536516, раскрытие которого приводится в настоящем документе посредством ссылки).

Другим родственным является 4-гидрокситамоксифен (патент США 4623660, раскрытие которого приводится в настоящем документе посредством ссылки).

Предпочтительным агонистом/антагонистом эстрогена является ралоксифен: (метанон, [6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)бензо[b]тиен-

3-ил][4-[2-(1-пиперидинил)этокси]фенил]-, гидрхлорид) (патент США 4418068, раскрытие которого приводится в настоящем документе посредством ссылки).

Другим предпочтительным агонистом/антагонистом эстрогена является торемифен: (этанамин, 2-[4-(4-хлор-1,2-дифенил-1-бутенил)фенокси]-N,N-диметил-, (Z)-, 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоксилат (1:1) (патент США 4996225, раскрытие которого приводится в настоящем документе посредством ссылки).

Другим предпочтительным агонистом/антагонистом эстрогена является центхроман: 1-[2-[[4-(метокси-2,2-диметил-3-фенилхроман-4-ил)-фенокси]этил]пирролидин (патент США 3822287, раскрытие которого приводится в настоящем документе посредством ссылки). Также предпочтительным является левормелоксифен.

Другим предпочтительным агонистом/антагонистом эстрогена является идоксифен: пирролидин, 1-[-[4-[[1-(4-йодфенил)-2-фенил-1-бутенил]фенокси]этил] (патент США 4839155, раскрытие которого приводится в настоящем документе посредством ссылки).

Другим предпочтительным агонистом/антагонистом эстрогена является 6-(4-гидроксифенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)бензил]нафталин-2-ол (патент США 5484795, раскрытие которого приводится в настоящем документе посредством ссылки).

Другим предпочтительным агонистом/антагонистом эстрогена является {4-[2-(2-аза-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-этокси]-фенил}-[6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)бензо[b]тиофен-3-ил]-метанон (публикация РСТ № WO 95/10513, переуступленная компании Pfizer Inc.).

Другим предпочтительным агонистом/антагонистом эстрогена является GW5638: 3-[4-(1,2-дифенил-бут-1-енил)фенил]акриловая кислота (Wilson, T.M. and coworkers, Endocrinology 1997, 138, 9, 3901-3911).

Другие предпочтительные агонисты/антагонисты эстрогена включают в себя другие соединения, как они описаны в надлежащем образом переуступленном патенте США 5552412, раскрытие которого приводится в настоящем документе посредством ссылки. Особенно предпочтительными соединениями, описанными в нем, являются

цис-6-(4-фторфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол;

(-)-цис-6-фенил-5-[4-(2-пирролидин-1-илэтокси)фенил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол;

цис-6-фенил-5-[4-(2-пирролидин-1-илэтокси)фенил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол;

цис-1-[6'-пирролидиноэтокси-3'-пиридил]-2-фенил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин;

1-(4'-пирролидиноэтоксифенил)-2-(4"-фторфенил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин;

цис-6-(4-гидроксифенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)-фенил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол и

1-(4'-пирролидиноэтоксифенил)-2-фенил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

Описаны другие агонисты/антагонисты эстрогена (патент США 4133814, раскрытие которого приводится в настоящем документе посредством ссылки). Известны производные 2-фенил-3-ароилбензотиофена и 2-фенил-3-ароилбензотиофен-1-оксида (патент США 4133814).

Квалифицированным специалистам будет ясно, что другие костные анаболические агенты (агенты, увеличивающие костную массу) могут быть использованы в сочетании с соединениями по данному изобретению. Известно, что агентом, наращивающим костную массу, является соединение, которое наращивает костную массу до уровня, который выше, чем порог перелома кости (World Health Organization Study World Health Organization, "Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis (1994). Report of a WHO Study Group. World Health Organization Technical Series 843").

Любой простагландин или агонист/антагонист простагландина можно применять в качестве второго соединения по данному изобретению (изобретение будет включать в себя применение двух разных соединений формулы I по данному изобретению). Квалифицированные специалисты поймут, что также можно применять IGF-1, с или без IGF-1-связывающего белка 3, фторид натрия, паратиреоидный гормон (ПТГ), активные фрагменты паратиреоидного гормона, гормон роста или средства, стимулирующие секрецию гормона роста. Следующие абзацы более детально описывают типичные вторые соединения по данному изобретению.

Любой простагландин можно применять в качестве второго соединения по данному изобретению. Термин простагландин относится к соединениям, которые являются аналогами природных простагландинов PGD₁, PGD₂, PGE₂, PGE₁ и PGF₂, которые можно применять при лечении остеопороза. Эти соединения связываются с рецепторами простагландина. Квалифицированные специалисты легко определяют такое связывание по данным стандартных анализов (например, An S. et al., Cloning and Expression of the EP₂ Subtype of Human Receptors for Prostaglandin E₂, Biochemical and Biophysical Research Communications, 1993, 197(1): 263-270).

Простагландины представляют собой алициклические соединения, родственные основному соединению протаноидной кислоте. Атомы углерода основного простагландина нумеруют последовательно от карбоциклического атома углерода по циклопентильному кольцу к

концевому атому углерода на соседней боковой цепи. Обычно соседние боковые цепи находятся в транс ориентации. Наличие оксогруппы при С-9 циклопентильной группировки служит признаком простагландина в пределах E класса, тогда как PGE₂ содержит транс ненасыщенную двойную связь по положению C₁₃-C₁₄ и цис двойную связь по положению C₅-C₆.

Известен ряд простагландинов, на которые ссылаются ниже, однако, квалифицированным специалистам будут известны и другие простагландины. Известны типичные простагландины (патент США 4171331 и 3927197, раскрытие которых приводится в настоящем документе посредством ссылки).

"The Role of Prostaglandins in Bone in Vivo"(Norrdin et al., Prostaglandins Leukotriene Essential Fatty Acids 41, 139-150, 1990) является обзором костных анаболических простагландинов. The In Vivo Anabolic Actions of Prostaglandins in Bone" (Jee and Ma, Bone, 21: 297-304) является современным обзором костного анаболического действия простагландинов.

Любой агонист/антагонист простагландина можно применять в качестве второго соединения по данному изобретению. Термин агонист/антагонист простагландина относится к соединениям, которые связываются с рецепторами простагландина (например, J.W. Regan et al., Cloning of a Novel Human Prostaglandin Receptor with Characteristics of the Pharmacologically Defined EP₂ Subtype, Molecular Pharmacology, 46: 213-220, 1994) и имитируют действие простагландина in vivo (например стимулируют образование кости и увеличивают костную массу и прочность). Квалифицированные специалисты легко определяют такие действия по данным стандартных анализов (Eriksen E.F. et al., Bone Histomorphometry, Raven Press, New York, 1994, pages 1-74; Grier S.J. et al., The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry In Animals, Inv. Radiol., 1996, 31(1): 50-62; Wahner H.W. and Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice., Martin Dunitz Ltd., London 1994, pages 1-296). Описан ряд этих соединений, на которые ссылаются ниже, однако, квалифицированным специалистам будут известны и другие агонисты/антагонисты простагландины. Типичные агонисты/антагонисты простагландина раскрыты следующим образом.

Известно, что 2-дезкарбоксии2-(тетразол-5-ил)-11-дезоксиде-15-замещенные-омега-простагландины являются полезными относительно активности образование кости (надлежащим образом переуступленный патент США 3932389, раскрытие которого приводится в настоящем документе посредством ссылки).

Известно, что 16-арил-13,14-дигидро-PGE₂ п-бифениловые сложные эфиры являются полезными относительно активности образование кости (надлежащим образом переданный патент

США 4018892, раскрытие которого приводится в настоящем документе посредством ссылки).

Известно, что 2,3,6-замещенные-4-пироны являются полезными относительно активности образования кости (надлежащим образом переданные патенты США 4219483 и 4132847, раскрытие которых приводится в настоящем документе посредством ссылки).

Известно, что 16-арил-13,14-дигидро-PGE₂ п-бифениловые сложные эфиры являются полезными относительно активности образования кости (патенты США 4000309 и 3982016, раскрытие которых приводится в настоящем документе посредством ссылки).

Известно, что замещенные циклопентаны являются полезными относительно активности образования кости (патент США 4621100, раскрытие которого приводится в настоящем документе посредством ссылки).

Известно, что циклопентаноны являются полезными относительно активности образования кости (патент США 5216183, раскрытие которого приводится в настоящем документе посредством ссылки).

Фторид натрия можно применять в качестве второго соединения по данному изобретению. Термин фторид натрия относится к фториду натрия во всех его формах (например фторид натрия медленного высвобождения, фторид натрия пролонгированного высвобождения). Описан фторид натрия пролонгированного высвобождения (патент США 4904478, раскрытие которого приводится в настоящем документе посредством ссылки). Квалифицированные специалисты легко определяют активность фторида натрия по биологическим протоколам (например, Eriksen E.F. et al., Bone Histomorphometry, Raven Press, New York, 1994, pages 1-74; Grier S.J. et al., The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry In Animals, Inv. Radiol., 1996, 31(1): 50-62; Wanner H.W. and Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice., Martin Dunitz Ltd., London 1994, pages 1-296).

Любой паратиреоидный гормон (ПТГ) можно применять в качестве второго соединения по данному изобретению. Термин паратиреоидный гормон относится к паратиреоидному гормону, его фрагментам или метаболитам, и его структурным аналогам, которые могут стимулировать образование кости и увеличение костной массы. Также включают пептиды, родственные паратиреоидному гормону и активные фрагменты и аналоги пептидов, родственных паратиреоидному гормону (WO 94/01460). Квалифицированные специалисты легко определяют такую функциональную активность по данным стандартных анализов (например, Eriksen E.F. et al., Bone Histomorphometry, Raven Press, New York, 1994, pages 1-74; Grier S.J. et al., The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry In Animals, Inv. Radiol., 1996, 31(1): 50-62; Wahner

H.W. and Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice., Martin Dunitz Ltd., London 1994, pages 1-296). Описан ряд этих соединений, на которые ссылаются ниже, однако, квалифицированным специалистам будут известны и другие паратиреоидные гормоны. Примеры типичных паратиреоидных гормонов приведены в следующих ссылках: "Human Parathyroid Peptide Treatment of Vertebral Osteoporosis", Osteoporosis Int., 3, (Suppl 1):199-203. "PTH 1-34 Treatment of Osteoporosis with Added Hormone Replacement Therapy: Biochemical, Kinetic and Histological Responses", Osteoporosis Int. 1:162-170.

Любой гормон роста или средства, стимулирующие секрецию гормона роста, можно применять в качестве второго соединения по данному изобретению. Термин средства, стимулирующие секрецию гормона роста, относится к соединениям, которые стимулируют выделение гормона роста или имитируют действие гормона роста (например увеличивают образование кости, приводя к увеличенной костной массе). Квалифицированные специалисты легко определяют такие действия по данным стандартных анализов. Ряд этих соединений включен в следующие опубликованные РСТ патентные заявки: WO 95/14666; WO 95/13069; WO 94/19367; WO 94/13696 и WO 95/34311. Однако квалифицированным специалистам будут известны и другие гормоны роста или средства, стимулирующие секрецию гормона роста.

Особенно предпочтительным средством, усиливающим секрецию гормона роста, является N-[1(R)-[1,2-дигидро-1-метансульфонилспиро[3Н-индол-3,4'-пиперидин]-1'-ил]карбонил]-2-(фенилметилокси)этил]-2-амино-2-метилпропанамида: МК-667.

Другие предпочтительные средства, стимулирующие секрецию гормона роста, включают в себя:

2-амино-N-[2-(3а-(R)-бензил-2-метил-3-оксо-2,3,3а,4,6,7-гексагидропиразоло-[4,3-с]пиридин-5-ил)-1-(R)-бензилоксиметил-2-оксоэтил]изобутирамид или его соль L-винной кислоты;

2-амино-N-{1-(R)-бензилоксиметил-2-[3а-(R)-4-фторбензил]-2-метил-3-оксо-2,3,3а,4,6,7-гексагидропиразоло-[4,3-с]пиридин-5-ил]-2-оксоэтил}изобутирамид и

2-амино-N-[2-(3а-(R)-бензил-3-оксо-2,3,3а,4,6,7-гексагидропиразоло-[4,3-с]пиридин-5-ил)-1-(R)-бензилоксиметил-2-оксоэтил]изобутирамид;

2-амино-N-{1-(2,4-дифторбензилоксиметил)-2-оксо-2-[3-оксо-3а-пиридин-2-илметил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,3а,4,6,7-гексагидропиразоло-[4,3-с]пиридин-5-ил]-этил]-2-метилпропанамида.

Некоторые способы получения, полезные для получения соединений, описанных в этом документе, могут требовать защиты отдаленной

функциональной группы (например первичной аминогруппы, вторичной аминогруппы, карбоксил в предшественниках формулы I). Потребность в такой защите будет зависеть от природы отдаленной функциональной группы и условий способов получения. Квалифицированные специалисты легко определяют потребность в такой защите, а также применяют такие способы защиты/снятия защиты. Общие защитные группы и их применение описаны в литературе (T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991).

Исходные вещества и реагенты для описанных выше соединений являются легкодоступными или могут быть легко синтезированы квалифицированными специалистами традиционными способами органического синтеза. Например, многие из соединений, применяемых в этом документе, относятся к, или их получают из соединений, находящихся в природе, к которым существует большой научный интерес или промышленная потребность, и, следовательно, многие такие соединения являются коммерчески доступными, или о них сообщают в литературе, или их легко получают из других общедоступных веществ способами, о которых сообщают в литературе. Такие соединения включают в себя, например, простагландины.

Некоторые соединения по данному изобретению имеют асимметрические атомы углерода и, следовательно, являются энантиомерами или диастереомерами. Диастереомерные смеси могут быть разделены на свои индивидуальные диастереомеры на основе своих физико-химических различий способами, по существу известными, например хроматографией и/или фракционной кристаллизацией. Энантиомеры можно разделять путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь взаимодействием с соответствующим оптически активным соединением (например спиртом), разделения диастереомеров и превращения (например гидролизом) индивидуальных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Все такие изомеры, в том числе диастереомеры, энантиомеры и их смеси, рассматриваются как часть данного изобретения. Также, некоторые соединения по данному изобретению являются атропоизомерами (например замещенные биарилы) и их рассматривают как часть данного изобретения.

Многие соединения по данному изобретению являются кислотными, и они образуют соль с фармацевтически приемлемым катионом. Многие соединения по данному изобретению являются основными, и они образуют соль с фармацевтически приемлемым анионом. Все такие соли включены в рамки данного изобретения, и они могут быть получены традиционными способами. Например, они могут быть легко получены при контакте кислотного и основного веществ, обычно в стехиометрическом

соотношении, в любой водной, неводной или частично водной среде, такой, которая является наиболее подходящей. Соли извлекают таким способом, который является наиболее подходящим: либо фильтрованием, либо осаждением при помощи соединения, в котором они нерастворимы, а затем фильтрованием, либо выпариванием растворителя, либо, в случае водных растворов, лиофилизацией.

Кроме того, если соединения по данному изобретению образуют гидраты или сольваты, то они также включены в рамки изобретения.

Все соединения по данному изобретению являются адаптированными для терапевтического применения в качестве агентов, которые стимулируют образование кости и увеличивают костную массу у млекопитающих, особенно у человека. Так как образование кости тесно связано с развитием остеопороза и родственных костных расстройств, эти соединения, благодаря своему действию на кость, предупреждают, задерживают и/или регрессируют остеопороз.

Активность соединений по данному изобретению в традиционных анализах, в том числе *in vivo* анализе, анализе связывания с рецепторами, анализе циклического АМФ и анализе заживления перелома (все из которых описаны ниже) демонстрирует полезность соединений по настоящему изобретению в качестве медицинских средств при лечении состояний, при которых наблюдается низкая костная масса (например остеопороза) у млекопитающих (например у человека, в особенности у женщин). *In vivo* анализ (с соответствующими модификациями в пределах уровня квалификации в данной области) можно применять для установления активности других анаболических агентов, также как и агонистов простагландина по данному изобретению. Протокол агониста/антагониста эстрогена можно применять для определения активности агонистов/антагонистов эстрогена (в особенности), а также других антирезорбтивных агентов (с соответствующими модификациями в пределах уровня квалификации в данной области). Комбинацию и последующий протокол лечения, описанный ниже, можно применять для того, чтобы продемонстрировать полезность комбинаций анаболических агентов (например соединений по данному изобретению) и антирезорбтивных агентов (например агонистов/антагонистов эстрогена), описанных в этом документе. Также такие анализы предлагают способ, посредством которого активности соединений по данному изобретению (или других анаболических агентов и антирезорбтивных агентов, описанных в этом документе) можно сравнивать друг с другом и с активностями других известных соединений. Результаты этих сравнений являются полезными для определения уровней доз при лечении таких заболеваний у млекопитающих, в том числе у людей.

In vivo анализ анаболического агента

Активность костных анаболических агентов в стимулировании образования кости и увеличении костной массы можно проверить на интактных крысах-самцах или крысах-самках и крысах-самцах (орхидэктомия) или крысах-самках (овариэктомия) с недостаточным количеством половых гормонов.

При исследовании можно применять крыс-самцов или крыс-самок разного возраста (таких как в возрасте 3 месяцев). Крысы являются или интактными, или кастрированными (овариэктомированными или орхидэктомированными). Им подкожно или через желудочный зонд вводят различные дозы агонистов простагландина (такие как 1, 3 или 10 мг/кг/день) в течение 30 дней. Обработку кастрированных крыс начинают на следующий день после операции (с целью предотвращения потери кости) или в то время, когда уже произошла потеря кости (с целью восстановления костной массы). Во время исследования всем крысам предоставляют свободный доступ к воде и коммерческий пищевой рацион в виде пиллуж (Teklad Rodent Diet #8064, Harlan Teklad, Madison, WI), который содержит 1,46% кальция, 0,99% фосфора и 4,96 МЕ/г (IU/g) Витамина D₃. Всем крысам подкожно вводят 10 мг/кг кальцеина на 12 день и 2 день перед умерщвлением. Крыс умерщвляют. Определяют следующие крайние точки.

Минеральные измерения бедренной кости

У каждой крысы во время аутопсии удаляют правую бедренную кость, которую сканируют с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA, QDR 1000/W, Hologic Inc., Waltham, MA) с программным обеспечением "Regional High Resolution Scan" (Hologic Inc., Waltham, MA). Размеры области сканирования составляют 5,08 x 1,902 см, разрешение - 0,0254 x 0,0127 см, а скорость сканирования - 7,25 мм/с. Анализируют сканированные изображения бедренной кости и определяют площадь кости, минеральный состав кости (МСК) и минеральную плотность кости (МПК) целых бедренных костей (ЦБК), дистальных бедренных метафизов (ДБМ), бедренного стержня (БС) и проксимальных частей бедренной кости (ПЧ).

Гистоморфометрические анализы большеберцовой кости

Правую большеберцовую кость удаляют во время аутопсии, отрезают мышцу и рубят кость на три части. Проксимальную часть большеберцовой кости и стержень большеберцовой кости фиксируют в 70%-ном этаноле, дегидратируют в этаноле при градиурованных концентрациях, обезжиривают в ацетоне и заливают метилметакрилатом (Eastman Organic Chemicals, Rochester, NY).

Фронтальные срезы проксимальных большеберцовых метафизов толщиной 4 и 10 мкм готовят с использованием микротомы Reichert-

Jung Polycut S. Срезы 4 мкм окрашивают модифицированным красителем Masson's трихром, в то время как срезы 10 мкм оставляют неокрашенными. Для гистоморфометрии губчатого вещества кости применяют один срез 4 мкм и один срез 10 мкм от каждой крысы.

Поперечные срезы стержня большеберцовой кости толщиной 10 мкм готовят с использованием микротомы Reichert-Jung Polycut S. Эти срезы применяют для гистоморфометрического анализа кортикального слоя кости.

Гистоморфометрия губчатого вещества кости

Для статического и динамического гистоморфометрических измерений вторичного спонгиоза проксимальных большеберцовых метафизов между 1,2 и 3,6 мм дистально к месту соединения растущей пластинки и эпифиза используют Bioquant OS/2 гистоморфометрическую систему (R&M biometrics, Inc., Nashville, TN). Первыми 1,2 мм области, относящейся к метафизу большеберцовой кости, следует пренебречь, для того, чтобы ограничить измерения до вторичного спонгиоза. Срезы 4 мкм используют для определения индексов, связанных с объемом кости, структурой кости и резорбцией кости, в то время как срезы 10 мкм используют для определения индексов, связанных с образованием кости и обновлением кости.

I) Измерения и расчеты, связанные с трабекулярным костным объемом и структурой.

(1) Общая площадь метафиза (ОМП, мм²): площадь метафиза между 1,2 мм и 3,6 мм дистально к месту соединения растущей пластинки и эпифиза.

(2) Трабекулярная костная площадь (ТКП, мм²): общая площадь трабекул внутри ОМП.

(3) Трабекулярный костный периметр (ТКПР, мм): длина общего периметра трабекул.

(4) Трабекулярный костный объем (ТКП/ОМП, %): $\text{ТКП} / \text{ОМП} \times 100$.

(5) Трабекулярное костное число (ТКЧ, #/мм): $1.199/2 \times \text{ТКПР} / \text{ОМП}$.

(6) Трабекулярная костная толщина (ТКТ, мкм): $(2000 / 1,199) \times (\text{ТКП} / \text{ТКПР})$.

(7) Трабекулярное костное разделение (ТКР, мкм): $(2000 \times 1,199) \times (\text{ОМП} - \text{ТКП})$.

II) Измерения и расчеты, связанные с резорбцией кости.

(1) Число остеокластов (ЧО, #): общее количество остеокластов в пределах общей площади метафиза.

(2) Периметр остеокласта (ПО, мм): длина трабекулярного периметра, покрытого остеокластом.

(3) Число остеокластов/мм (ЧО/мм, #/мм): ЧО/ТКПР.

(4) Процент периметра остеокласта (%ПО, %): $\text{ПО} / \text{ТКПР} \times 100$.

III) Измерения и расчеты, связанные с образованием кости и обновлением кости.

(1) Периметр, меченый кальцеином один раз (МОП, мм): общая длина трабекулярного

периметра, меченого одной кальцеиновой меткой.

(2) Периметр, меченый кальцеином два раза (МДП, мм): общая длина трабекулярного периметра, меченого двумя кальцеиновыми метками.

(3) Ширина между метками (ШММ, мкм): среднее расстояние между двумя кальцеиновыми метками.

(4) Процент минерализации периметра (ПМП, %): $(\text{МОП}/2 + \text{МДП})/\text{ТКПР} \times 100$.

(5) Скорость минеральной аппозиции (СМА, мкм/день): $(\text{ШММ}/\text{интервал между метками})$.

(6) Скорость образования кости/поверхность ref. (СКО/ТКПР, $\text{мкм}^2/\text{день}/\text{мкм}$): $(\text{МОП}/2 + \text{МДП}) \times \text{СМА}/\text{ТКПР}$.

(7) Скорость обновления кости (СТК, %/год): $(\text{МОП}/2 + \text{МДП}) \times \text{СМА}/\text{ТКП} \times 100$.

Гистоморфометрия кортикального слоя кости

Для статического и динамического гистоморфометрических измерений кортикального слоя стержня большеберцовой кости используют гистоморфометрическую систему Bioquant OS/2 (R&M biometrics, Inc., Nashville, TN). Измеряют общую площадь ткани, площадь полости костного мозга, периостеальный периметр, эндокортикальный периметр, периметр, меченый один раз, периметр, меченый два раза и ширину между метками как периостеальной, так и эндокортикальной поверхности, и рассчитывают площадь кортикального слоя кости (общая площадь ткани - площадь полости костного мозга), процент кортикального слоя кости (площадь кортикального слоя/общая площадь ткани $\times 100$), процент периостеального и эндокортикального меченого периметра [(периметр, меченый один раз/2 + периметр, меченый два раза)/общий периметр $\times 100$], скорость минеральной аппозиции (ширину между метками/интервалы), скорость образования кости [скорость минеральной аппозиции \times (периметр, меченый один раз/2 + периметр, меченый два раза)/общий периметр].

Статистика

Статистические данные можно рассчитать с использованием пакетов StatView 4.0 (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA). Для того, чтобы сравнить различия между группами, используют дисперсионный анализ (ANOVA), а затем Fisher PLSD.

Определение увеличения цАМФ в клеточных линиях 293-S устройство суперэкспрессирующих рекомбинантные рецепторы EP2 и EP4 человека.

кДНК, представляющие собой законченные открытые рамки считывания рецепторов человека EP2 и EP4 синтезируют обратной транскриптазной полимеразной цепной реакцией с использованием олигонуклеотидных праймеров на основании опубликованных последовательностей (1, 2) и РНК от первичных почеч-

ных клеток человека (EP2) или первичных легочных клеток человека (EP4) в качестве матриц. кДНК клонируют во множественный сайт клонирования pсDNA3 (Invitrogen) и используют для трансфекции почечных эмбриональных клеток человека 293-S через соосаждение фосфатом кальция. G418-резистентные колонии увеличиваются и их проверяют на специфическое связывание [3-Н]PGE2. Трансфектанты, проявляющие высокие уровни специфического связывания [3-Н]PGE2, в дальнейшем охарактеризовывают анализом Скэтчарда для определения B_{max} и K_{ds} для PGE2. Линии, выбранные для скрининга соединений, имеют приблизительно 338,400 рецепторов на клетку и $K_{\text{d}} = 12 \text{ нМ}$ для PGE2 (EP2), и, приблизительно 256,400 рецепторов на клетку и $K_{\text{d}} = 2,9 \text{ нМ}$ для PGE4 (EP4). Конституитивная экспрессия обоих рецепторов в родительских клетках 293-S является незначительной. Клетки хранят в RPMI с добавлением коровьей фетальной сыворотки (конечная концентрация 10%) и G418 (конечная концентрация 700 мкг/мл).

Отклики цАМФ в линиях 293-S/EP2 и 293-S/EP4 определяют отделением клеток из колб для культивирования в 1 мл фосфатно-солевого буферного раствора (PBS) с недостатком Ca^{++} и Mg^{++} через энергичное растирание, добавление RPMI (без сыворотки) до конечной концентрации 1×10^6 клеток/мл, и добавления 3-изобутил-1-метаксантина (IBMX) до конечной концентрации 1 мМ. 1 мл суспензии клеток сразу же аликвотируют в индивидуальные 2 мл микроцентрифужные пробирки с завинчивающимися пробками и культивируют незакрытыми в течение 10 мин при 37°C, 5% CO_2 и относительной влажности 95%. Затем к клеткам добавляют тестируемое соединение в разведении 1:100, так, чтобы конечная концентрация ДМСО или этанола составляла 1%. Сразу же после добавления соединения пробирки закрывают, содержимое перемешивают, переворачивая пробирки 2 раза, и инкубируют при 37°C в течение 12 мин. Затем образцы лизируют путем инкубирования при 100°C в течение 10 мин и сразу же охлаждают во льду в течение 5 мин. Клеточные обломки осаждают центрифугированием при 1000 $\times g$ в течение 5 мин, и осветленные лизаты переносят в новые пробирки. Концентрации цАМФ определяют с использованием коммерчески доступного набора для радиоиммунного анализа цАМФ (NEK-033, NEN/DuPont) после разведения осветленных лизатов в буфере для радиоиммунного анализа (RIA) цАМФ (1:10). Обычно клетки обрабатывают 6-8 концентрациями тестируемого соединения с логарифмической дискретностью, равной 1. Расчеты EC50 выполняют на карманном калькуляторе Hewlett Packard 32SII методом линейной регрессии на линейном участке кривых доза-ответ.

Ссылки

1. Regan, J.W. Bailey, T.J. Pepperl, D.J. Pierce, K.L. Bogardus, A.M. Donello, J.E. Fairbairn, C.E. Kedzie, K.M. Woodward, D.F. and Gil, D.W. 1994 Cloning of a Novel Human Prostaglandin Receptor with Characteristics of the Pharmacologically Defined EP₂ Subtype. *Mol. Pharmacol.* 46:213-220.

2. Bastien, L. Sawyer, N., Grygorczuk, R., Metters, K., and Adam, M. 1994 Cloning, Functional Expression, and Characterization of the Human Prostaglandin E₂ Receptor Subtype. *J. Biol. Chem.* Vol 269,16:11873-11877.

Анализ связывания с рецепторами простагландина E₂

Приготовление мембран: Все процедуры выполняют при 4°C. Трансфецированные клетки, экспрессирующие рецепторы простагландина E₂ 1 типа (EP1), 2 типа (EP2), 3 типа (EP3) или 4 типа (EP4) отделяют и суспендируют до концентрации 2 миллиона клеток на мл в Буфере А [50 мМ Трис-НСl (pH 7.4), 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EDTA, 1 мМ пептида Pefabloc, (Sigma, St. Louis, MO), 10 мкМ пептида Phosphoramidon, (Sigma, St. Louis, MO), 1 мкМ пептида Pepstatin A, (Sigma, St. Louis, MO), 10 мкМ пептида Elastatinal, (Sigma, St. Louis, MO), 100 мкМ пептида Antipain (Sigma, St. Louis, MO)]. Их лизируют ультразвуком (sonification) с использованием Branson Sonifier (Model #250, Branson Ultrasonics Corporation, Danbury, CT) двумя пятнадцатисекундными импульсами. Нелизированные клетки и обломки удаляют центрифугированием при 100 x g в течение 10 мин. Затем центрифугированием при 45,000 x g в течение 30 мин отделяют мембраны. Осажденные мембраны ресуспендируют до концентрации белка 3-10 мг на мл, причем концентрацию белка определяют в соответствии со способом Бредфорда [Branford, M., *Anal. Biochem.*, 72, 248 (1976)]. Затем ресуспендированные мембраны хранят в замороженном состоянии при -80°C до применения.

Анализ на связывание

Замороженные мембраны, приготовленные вышеупомянутым способом, размораживают и разводят в Буфере А до концентрации 1 мг белка на мл. Один объем препарата мембран объединяют с 0,05 объема тестируемого соединения или буфера и одним объемом 3 нМ ЗН-простагландина E₂ (#TRK 431, Amersham, Arlington Heights, IL) в Буфере А. Смесь (общий объем 205 мкл) инкубируют в течение 1 ч при 25°C. Затем мембраны извлекают фильтрованием через стекловолоконный фильтр типа GF/C (#1205-401, Wallace, Gaithersburg, MD) с использованием Tomtec harvester (Model Mach II/96, Tomtec, Orange, CT). Мембраны со связанным ЗН-простагландином E₂ остаются на фильтре, а буфер и несвязанный ЗН-простагландин E₂ направляются через фильтр в отходы. Затем каждый образец промывают 3 раза 3 мл [50 мМ

Трис-НСl (pH 7.4), 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EDTA]. Затем фильтры сушат нагреванием в микроволновой печи. Для определения количества ЗН-простагландина, связанного с мембранами, высушенные фильтры помещают в пластиковые контейнеры со сцинтилляционной жидкостью и подсчитывают счетчиком LKB 1205 Betaplate (Wallac, Gaithersburg, MD). ИК₅₀ определяют, исходя из концентрации тестируемого соединения, требуемой для замещения 50% специфически связанного ЗН-простагландина E₂.

Анализы на заживление перелома

Анализ в отношении влияния на заживление перелома после системного введения

Методика перелома: Крыс линии Sprague-Dawley в возрасте 3 мес. анестезируют кетаминном. Выполняют 1 см надрез на переднемедиальной стороне проксимальной части правой большеберцовой кости или бедренной кости. Хирургическую методику для большеберцовой кости проводят следующим образом. Надрез доводят до кости, и просверливают отверстие 1 мм (4 мм проксимально к дистальной стороне бугристости большеберцовой кости и 2 мм медиально к переднему гребню).

Выполняют интрамедуллярную установку штифта в виде 0.8 мм трубки из нержавеющей стали (максимальная нагрузка 36,3 Н, максимальная прочность 61,8 Н/мм, трубка проверена в условиях, которые являются такими же, что и условия для костей). Никакого рассверливания медуллярного канала не выполняли. Стандартный закрытый перелом получают 2 мм выше большеберцового-малоберцового соединения сгибанием в трех точках с использованием специально сконструированных регулируемых шипцов с тупыми губками. Для сведения к минимуму повреждения мягкой ткани требуется осторожно выполнять перелом, чтобы его не сместить. Кожу зашивают нейлоновым шовным материалом в одну нить. Операцию выполняют в стерильных условиях. Сразу после установки штифта выполняют рентгенограммы всех переломов и исключают животных с переломами вне специфической диафизарной области или со смещенными штифтами. Оставшихся животных произвольно распределяют на следующие группы по 10-12 животных в каждой подгруппе для проверки заживления перелома. Первая группа ежедневно получает растворитель через желудочный зонд (вода : 100%-ный этанол = (95 : 5), в количестве 1 мл на крысу, в то время как другие ежедневно получают через желудочный зонд от 0,01 до 100 мг/кг/день тестируемого соединения (1 мл на крысу) в течение 10, 20, 40 и 80 дней.

На 10, 20, 40 и 80 день 10-12 крыс из каждой группы анестезируют кетаминном и подвергают аутопсии через обескровливание. Отрезают обе большеберцовые и малоберцовые кости и отделяют все мягкие ткани. Кости от 5-6 крыс каждой группы хранят в 70%-ном этаноле для

гистологического анализа, а кости от других 5-6 крыс каждой группы хранят в буферном растворе Рингера (+4°C, pH 7.4) для рентгенограмм и биомеханического анализа, который впоследствии выполняют.

Гистологический анализ

Способы гистологического анализа сломанной кости известны (Mosekilde and Bak, Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats: A Histological Description. *Bone*, 14:19-27, 1993). Кратко, по обе стороны линии перелома отпиливают по 8 мм сломанной части, недекальцинированные заливают метилметакрилатом и готовят фронтальные срезы толщиной 8 мкм на микротоме Reichert-Jung Polycut. Для визуализации клеточной или тканевой реакции на заживление перелома при лечении и без лечения применяют средние фронтальные срезы, окрашенные красителем Masson's трихром (в том числе как большеберцовой, так и малоберцовой кости). Срезы, окрашенные сириусом красным, используют для демонстрации характеристик структуры костной мозоли и для дифференцирования между слившейся костной тканью и пластинчатой костной тканью в месте перелома. Выполняют следующие измерения: (1) промежуток перелома - измеряют как кратчайшее расстояние между концами кортикального слоя кости при переломе, (2) длина костной мозоли и диаметр костной мозоли, (3) площадь всего костного объема костной мозоли (4) площадь костной ткани на площадь ткани внутри области костной мозоли, (5) фиброзная ткань в костной мозоли, (6) площадь хряща костной мозоли.

Биомеханический анализ

Способы биомеханического анализа известны (Bak and Andreassen, The Effects of Aging on Fracture Healing in Rats. *Calcif Tissue Int* 45:292-297, 1989). Кратко, до биомеханического испытания снимают рентгенограммы всех переломов. Механические свойства переломов, которые лечат, анализируют деструктивной методикой сгибания в трех или четырех точках. Определяют максимальную нагрузку, прочность, энергию при максимальной нагрузке, деформацию при максимальной нагрузке и максимальное напряжение.

Анализ влияния на заживление перелома после местного введения

Методика перелома

Для исследования используют гончих собак в возрасте двух лет. Поперечные радиальные переломы получают медленной непрерывной нагрузкой в три точки сгибания (Lenehan, T.M.; Balligand, M.; Nunamaker, D.M.; Wood, F.E.: Effects of EHDP on Fracture Healing in Dogs. *J. Orthop. Res.* 3:499-507; 1985). Чтобы обеспечить полное анатомическое разрушение кости по месту перелома натягивают проволоку. После этого выполняют местную доставку агонистов простагландина в область перелома по

средством медленного высвобождения доставляемого соединения или медленного высвобождения пиллюль или мининососами Alzet в течение 10, 15 или 20 недель.

Гистологический анализ

Способы гистологического анализа сломанной кости известны (Peter, C.P.; Cook, W.O.; Nunamaker, D.M.; Provost, M.T.; Seedor, J.G.; Rogan, G.A. Effects of Alendronate On Fracture Healing And Bone Remodeling In Dogs. *J. Orthop. Res.* 14:74-70, 1996; and Mosekilde and Bak, Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats: A Histological Description. *Bone*, 14:19-27, 1993). Кратко, по обе стороны линии перелома отпиливают по 8 мм сломанной части, недекальцинированные заливают метилметакрилатом и готовят фронтальные срезы толщиной 8 мкм на микротоме Reichert-Jung Polycut. Для визуализации клеточного или тканевого ответа на заживление перелома при лечении и без лечения используют средние фронтальные срезы, окрашенные красителем Masson's трихром (в том числе как большеберцовой, так и малоберцовой кости). Срезы, окрашенные сириусом красным, используют для демонстрации характеристик структуры костной мозоли и для дифференцирования между слившейся костной тканью и пластинчатой костной тканью в месте перелома. Выполняют следующие измерения: (1) промежуток перелома - измеряют как кратчайшее расстояние между концами кортикального слоя кости при переломе, (2) длина костной мозоли и диаметр костной мозоли, (3) площадь всего костного объема костной мозоли, (4) площадь костной ткани на площадь ткани внутри области костной мозоли, (5) фиброзная ткань в костной мозоли, (6) площадь хряща костной мозоли.

Биомеханический анализ

Способы биомеханического анализа известны (Bak and Andreassen, The Effects of Aging on Fracture Healing in Rats. *Calcif Tissue Int* 45:292-297, 1989; and Peter, C.P.; Cook, W.O.; Nunamaker, D.M.; Provost, M.T.; Seedor, J.G.; Rogan, G.A. Effects of Alendronate On Fracture Healing And Bone Remodeling In Dogs. *J. Orthop. Res.* 14:74-70, 1996). Кратко, до биомеханического испытания снимают рентгенограммы всех переломов. Механические свойства переломов, которые лечат, анализируют деструктивной методикой сгибания в трех или четырех точках. Определяют максимальную нагрузку, прочность, энергию при максимальной нагрузке, деформацию при максимальной нагрузке и максимальное напряжение.

Проткол агониста/антагониста эстрогена

Агонисты/антагонисты эстрогена являются классом соединений, которые ингибируют обновление кости и предупреждают потерю кости, индуцированную дефицитом эстрогена. В качестве модели постменопаузальной потери кости

широко используют модель потери кости у овариэктомированной крысы.

Используя эту модель можно проверить эффективность соединений агонистов/антагонистов эстрогена для предупреждения потери кости и ингибирования резорбции кости.

В этих исследованиях используют крыс-самок Sprague-Dawley (Charles River, Wilmington, MA) различного возраста (такого как 5 мес.). Во время экспериментального периода крысы живут в отдельных клетках 20 см x 32 см x 20 см. Всем крысам предоставляют свободный доступ к воде и коммерческий пищевой рацион в виде пилл (Agway ProLab 3000, Agway County Food, Inc., Syracuse, NY), содержащий 0,97% кальция, 0,85% фосфора и 1,05 МЕ/г Витамина D₃.

Группу крыс (от 8 до 10) "ложно" оперируют и перорально обрабатывают растворителем (10% этанола и 90% солевого раствора, 1 мл/день), в то же время оставшихся крыс билатерально подвергают овариэктомии (OVX) и обрабатывают любым растворителем (перорально), 17β-эстрадиолом (Sigma, E-8876, E₂, 30 мкг/кг, ежедневная подкожная инъекция) или агонистами/антагонистами эстрогена (такими как дролоксифен, 5, 10 или 20 мг/кг, ежедневное введение через рот) в течение некоторого периода (такого как 4 недели). Всем крысам подкожно вводят 10 мг/кг кальцеина (флюорохромный костный маркер) за 12 дней и 2 дня перед умерщвлением для того, чтобы проверить динамические изменения костной ткани. После 4 недель обработки крыс умерщвляют и подвергают аутопсии.

Определяют следующие конечные точки

Увеличение веса тела: вес тела во время аутопсии минус вес тела во время операции.

Вес матки и гистология: у каждой крысы во время аутопсии удаляют матку и сразу же взвешивают. После этого матку подвергают гистологическим измерениям, таким как площадь ткани поперечного сечения матки, стромальная толщина и люминальная толщина эпителия.

Полный сывороточный холестерин: кровь добывают кардиальной пункцией и оставляют свертываться при 4°C, а затем центрифугируют при 2000 g в течение 10 мин. Образцы сыворотки анализируют на полный сывороточный холестерин, используя высокоэффективный холестерин-калориметрический анализ (Boehringer Mannheim BioChemicals, Indianapolis, IN).

Минеральные измерения бедренной кости: у каждой крысы во время аутопсии удаляют правую бедренную кость, которую сканируют с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA, QDR 1000/W, Hologic Inc., Waltham, MA) с программным обеспечением "Regional High Resolution Scan" (Hologic Inc., Waltham, MA). Размеры области сканирования составляют 5,08 x 1,902 см, разрешение - 0,0254 x 0,0127 см, а скорость скани-

рования - 7,25 мм/с. Анализируют сканированные изображения бедренной кости и определяют площадь кости, минеральный состав кости (МСК) и минеральную плотность кости (МПК) целых бедренных костей (ЦБК), дистальных бедренных метафизов (ДБМ), бедренного стержня (БС) и проксимальных частей бедренной кости (ПЧ).

Гистоморфометрические анализы проксимальных большеберцовых метафизов, губчатого вещества кости: правую большеберцовую кость удаляют во время аутопсии, отрезают мышцу и рубят кость на три части. Проксимальную часть большеберцовой кости и стержень большеберцовой кости фиксируют в 70%-ном этаноле, дегидратируют в этаноле при градиурованных концентрациях, обезжиривают в ацетоне и заливают метилметакрилатом (Eastman Organic Chemicals, Rochester, NY). Фронтальные срезы проксимальных большеберцовых метафизов толщиной 4 и 10 мкм готовят с использованием микротомы Reichert-Jung Polycut S. Для гистоморфометрии губчатого вещества кости применяют один срез 4 мкм и один срез 10 мкм от каждой крысы. Срезы 4 мкм окрашивают модифицированным красителем Masson's трихром, в то время как срезы 10 мкм оставляют неокрашенными.

Для статического и динамического гистоморфометрических измерений вторичного спонгиоза проксимальных большеберцовых метафизов между 1,2 и 3,6 мм дистально к месту соединения растущей пластинки и эпифиза используют гистоморфометрическую систему Bioquant OS/2 (R&M biometrics, Inc., Nashville, TN). Первыми 1,2 мм области, относящейся к метафизу большеберцовой кости, пренебрегают, чтобы ограничить измерения до вторичного спонгиоза. Срезы 4 мкм используют для определения индексов, связанных с объемом кости, структурой кости и резорбцией кости, в то время как срезы 10 мкм используют для определения индексов, связанных с образованием кости и обновлением кости.

1) Измерения и расчеты, связанные с трабекулярным костным объемом и структурой.

1. Общая площадь метафиза (ОМП, мм²): площадь метафиза между 1,2 мм и 3,6 мм дистально к месту соединения растущей пластинки и эпифиза.

2. Трабекулярная костная площадь (ТКП, мм²): общая площадь трабекул внутри ОМП.

3. Трабекулярный костный периметр (ТКПР, мм): длина общего периметра трабекул.

4. Трабекулярный костный объем (ТКП/ОМП, %): ТКП/ОМП x 100.

5. Трабекулярное костное число (ТКЧ, #/мм): 1,199/2 x ТКПР/ОМП.

6. Трабекулярная костная толщина (ТКТ, мкм): (2000/1,199) x (ТКП/ТКПР).

7. Трабекулярное костное разделение (ТКР, мкм): (2000 x 1,199) x (ОМП - ТКП).

II) Измерения и расчеты, связанные с резорбцией кости:

1. Число остеокластов (ЧО, #): общее количество остеокластов в общей площади метафиза.

2. Периметр остеокласта (ПО, мм): длина трабекулярного периметра, покрытого остеокластом.

3. Число остеокластов/мм (ЧО/мм, #/мм): ЧО/ТКПР.

4. Процент периметра остеокласта (%ПО, %): $\text{ПО/ТКПР} \times 100$.

III) Измерения и расчеты, связанные с образованием кости и обновлением кости:

1. Периметр, меченый кальцеином один раз (МОП, мм): общая длина трабекулярного периметра, меченого одной кальцеиновой меткой.

2. Периметр, меченый кальцеином два раза (МДП, мм): общая длина трабекулярного периметра, меченого двумя кальцеиновыми метками.

3. Ширина между метками (ШММ, мкм): среднее расстояние между двумя кальцеиновыми метками.

4. Процент минерализации периметра (ПМП, %): $(\text{МОП}/2 + \text{МДП})/\text{ТКПР} \times 100$.

5. Скорость минеральной аппозиции (СМА, мкм/день): $(\text{ШММ}/\text{интервал между метками})$.

6. Скорость образования кости/поверхность ref. (СКО/ТКПР, $\text{мкм}^2/\text{день}/\text{мкм}$): $(\text{МОП}/2 + \text{МДП}) \times \text{СМА}/\text{ТКПР}$.

7. Скорость обновления кости (СТК, %/год): $(\text{МОП}/2 + \text{МДП}) \times \text{СМА}/\text{ТКП} \times 100$.

Статистика

Статистические данные можно рассчитать с использованием пакетов StatView 4.0 (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA). Для того, чтобы сравнить различия между группами используют дисперсионный анализ (ANOVA), а затем Fisher PLSD.

Протокол комбинированной и последовательной обработки

Следующие протоколы, конечно, могут быть изменены квалифицированными специалистами. Например, можно использовать интактных крыс-самцов или крыс-самок и крыс-самцов (орхидэктомия) или крыс-самок (овариэктомия) с недостаточным количеством половых гормонов. Кроме того, при исследовании можно применять крыс-самцов или крыс-самок разного возраста (таких как в возрасте 12 мес.). Крысы могут быть или интактными, или кастрированными (овариэктомированными или орхидэктомированными), и им можно вводить анаболические агенты, такие как соединения по данному изобретению в различных дозах (таких как 1, 3 или 6 мг/кг/день) в течение некоторого периода (такого как от двух недель до двух месяцев), а затем антирезорбтивный агент, такой как дроксифен в различных дозах (таких как 1, 5, 10 мг/кг/день) в течение некоторого периода (тако-

го как от двух недель до двух месяцев), или можно осуществлять комбинированную обработку как анаболическим агентом, так и антирезорбтивным агентом в различных дозах в течение некоторого периода (такого как от двух недель до двух месяцев). Обработку кастрированных крыс можно начинать на следующий день после операции (с целью предотвращения потери кости) или в то время, когда уже произошла потеря кости (с целью восстановления костной массы). Крыс умерщвляют под анестезией кетамин. Определяют следующие конечные точки.

Минеральные измерения бедренной кости

У каждой крысы во время аутопсии удаляют правую бедренную кость, которую сканируют с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA, QDR 1000/W, Hologic Inc., Waltham, MA) с программным обеспечением "Regional High Resolution Scan" (Hologic Inc., Waltham, MA). Размеры области сканирования составляют 5,08 x 1,902 см, разрешение - 0,0254 x 0,0127 см, а скорость сканирования - 7,25 мм/сек. Анализируют сканированные изображения бедренной кости и определяют площадь кости, минеральный состав кости (МСК) и минеральную плотность кости (МПК) целых бедренных костей (ЦБК), дистальных бедренных метафизов (ДБМ), бедренного стержня (БС) и проксимальных частей бедренной кости (ПЧ).

Минеральные размеры кости поясничного позвонка

Двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (QDR 1000/W, Hologic Inc., Waltham, MA) с программным обеспечением "Regional High Resolution Scan" (Hologic Inc., Waltham, MA) используют для определения площади кости, минерального состава кости (МСК) и минеральной плотности кости (МПК) целого поясничного отдела позвоночника и каждого из шести поясничных позвонков (ПП1-6) у анестезированных крыс. Крыс анестезируют внутривенной инъекцией 1 мл/кг смеси кетамина и гомприн (соотношение 4:3), а затем помещают на площадку для крыс. Размеры области сканирования составляют 6 x 1,9 см, разрешение - 0,0254 x 0,0127 см, а скорость сканирования - 7,25 мм/с. Получают и анализируют сканированное изображение целого поясничного отдела позвоночника. Определяют площадь кости (ПК) и минеральный состав кости (МСК), а минеральную плотность кости рассчитывают (МСК делят на ПК) для целого поясничного отдела позвоночника и каждого из шести поясничных позвонков (ПП1-6).

Гистоморфометрические анализы проксимальных большеберцовых метафизов, губчатого вещества кости

Правую большеберцовую кость удаляют во время аутопсии, отсекают мышцу и рубят кость на три части. Проксимальную часть

большеберцовой кости и стержень большеберцовой кости фиксируют в 70%-ном этаноле, дегидратируют в этаноле при градуированных концентрациях, обезжиривают в ацетоне и заливают метилметакрилатом (Eastman Organic Chemicals, Rochester, NY). Фронтальные срезы проксимальных большеберцовых метафизов толщиной 4 и 10 мкм приготавливают с использованием микротомы Reichert-Jung Polycut S. Для гистоморфометрии губчатого вещества кости применяют один 4 мкм срез и один 10 мкм срез от каждой крысы. 4 мкм срезы окрашивают модифицированным красителем Masson's трихром, в то время как 10 мкм срезы оставляют неокрашенными.

Для статического и динамического гистоморфометрических измерений вторичного спонгиоза проксимальных большеберцовых метафизов между 1,2 и 3,6 мм дистально к месту соединения растущей пластинки и эпифиза применяют Bioquant OS/2 гистоморфометрическую систему (R&M biometrics. Inc., Nashville, TN). Первыми 1,2 мм области, относящейся к метафизу большеберцовой кости, следует пренебречь, для того, чтобы ограничить измерения до вторичного спонгиоза. 4 мкм срезы применяют для определения индексов, связанных с объемом кости, структурой кости и резорбцией кости, в то время как 10 мкм срезы применяют для определения индексов, связанных с образованием кости и turnover кости.

I) Измерения и расчеты, связанные с трабекулярным костным объемом и структурой.

1. Общая площадь метафиза (ОМП, мм²): площадь метафиза между 1,2 мм и 3,6 мм дистально к месту соединения растущей пластинки и эпифиза.

2. Трабекулярная костная площадь (ТКП, мм²): общая площадь трабекул внутри ОМП.

3. Трабекулярный костный периметр (ТКПР, мм): длина общего периметра трабекул.

4. Трабекулярный костный объем (ТКП/ОМП, %): $\text{ТКП} / \text{ОМП} \times 100$.

5. Трабекулярное костное число (ТКЧ, #/мм): $1,199 / 2 \times \text{ТКПР} / \text{ОМП}$.

6. Трабекулярная костная толщина (ТКТ, мкм): $(2000 / 1,199) \times (\text{ТКП} / \text{ТКПР})$.

7. Трабекулярное костное разделение (ТКР, мкм): $(2000 \times 1,199) \times (\text{ОМП} - \text{ТКП})$.

II) Измерения и расчеты, связанные с резорбцией кости.

1. Число остеокластов (ЧО, #): общее количество остеокластов в общей площади метафиза.

2. Периметр остеокласта (ПО, мм): длина трабекулярного периметра, покрытого остеокластом.

3. Число остеокластов/мм (ЧО/мм, #/мм): ЧО / ТКПР.

4. Процент периметра остеокласта (%ПО, %): $\text{ПО} / \text{ТКПР} \times 100$.

III) Измерения и расчеты, связанные с образованием кости и turnover кости:

1. Периметр, меченый кальцеином один раз (МОП, мм): общая длина трабекулярного периметра, меченого одной кальцеиновой меткой.

2. Периметр, меченый кальцеином два раза (МДП, мм): общая длина трабекулярного периметра, меченого двумя кальцеиновыми метками.

3. Ширина между метками (ШММ, мкм): среднее расстояние между двумя кальцеиновыми метками.

4. Процент минерализации периметра (ПМП, %): $(\text{МОП} / 2 + \text{МДП}) / \text{ТКПР} \times 100$.

5. Скорость минеральной аппозиции (СМА, мкм/день): $(\text{ШММ} / \text{интервал между метками})$.

6. Скорость образования кости/поверхность ref. (СКО / ТКПР, мкм²/день/мкм): $(\text{МОП} / 2 + \text{МДП}) \times \text{СМА} / \text{ТКПР}$.

7. Скорость обновления кости (СТК, %/год): $(\text{МОП} / 2 + \text{МДП}) \times \text{СМА} / \text{ТКП} \times 100$.

Статистика

Статистические данные можно рассчитать с использованием пакетов StatView 4.0 (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA). Для того, чтобы сравнить различия между группами используют дисперсионный анализ (ANOVA), а затем Fisher PLSD.

Применение агониста рецептора простагландина в регенерации почки

Роль агониста простагландина в регенерации почки исследуют по способности PGE₂ или агониста простагландина индуцировать экспрессию Костного Морфогенетического Белка 7 (BMP) в клетках 293S дикого типа и в клетках 293S, трансфицированных рецептором EP₂.

Способы: клетки 293S и EP₂ 293S выращивают в модифицированной Дульбекко (Dulbecco) среде Игла (DMEM, Gibco, BRL; Gaithersburg, MD). За один день до обработки PGE₂ или агонистом простагландина, клетки помещают в количестве $1,5 \times 10^6$ клеток на 100 мм чашку. На следующий день монослой клеток один раз промывают OptiMEM (Gibco, BRL), а затем добавляют 10 мл OptiMEM на чашку в присутствии или отсутствии растворителя (DMCO), PGE₂ (10^{-6} М) или агониста простагландина (10^{-6} М). Клетки отделяют и экстрагируют РНК на 8,16 и 24 ч. Проводят нозерн-блоттинг анализ всего материала (20 мг на дорожку) зондированием блотов зондом BMP-7, меченым ³²P. При нанесении РНК блоты стандартизируют гибридизацией с зондом на 18S рибосомальную РНК, меченую ³²P. Обнаружено, что в зависимости от времени как PGE₂, так и агонист простагландина индуцируют экспрессию BMP-7 в клетках EP₂ 293S, но не индуцируют в родительской клеточной линии. Таким образом, приведены известные роль BMP-7 в регенерации почки и способность агониста про-

стагландина индуцировать экспрессию BMP-7 в почечных клетках 293S в зависимости от времени, а специфичность действия рецептора показывает роль агониста простагландина в регенерации почки.

Соединения по данному изобретению можно вводить любым способом, который доставляет соединение по данному изобретению системно и/или местно (например в область перелома кости, остеотомии или ортопедической операции). Эти способы включают в себя пероральные, парентеральные, интрадуоденальные пути и т.д. Обычно соединения по данному изобретению вводят перорально, но можно применять парентеральное введение (например, внутривенное, внутримышечное, подкожное или интрамедуллярное), например, когда пероральное введение является неподходящим для органа-мишени, или когда пациент не способен проглотить лекарственное средство.

Соединения применяют для лечения и активации заживления переломов костей и остеотомий путем местного употребления (например, в областях костных переломов или остеотомий) соединений по данному изобретению или их композиций. Соединения по данному изобретению употребляют в области переломов костей или остеотомий, например либо инъекцией соединения в соответствующем растворителе (например масляном растворителе, таком как арахисовое масло) в хрящевую растущую пластинку, либо, в случаях открытой хирургии, местным употреблением таких соединений в подходящем носителе, таком как костный воск, деминерализованный костный порошок, полимерные костные цементы, костные пломбирочные материалы и т.д. Альтернативно, местное применение можно успешно выполнить путем употребления раствора или дисперсии соединения в подходящем носителе на поверхности, или включения его в твердые или полутвердые имплантаты, традиционно применяемые в ортопедической хирургии, такие как dacron-mesh, Gore-tex®, гель-пена и Kiel bone или протезы.

Соединения по данному изобретению также можно употреблять местно в области перелома или остеотомии в подходящем носителе в сочетании с одним или более чем одним, анаболическими агентами или костными антирезорбтивными агентами, описанными выше.

Два различных соединения по данному изобретению можно вводить совместно: одновременно или последовательно в любом порядке, или можно вводить единую фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I, такое как описано выше, и второе соединение, такое как описано выше, в фармацевтически приемлемом носителе.

Например, можно применять только костный анаболический агент или в сочетании с антирезорбтивным агентом в течение от одной недели до трех лет, а впоследствии только анти-

резорбтивный агент в течение от трех месяцев до трех лет с возможным повтором полного цикла лечения. Альтернативно, можно применять только костный анаболический агент или в сочетании с антирезорбтивным агентом в течение от трех месяцев до трех лет, а впоследствии только антирезорбтивный агент в течение оставшейся жизни пациента. Например, в одном предпочтительном пути введения соединение формулы I, такое как описано выше, можно вводить один раз каждый день, а второе соединение, такое как описано выше (например, агонист/антагонист эстрогена) можно вводить ежедневно в однократной или многократных дозах.

Альтернативно, например, в другом предпочтительном пути введения два соединения можно вводить последовательно, где соединение формулы I, такое как описано выше, можно вводить один раз каждый день в течение периода времени, достаточного для увеличения костной массы до уровня, который выше, чем порог перелома кости (World Health Organization Study World Health Organization, "Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis (1994). Report of a World Health Organization Study Group. World Health Organization Technical Series 843"), за которым следует введение второго соединения, такого как описано выше (например, агониста/антагониста эстрогена) ежедневно в однократной или многократных дозах. Предпочтительным является введение первого соединения, такого как описано выше, один раз каждый день в форме быстрой доставки, такой как пероральная доставка (например предпочтительно избежать доставку непрерывным высвобождением).

Так или иначе, количество и выбор определенного времени для соединений, которые следует вводить, конечно, будут зависеть от пациента, которого лечат, от тяжести страдания от болезни, от способа введения и от мнения врача, прописывающего лекарство. Поэтому, вследствие различия среди пациентов, дозы, данные ниже, являются ориентировочными, и врач может изменять дозы для успешного осуществления лечения (например, увеличения костной массы), таким образом, который, как он считает, является подходящим для пациента. Принимая во внимание уровень требуемого лечения, врач должен обдумывать ряд факторов, таких как начальный уровень костной массы, возраст пациента, наличие заболеваний, существующих до лечения, также как и наличие других заболеваний (например, сердечнососудистой болезни).

Обычно применяют такое количество соединения по данному изобретению, чтобы оно было достаточным для увеличения костной массы до уровня, который выше, чем порог перелома кости (подробно изложено в World Health Organization Study).

Обычно, эффективная доза для анаболических агентов, описанных выше, находится в пределах от 0,001 до 100 мг/кг/день, предпочтительно от 0,01 до 50 мг/кг/день.

В следующих абзацах предлагаются предпочтительные пределы доз для различных антирезорбтивных агентов.

Количество антирезорбтивного агента, который следует применять, устанавливают по его активности, как агента, ингибирующего потерю кости. Эту активность устанавливают при помощи фармакокинетик для индивидуальных соединений и их минимальной и максимальной эффективной дозе в ингибировании потери кости, с использованием протокола, такого как описано выше (например в Протокол агониста/антагониста эстрогена).

Обычно эффективная доза для антирезорбтивных агентов представляет собой от приблизительно 0,001 до приблизительно 20 мг/кг/день.

Обычно эффективная доза для прогестинов представляет собой от приблизительно 0,1 до 10 мг в день; предпочтительная доза представляет собой от приблизительно 0,25 до 5 мг в день.

Обычно эффективную дозу для полифосфонатов устанавливают по их эффективности, как агентов, ингибирующих резорбцию кости в соответствии со стандартными анализами.

Суточное введение некоторых полифосфонатов находится в пределах от приблизительно 0,001 мг/кг/день до приблизительно 20 мг/кг/день.

Обычно эффективная доза для лечения по данному изобретению, например, лечения резорбции кости по данному изобретению, агонистов/антагонистов эстрогена по данному изобретению, находится в пределах от 0,01 до 200 мг/кг/день, предпочтительно от 0,5 до 100 мг/кг/день.

В частности, эффективная доза для дроксифена находится в пределах от 0,1 до 40 мг/кг/день, предпочтительно от 0,1 до 5 мг/кг/день.

В частности, эффективная доза для ралоксифена находится в пределах от 0,1 до 100 мг/кг/день, предпочтительно от 0,1 до 10 мг/кг/день.

В частности, эффективная доза для тамоксифена находится в пределах от 0,1 до 100 мг/кг/день, предпочтительно от 0,1 до 5 мг/кг/день.

В частности, эффективная доза для цис-6-(4-фторфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола;

(-)-цис-6-фенил-5-[4-(2-пирролидин-1-илэтокси)фенил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола;

цис-6-фенил-5-[4-(2-пирролидин-1-илэтокси)фенил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола;

цис-1-[6'-пирролидиноэтокси-3'-пиридил]-2-фенил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталина;

1-(4'-пирролидиноэтоксифенил)-2-(4"-фторфенил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина;

цис-6-(4-гидроксифенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)-фенил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола или

1-(4'-пирролидиноэтоксифенил)-2-фенил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина

находится в пределах от 0,0001 до 100 мг/кг/день, предпочтительно от 0,001 до 10 мг/кг/день.

В частности, эффективная доза для 4-гидроксиамоксифена находится в пределах от 0,0001 до 100 мг/кг/день, предпочтительно от 0,001 до 10 мг/кг/день.

Соединения по настоящему изобретению обычно вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей, по меньшей мере, одно из соединений по данному изобретению вместе с фармацевтически приемлемым наполнителем или разбавителем. Таким образом, соединения по данному изобретению можно вводить индивидуально или вместе в любой традиционной пероральной, парентеральной, ректальной или трансдермальной лекарственной форме.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может принимать форму растворов, суспензий, таблеток, пилюль, порошков и им подобных. Таблетки, содержащие различные эксципиенты, такие как цитрат натрия, карбонат кальция и фосфат кальция, применяют вместе с различными разрыхлителями, такими как крахмал, предпочтительно картофельный крахмал или крахмал тапиоки, и некоторыми комплексными силикатами, вместе со связывающими агентами, такими как поливинилпирролидон, сахароза, желатин и аравийская камедь. Кроме того, часто являются полезными для целей изготовления таблеток смазывающие агенты, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. Твердые композиции подобного типа также применяют в качестве наполнителей в мягких и твердонаполненных желатиновых капсулах; в этой связи предпочтительные материалы включают в себя лактозу или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой. Когда для перорального введения требуются водные суспензии и/или эликсиры, то соединения по настоящему изобретению можно объединять с различными подсластителями, корригентами, красителями, эмульгаторами и/или суспендирующими агентами, а также с такими разбавителями, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и различными их комбинациями.

Для парентерального введения можно употреблять растворы в кунжутном или арахисовом масле, или в водном пропиленгликоле, а также стерильные водные растворы соответст-

вующих водорастворимых солей. Такие водные растворы, если необходимо, могут быть подходящим образом смешаны с буферным раствором, а жидкий разбавитель может быть приведен к изотоническому состоянию достаточным количеством соли или глюкозы. Эти водные растворы особенно подходят для внутривенных, внутримышечных, подкожных и внутривенных инъекций. В этой связи все употребляемые стерильные водные среды получают стандартными методиками, хорошо известными квалифицированным специалистам.

Для введения через кожу (например местно) готовят разбавленные стерильные, водные или частично водные растворы (обычно приблизительно 0,1-5%-ной концентрации), во всем остальном подобные вышеупомянутым парентеральным растворам.

Способы приготовления различных фармацевтических композиций с некоторым количеством активного ингредиента являются известными или будут очевидны в свете этого описания для квалифицированных специалистов. Например, способы приготовления фармацевтических композиций описаны в литературе (Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition (1975)).

Фармацевтические композиции по изобретению могут содержать 0,1-95% соединения(й) по данному изобретению, предпочтительно 1%-70%. Так или иначе, композиция или фармацевтический препарат, которые следует вводить, будут содержать количество соединения(й) по изобретению, эффективное для лечения болезни/состояния пациента, которого лечат, например, костного расстройства.

Так как настоящее изобретение имеет аспект, который относится к наращиванию и сохранению костной массы путем обработки комбинацией активных ингредиентов, которые можно вводить отдельно, изобретение также относится к объединению отдельных фармацевтических композиций в форму набора лекарственных средств. Набор лекарственных средств включает в себя две отдельные фармацевтические композиции: соединение формулы I и второе соединение, такое как описано выше. Набор лекарственных средств включает в себя контейнер, предназначенный для отдельных композиций, такой как разделенная бутылка или разделенная фольгой упаковка. Обычно набор лекарственных средств включает в себя инструкции для введения отдельных компонентов. Форма набора лекарственных средств является особенно полезной, когда отдельные компоненты предпочтительно вводят в различных формах дозы (например пероральной и парентеральной), вводят с разными интервалами доз или, когда врач, прописывающий лекарство, требует изменения индивидуальных компонентов комбинации.

Примером такого набора лекарственных средств является так называемая блистерная упаковка. Блистерные упаковки являются хорошо известными в промышленности, которая связана с упаковкой, и их широко применяют для упаковки фармацевтических стандартных лекарственных форм (таблеток, капсул и им подобных).

Блистерные упаковки обычно состоят из пластины относительно жесткого материала, покрытого фольгой предпочтительно прозрачного пластичного материала. Во время упаковочного процесса в пластичной фольге образуются углубления. Углубления имеют размер и форму таблеток или капсул, которые следует упаковать. Затем таблетки или капсулы помещают в углубления, и пластину относительно жесткого материала запечатывают пластичной фольгой с лицевой стороны фольги, которая является противоположной направлению, в котором образуются углубления. В результате таблетки или капсулы запечатывают в углубления между пластичной фольгой и пластиной. Предпочтительно, прочность пластины является такой, что таблетки или капсулы можно удалять из блистерной упаковки путем нажатия рукой на углубления, посредством чего в пластине с лицевой части углублений образуется отверстие. Затем через указанное отверстие можно удалить таблетку или капсулу.

Желательно, чтобы набор лекарственных средств мог оказывать помощь для запоминания приема лекарства, например, в виде чисел рядом с таблетками или капсулами, где числа соответствуют режимным дням, в которые таблетки или капсулы, отмеченные таким образом, следует проглотить. Другим примером такой помощи для запоминания приема лекарства является календарь, напечатанный на карточке, например, следующим образом: "Первая неделя, понедельник, вторник,...и т.д. Вторая неделя, понедельник, вторник,...и т.д.". Другие варианты помощи для запоминания приема лекарства будут очевидны. "Суточной дозой" может быть одна таблетка или капсула, или несколько пилюль или капсул, которые следует принимать в данный день. Суточная доза соединения формулы I может состоять также из одной таблетки или капсулы, в то время как суточная доза второго соединения может состоять из нескольких таблеток или капсул, и наоборот. Помощь для запоминания приема лекарства должна это отображать.

В другом специфическом воплощении изобретения предложен дозатор, предназначенный для дозирования суточных доз в срок и в назначенной последовательности. Предпочтительно дозатор снабжают помощью для запоминания приема лекарства, чтобы в дальнейшем следовать режиму. Примером такой помощи для запоминания приема лекарства является механический счетчик, который указывает число

суточных доз, которое было дозировано. Другим примером такой помощи для запоминания приема лекарства является память на микросхеме с батарейкой, соединенная со счетчиком на жидком кристалле, или со слышимым напоминающим сигналом, который, например, отсчитывает дату, когда была принята последняя суточная доза, и/или напоминает, когда следует принять следующую дозу.

Соединения по данному изобретению обычно вводят либо отдельно, либо в комбинации друг с другом или с другими соединениями, в подходящем препарате. Следующие примеры препаратов являются только иллюстративными, и не предназначены для ограничения рамок настоящего изобретения.

В следующих препаратах "активный ингредиент" означает соединение по данному изобретению.

Препарат 1. Желатиновые капсулы

Твердые желатиновые капсулы получают с использованием следующего:

Ингредиент	Количество (мг/капсула)
Активный ингредиент	0,25-100
Крахмал, NF	0-650
Сыпучий порошок крахмала	0-50
Силиконовая жидкость (350 cСт)	0-15

Препарат в форме таблетки получают с использованием ингредиентов, указанных ниже:

Препарат 2. Таблетки

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Активный ингредиент	0,25-100
Целлюлоза, микрокристаллическая	200-650
Диоксид кремния, белая сажа	10-650
Стеариновая кислота	5-15

Для формирования таблеток компоненты смешивают и прессуют. Альтернативно, таблетки, каждая из которых содержит 0,25-100 мг активного ингредиента, изготавливают следующим образом:

Препарат 3. Таблетки

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Активный ингредиент	0,25-100
Крахмал	45
Целлюлоза, микрокристаллическая	35
Поливинилпирролидон (в виде 5%-ного раствора в воде)	4
Натрий карбоксиметилцеллюлоза	4,5
Стеарат магния	0,5
Тальк	1

Активные ингредиенты, крахмал и целлюлозу просеивают через сито №45 меш США и тщательно смешивают. Раствор поливинилпирролидона смешивают с полученными порошками, которые затем просеивают через сито №15 меш США. Полученные таким образом гранулы сушат при 50°C-60°C и просеивают через сито

№18 меш США. Натрий карбоксиметильный крахмал, стеарат магния и тальк предварительно просеивают через сито №60 США, а затем добавляют к гранулам, которые, после смешивания, прессуют на таблеточной машине с образованием таблеток.

Суспензии, каждая из которых содержит 0,25-100 мг активного ингредиента на 5 мл дозы, изготавливают следующим образом:

Препарат 4. Суспензии

Ингредиент	Количество (мг/5 мл)
Активный ингредиент	0,25-100 мг
Натрий карбоксиметилцеллюлоза	50 мг
Сироп	1,25 мг
Раствор бензойной кислоты	0,10 мл
Корригент	Сколько требуется
Краситель	Сколько требуется
Очищенная вода (до)	5 мл

Активный ингредиент просеивают через сито №45 меш США и смешивают с натрий карбоксиметилцеллюлозой и сиропом с образованием однородной пасты. Раствор бензойной кислоты, корригент и краситель разбавляют некоторым количеством воды и, при перемешивании, добавляют. Затем добавляют воду в количестве, достаточном для получения требуемого объема.

Аэрозольный раствор получают из следующих ингредиентов:

Препарат 5. Аэрозоль

Ингредиент	Количество (%мас.)
Активный ингредиент	0,25
Этанол	25,75
Пропеллент 22 (хлордифторметан)	70,00

Активный ингредиент смешивают с этанолом, и смесь добавляют к порции пропеллента 22, охлажденного до 30°C, и переносят в устройство для наполнения. Затем в контейнер из нержавеющей стали подают требуемое количество и разбавляют оставшимся пропеллентом. Затем на контейнер устанавливают вентильную арматуру.

Суппозитории получают следующим образом.

Препарат 6. Суппозитории

Ингредиент	Количество (мг/суппозиторий)
Активный ингредиент	250
Глицериды насыщенных жирных кислот	2,000

Активный ингредиент просеивают через сито №60 меш США и суспендируют в глицеридах насыщенных жирных кислот, предварительно расплавленных с использованием минимального количества необходимого тепла. Затем смесь вливают в суппозиторную форму номинальной емкости 2 г и оставляют охлаждаться.

Внутривенный препарат получают следующим образом.

Препарат 7. Внутривенный раствор

Ингредиент	Количество
Активный ингредиент	20 мг
Изотонический солевой раствор	1,000 мл

Раствор вышеупомянутых ингредиентов внутривенно вводят пациенту со скоростью приблизительно 1 мл в минуту.

Также вышеупомянутый активный ингредиент может представлять собой комбинацию агентов.

Основные экспериментальные методики

ЯМР спектры регистрируют на Varian XL-300 (Varian Co., Palo Alto, California), Bruker AM-300 спектрометре при приблизительно 23°C при 300 МГц для ядер протона и 75,4 МГц для ядер углерода (Bruker Co., Billerica, Massachusetts) или Varian Unity 400 при 400 МГц для ядер протона. Химические сдвиги выражают в частях на миллионную долю (млн⁻¹) по отношению к триметилсилану. Формы пиков обозначают следующим образом: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; bs = широкий синглет. Резонансы, определенные в качестве взаимозаменяемых, не проявляются в индивидуальном ЯМР эксперименте, где образец встряхивают с несколькими каплями D₂O в том же растворителе. Масс-спектры химической ионизации при атмосферном давлении (АДХИ) получают на Fisons Platform II спектрометре. Масс-спектры химической ионизации получают на Hewlett-Packard 5989 приборе (Hewlett-Packard Co., Palo Alto, California) (ионизация аммиаком, PBMS). Когда описана интенсивность хлор- или бром-содержащих ионов, то наблюдают ожидаемое соотношение интенсивностей (приблизительно 3:1 для ³⁵Cl/³⁷Cl-содержащих ионов и 1:1 для ⁷⁹Br/⁸¹Br-содержащих ионов) и приводится только интенсивность иона с более низкой массой.

Колоночную хроматографию выполняют или на Baker силикагеле (Baker Silica Gel 40 мкм, J.T. Baker, Phillipsburg, N.J.) или на силикагеле 60 (Silica Gel 60, EM Sciences, Gibbstown, N.J.) в стеклянных колонках под низким давлением азота. Радиальную хроматографию выполняют с использованием хроматрона (Chromaton, model 7924T, Harrison Research). Если не оговорено особо, применяемые реагенты являются промышленными продуктами. Диметилформамид, 2-пропанол, тетрагидрофуран и дихлорметан, применяемые в реакциях в качестве растворителей, являются безводными и поставляются Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin). Микроанализы выполняет Schwarzkopf Microanalytical Laboratory, Woodside, NY. Термины "концентрируют" и "совместно упаривают" относятся к удалению растворителя на ротационном испарителе с водоструйным насосом при температуре бани менее, чем 45°C. Реакции, осуществляемые при "0-20°C" или "0-25°C",

проводят при первоначальном охлаждении сосуда в изолированной ледяной бане, который затем оставляют нагреваться до комнатной температуры за несколько часов. Сокращения "мин" и "ч" обозначают "минуты" и "часы", соответственно.

Пример 1. 7-[(4-Бутилбензил)метансульфониламино]энантовая кислота.

Стадия А. Алкилирование.

Этил 7-[(4-бутилбензил)метансульфонил-амино]гептаноат.

Раствор этил-7-метансульфониламиногептаноата (250 мг, 1,0 ммоль) в ДМФ (2 мл) по каплям добавляют к NaH (48 мг, 1,19 ммоль, 60% в масле) в ДМФ при 0°C. После перемешивания в течение 45 мин при комнатной температуре, по каплям добавляют 1-бромметил-4-бутилбензол (271 мг, 1,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и в вакууме удаляют ДМФ. Остаток разбавляют CH₂Cl₂, и органический раствор последовательно промывают 1н. HCl (1x), водой (2x) и рассолом (1x). Органический раствор сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Продукт очищают радиальной хроматографией (от 15% EtOAc/смесь гексанов до 40% EtOAc/смесь гексанов), получая указанное в заглавии Стадии А соединение (379 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.12-7.30 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.10-3.19 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 2.25 (t, 2H), 1.46-1.62 (m, 7H), 1.18-1.39 (m, 6H), 0.92 (t, 3H); MS 415 (M+18).

Стадия Б. Гидролиз сложного эфира.

7-[(4-Бутилбензил)метансульфониламино]энантовая кислота.

К раствору указанного в заглавии стадии А соединения (379 мг, 0,95 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляют NaOH (1,0 мл, 5н.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч и подкисляют водным раствором HCl (1н.). MeOH удаляют в вакууме, и остаток растворяют в CH₂Cl₂. Органический раствор последовательно промывают HCl (1н., 1x), водой (2x) и рассолом (1x). Органический раствор сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Очистка радиальной хроматографией (от CH₂Cl₂ до 6% MeOH/CH₂Cl₂) приводит к указанному в заглавии соединению (356 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.30-7.12 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 3.10-3.19 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 2.31 (t, 2H), 1.48-1.65 (m, 7H), 1.20-1.40 (m, 6H), 0.97 (t, 3H); MS 387 (M+18).

Примеры 2-44.

Примеры 2-44 получают из соответствующих исходных веществ способами, описанными в схемах 1 и 2 и способом, аналогичным способу для примера 1 с указанными изменениями температуры и времени реакции стадии А.

Пример 2. (3-{(4-Бутилбензил)метансульфониламино}метил}фенил)уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.32-7.14 (m, 5H), 4.32 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 0.93 (t, 3H); МС 388 (M+).

Пример 3. 7-{{2-(3,5-Дихлорфенокси)этил}метансульфониламино}энантовая кислота.

Стадия А. Время реакции - 24 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.00 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.37 (t, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.39 (m, 4H); МС 412 (M+).

Пример 4. 4-(2-{{3-(3,5-Дихлорфенил)аллил}метансульфониламино}этил)бензойная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 8.02 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.39 (d, 1H), 6.08 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.78 (s, 3H).

Пример 5. 7-[Метансульфонил-(4-трифторметилбензил)амино]энантовая кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.60 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.29 (t, 2H), 1.40-1.61 (m, 4H), 1.13-1.33 (m, 4H).

Пример 6. Транс-7-[метансульфонил-(3-фенилаллил)амино]энантовая кислота.

Стадия А. Время реакции - 24 ч при 90°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.2-7.4 (m, 5H), 6.59 (d, 1H), 6.12-6.21 (m, 1H), 4.0 (d, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.32 (t, 2H), 1.55-1.70 (m, 4H), 1.27-1.40 (m, 4H); МС 338,1 (M-1).

Пример 7. Транс-(4-{{3-(3,5-дихлорфенил)аллил}метансульфониламино}бутоксид)уксусная кислота.

Стадия А. Время реакции - 2 ч при 100°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.37 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 6.42-6.52 (m, 1H), 6.15-6.28 (m, 1H), 3.96 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.55-1.72 (m, 4H); МС 411,5 (M+1).

Пример 8. 7-{{4-(1-Гидроксигексил)бензил}метансульфониламино}энантовая кислота.

Стадия А. Время реакции - 24 ч при 90°C. Т.пл. 68-70°C;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.20-7.38 (m, 4H), 4.62-4.66 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.10-3.18 (m, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.17-2.39 (m, 3H), 1.10-1.83 (m, 16H), 0.80-0.90 (m, 3H).

Пример 9. 7-[Метансульфонил-(2'-трифторметилбифенил-4-илметил)амино]энантовая кислота.

Стадия А. Время реакции - 24 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) d 7.75-7.23 (m, 8H), 4.46 (s, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.34 (t, 2H), 1.57 (m, 4H), 1.28 (m, 4H).

Пример 10. 7-[(2',6'-Дихлорбифенил-4-илметил)метансульфониламино]энантовая кислота.

Стадия А: Время реакции - 24 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) d 7.60-7.20 (m, 7H), 4.41 (s, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.30 (t, 2H), 1.56 (m, 4H), 1.27 (m, 4H); МС 458 (M+).

Пример 11. 7-[Метансульфонил-(2-феноксиэтил)амино]энантовая кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.25-7.36 (m, 2H), 6.85-7.03 (m, 3H), 4.11 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.34 (t, 2H), 1.72-1.54 (m, 4H), 1.45-1.25 (m, 4H).

Пример 12. Гидрохлорид 7-[(метилсульфонил)[4-(2-пиридинил)фенил]метил]амино]энантовой кислоты

Стадия А. Время реакции - 45 мин при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 8.72 (bs, 1H), 7.64-7.95 (m, 4H), 7.48 (d, 2H), 7.21-7.32 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.14 (t, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.15-2.35 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 4H), 1.08-1.30 (m, 4H).

Пример 13. 7-[Метансульфонил-(5-фенилпентил)амино]энантовая кислота.

Стадия А. Время реакции - 2 ч при комнатной температуре и 18 ч при 70°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.28-7.14 (m, 5H), 3.12 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 2.34 (t, 2H), 1.62 (m, 8H), 1.32 (m, 6H).

Пример 14. 7-{{2-(2,4-Дихлорфенокси)этил}метансульфониламино}энантовая кислота.

Стадия А. Время реакции - 20 ч при 65°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.33 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.31 (t, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 1.61 (m, 4H), 1.33 (m, 4H).

Пример 15. Транс-[3-{{3-(3,5-дихлорфенил)аллил}метансульфониламино}метил]фенил]уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.32-7.13 (m, 7H), 6.33 (d, 1H), 6.09 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.91 (d, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.89 (s, 3H).

Пример 16. 7-{{3-(3,5-Дихлорфенил)пропил}метансульфониламино}энантовая кислота.

Стадия А. Время реакции - 72 ч при 60°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.25 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 2.34 (t, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.32 (m, 4H).

Пример 17. [3-{{3-(3-Хлорфенил)пропил}метансульфониламино}метил]фенил]уксусная кислота.

Стадия А. Время реакции - 24 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.31-6.91 (m, 8H), 4.34 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.49 (t, 2H), 1.78 (m, 2H); МС 413 (M+18).

Пример 18. 7-[(2-Индан-2-илэтил)метансульфониламино]энантовая кислота.

Стадия А. Время реакции - 4 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.13 (m, 4H), 3.24 (t, 2H), 3.17 (t, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.62 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.35 (t, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.37 (m, 4H).

Пример 19. 7-[Метансульфонил-(4-фенилбутил)амино]энантовая кислота.

Стадия А. Время реакции - 72 ч при 60°C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.26 (m, 2H), 7.17 (m, 3H), 3.16 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.63 (t, 2H), 2.34 (t, 2H), 1.70-1.51 (m, 8H), 1.32 (m, 4H).

Пример 20. [3-({[2-(3,5-Дихлорфенокси)этил]метансульфониламино}метил)фенил]уксусная кислота.

Стадия А. Время реакции - 24 ч при комнатной температуре.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.27 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.57 (t, 2H), 2.92 (s, 3H).

Пример 21. 4-(4-{{[3-(3-Хлорфенил)пропил]метансульфониламино}фенил}масляная кислота.

Стадия А. Время реакции - 1 ч при комнатной температуре.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.32-6.97 (m, 8H), 3.67 (t, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.40 (t, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.77 (m, 2H).

Пример 22. [2-(2-{{[3-(3-Хлорфенил)пропил]метансульфониламино}этил}фенокси)уксусная кислота.

Стадия А. Время реакции - 1 ч при комнатной температуре.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.29-6.71 (m, 8H), 4.64 (s, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.58 (t, 2H), 1.89 (m, 2H).

Пример 23. [3-({[Метансульфонил-[3-(3-трифторметилфенил)пропил]амино}метил)фенил]уксусная кислота.

Стадия А. Время реакции - 24 ч при комнатной температуре.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.42-7.21 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.56 (t, 2H), 1.79 (m, 2H); МС 447 (М+18).

Пример 24. {4-[(4-Бутилбензил)метансульфониламино]бутокси}уксусная кислота.

Стадия А. Время реакции - 2 ч при 100°C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.23 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.48 (t, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.59 (t, 2H), 1.57 (m, 6H), 1.32 (m, 2H), 0.91 (t, 3H); МС 370 (М-1).

Пример 25. 5-(3-{{[3-(3-Хлорфенил)пропил]метансульфониламино}пропил}тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Время реакции - 5 ч при 100°C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.71 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 3H), 7.03 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 3.19 (m, 4H), 2.89 (t, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.61 (t, 2H), 1.94 (m, 4H).

Пример 26. 7-{{[5-(1-Гидроксигексил)тиофен-2-илметил]метансульфониламино}энантиомерная кислота.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.87 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.86 (t, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.33 (t, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.22-1.68 (m, 14H), 0.82-0.92 (m, 3H).

Пример 27. 5-{{[3-[(4-Бутилбензил)метансульфониламино]пропил]тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Время реакции - 4 ч при 100°C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 7.20 (m, 4H), 6.68 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.81 (m, 5H), 2.59 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 0.91 (m, 3H); МС 408 (М-1).

Пример 28. Транс-7-{{[3-(3,5-дифторфенил)аллил]метансульфониламино}энантиомерная кислота.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.87 (m, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.14-6.25 (m, 1H), 3.98 (d, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.32 (t, 2H), 1.61 (m, 4H), 1.35 (m, 4H).

Пример 29. 7-{{[3-(3-Хлорфенил)пропил]метансульфониламино}энантиомерная кислота.

Стадия А. Время реакции - 24 ч при комнатной температуре.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.04-7.30 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.62 (t, 2H), 2.35 (t, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.50-1.67 (m, 4H), 1.25-1.40 (m, 4H).

Пример 30. Транс-5-(3-{{[3-(3,5-дихлорфенил)аллил]метансульфониламино}пропил}тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А: Время реакции - 4 ч при 100°C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.15-7.46 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.35 (m, 1H), 3.99 (d, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.91 (m, 5H), 1.99 (m, 2H); МС 447,7 (М-1).

Пример 31. 7-[(4-Изобутилбензил)метансульфониламино]энантиомерная кислота.

Стадия А. Время реакции - 72 ч при комнатной температуре.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.24 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.45 (d, 2H), 2.30 (t, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.45-1.62 (m, 4H), 1.16-1.32 (m, 4H), 0.90 (d, 6H).

Пример 32. 7-{{[3-(2-Хлорфенил)пропил]метансульфониламино}энантиомерная кислота.

Стадия А. Время реакции - 24 ч при комнатной температуре.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.10-7.39 (m, 4H), 3.22 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.73 (t, 2H), 2.35 (t, 2H), 1.86-2.00 (m, 2H), 1.52-1.70 (m, 4H), 1.28-1.45 (m, 4H); МС 376 (М+1).

Пример 33. 7-[(2'-Хлорбифенил-4-илметил]метансульфониламино]энантиомерная кислота.

Стадия А. Время реакции - 24 ч при комнатной температуре.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.21-7.50 (m, 8H), 4.44 (s, 2H), 3.15-3.26 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.27-2.38 (m, 2H), 1.48-1.68 (m, 5H), 1.20-1.38 (m, 4H).

Пример 34. 7-[(4-Бензилбензил)метансульфониламино]энантиомерная кислота.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.13-7.30 (m, 9H), 4.32 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.30 (t, 2H), 2.45-2.60 (m, 4H), 1.16-1.32 (m, 4H).

Пример 35. Транс-[3-{{[3-(3,5-дихлорфенил)аллил]метансульфониламино}метил}фенокси]уксусная кислота.

Стадия А. Время реакции - 4 ч при 100°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.30-7.22 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 6.98-6.82 (m, 3H), 6.34 (d, 1H), 6.09 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.93 (d, 2H), 2.89 (s, 3H); МС 443,8 (M-1).

Пример 36. (4-{{(4-Бутилбензил)метансульфониламино}метил}фенокси)уксусная кислота.

Стадия А. Время реакции - 4 ч при 100°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.29-7.13 (m, 5H), 6.98-6.82 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.29 (s, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.58 (t, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 0.91 (t, 3H); МС 405 (M+).

Пример 37. 3-(2-{{2-(3,5-Дихлорфенокси)этил}метансульфониламино}этокси)бензойная кислота.

Стадия А. Время реакции - 4 ч при 100°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.60 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.20 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 3.01 (s, 3H); МС 447,8 (M-1).

Пример 38. 7-{{2-(3-Хлорфенокси)этил}метансульфониламино}энантовая кислота.

Стадия А. Время реакции - 24 ч при 65°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.19 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.33 (t, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.35 (m, 4H); МС 395 (M+18).

Пример 39. 7-[(2'-Цианобифенил-4-илметил)метансульфониламино]энантовая кислота.

Стадия А. Время реакции - 6 ч при 90°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.75 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.40-7.60 (m, 6H), 4.20 (s, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.25 (t, 2H), 1.55 (m, 4H), 1.25 (m, 4H); МС 414 (M+1).

Пример 40. 5-(3-{{2-(3,5-Диметилфенокси)этил}метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Время реакции - 72 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.69 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.92 (m, 5H), 2.27 (s, 6H), 2.07 (m, 2H); МС 411 (M+).

Пример 41. 5-(3-{{2-(3,5-Диметоксифенокси)этил}метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Время реакции - 24 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.69 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.09 (m, 1H), 6.01 (m, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.61 (t, 2H), 3.34 (t, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.07 (m, 2H); МС 444 (M+1).

Пример 42. 5-(3-{{2-(3,5-Дихлорфенокси)этил}метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Время реакции - 5 ч при 100°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.70 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.33 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.06 (m, 2H); МС 452 (M+).

Пример 43. [3-({[3-(3-Хлорфенил)пропил]метансульфониламино}метил)фенокси]уксусная кислота.

Стадия А. Время реакции - 5 ч при 100°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.30-6.85 (m, 8H), 4.66 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.49 (t, 2H), 1.76 (m, 2H); МС 412 (M+).

Пример 44. [3-({[2-(3,5-Дихлорфенокси)этил]метансульфониламино}метил)фенокси]уксусная кислота.

Стадия А. Время реакции - 5 ч при 100°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.24 (t, 1H), 6.98 (m, 3H), 6.84 (m, 1H), 6.78 (d, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.99 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 2.98 (s, 3H); МС 448 (M+).

Пример 45. Транс-7-{{3-(3-гидроксифенил)аллил}метансульфониламино}энантовая кислота.

Стадия А. Neck Сочетание.

Транс-этил-7-{{3-(3-гидроксифенил)аллил}метансульфониламино}гептаонат.

К раствору этилового эфира 7-(аллилметансульфониламино)энантовой кислоты (250 мг, 0,86 ммоль), 1-ацетилокси-3-йодбензола (225 мг, 0,86 ммоль), и триэтиламина (139 мл, 1 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляют ацетат палладия (25 мг). Реакционную смесь нагревают до 80°C в атмосфере азота в течение 24 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют водный тиосульфат натрия и CH_2Cl_2 . Водный раствор экстрагируют CH_2Cl_2 (2x) и объединенные органические слои промывают водой (1x) и рассолом (1x). Органический раствор сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Продукт очищают радиальной хроматографией (от смеси гексанов до 25% EtOAc /смесь гексанов), получая указанное в заглавии стадии А соединение (95 мг).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) d 6.88-7.34 (m, 4H), 6.53-6.60 (m, 1H), 6.13-6.20 (m, 1H), 4.10 (q, 2H), 3.95 (d, 2H), 3.17-3.21 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.24-2.31 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.56-1.62 (m, 4H), 1.27-1.33 (m, 4H), 1.23 (t, 3H).

Стадия Б. Гидролиз сложного эфира.

Транс-7-{{3-(3-гидроксифенил)аллил}метансульфониламино}энантовая кислота.

Способом, аналогичным методике, описанной в стадии Б примера 1, указанное в заглавии стадии А соединение гидролизуют, получая указанное в заглавии соединение (53 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.14-7.25 (m, 1H), 6.81-6.89 (m, 2H), 6.74-6.77 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.08-6.15 (m, 1H), 3.95 (d, 2H), 3.16-3.20 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.26-2.33 (m, 2H), 1.50-1.65 (m, 4H), 1.20-1.38 (m, 4H); МС 353,9 (M-1).

Примеры 46-50. Примеры 46-50 получают из соответствующих исходных веществ способом, аналогичным способу для примера 45.

Пример 46. Транс-7-{{3-(2-гидроксифенил)аллил}метансульфониламино}энантовая кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 6.49 (d, 1H), 6.12 (m, 1H), 3.94 (d, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.31 (t, 2H), 1.58 (m, 4H), 1.32 (m, 4H); МС 353,9 (M-1).

Пример 47. Транс-7- $\{[3-(3\text{-гидроксииметилфенил})аллил]метансульфониламино\}$ энантиомерная кислота

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.19-7.41 (m, 4H), 6.58 (d, 1H), 6.13-6.25 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.92-4.02 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.29 (t, 2H), 1.52-1.68 (m, 4H), 1.18-1.39 (m, 4H); МС 368 (M-1).

Пример 48. Транс-7- $\{[3-(3,5\text{-дихлорфенил})аллил]метансульфониламино\}$ энантиомерная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.25 (m, 3H), 4.80 (d, 1H), 6.15-6.28 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 1.48-1.72 (m, 4H), 1.19-1.42 (m, 4H).

Пример 49. Транс-7- $\{[3-(3,5\text{-бис-трифторметилфенил})аллил]метансульфониламино\}$ энантиомерная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.77 (m, 3H), 6.66 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 4.02 (d, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.33 (t, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.35 (m, 4H).

Пример 50. Транс-7- $\{[метансульфонил-(4\text{-фенилбут-3-енил})амино]энантиомерная\}$ кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.23 (m, 5H), 6.46 (d, 1H), 6.13 (m, 1H), 3.31 (t, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.35 (m, 4H); МС 353 (M+1).

Пример 51. 7- $\{[3-(3,5\text{-Бис-трифторметилфенил})пролил]метансульфониламино\}$ энантиомерная кислота.

Гидрирование.

Раствор транс-7- $\{[3-(3,5\text{-бис-трифторметилфенил})аллил]метансульфониламино\}$ энантиомерной кислоты (210 мг, 0,44 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляют к 10% Pd на угле (200 мг). Смесь помещают в аппарат для гидрирования Парра при 344,738 кПа (50 пси) и гидрируют в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтруют через целит (Celite) при помощи MeOH и в вакууме удаляют растворитель. Очистка радиальной хроматографией (2 мм вращающаяся пластина, 20:80:0,1 об./об./об. EtOAc/смесь гексанов/AcOH) приводит к указанному в заглавии соединению (190 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 3.20 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 2.81 (m, 5H), 2.28 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.32 (m, 4H); МС 495 (M+18).

Примеры 52-54. Примеры 52-54 получают из соответствующих исходных веществ способом, аналогичным способу для примера 51.

Пример 52. 7- $\{[метансульфонил-(3\text{-фенилпропил})амино]энантиомерная\}$ кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.10-7.30 (m, 5H), 3.18 (t, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.63 (t, 2H), 2.34 (t,

2H), 1.92 (m, 2H), 1.48-2.72 (m, 4H), 1.09-1.42 (m, 4H).

Пример 53. 7- $\{[метансульфонил-(3\text{-метилпропил})амино]энантиомерная\}$ кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 6.94-7.21 (m, 4H), 3.18 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.59 (t, 2H), 2.34 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.85-2.97 (m, 2H), 2.50-2.68 (m, 5H), 1.23-1.40 (m, 5H).

Пример 54. 7- $\{[3-(3,5\text{-Дифторметилфенил})пролил]метансульфониламино\}$ энантиомерная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 6.60-6.78 (m, 3H), 3.12 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.64 (t, 2H), 2.37 (t, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 4H), 1.18-1.42 (m, 4H).

Пример 55. 7- $\{[4-(1\text{-Гидрокси-3-фенилпропил})бензил]метансульфониламино\}$ энантиомерная кислота.

Стадия А. Реакция Гриньяра.

Этил-7- $\{[4-(1\text{-гидрокси-3-фенилпропил})бензил]метансульфониламино\}$ гептаоат.

Раствор этил 7- $\{[4\text{-формилбензил}]\}$ метансульфониламино]гептаоата (200 мг, 0,54 ммоль) в CH_2Cl_2 (2,5 мл) охлаждают до 0°C . По каплям добавляют фенетилмагнийхлорид (0,6 мл, 1M в ТГФ, 0,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляют воду и HCl (1н.), и водный раствор экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический раствор промывают водой (1х), а затем рассолом (1х), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Продукт очищают флэш-хроматографией (от 10% EtOAc/смесь гексанов до 25% EtOAc/смесь гексанов), получая указанное в заглавии стадии А соединение (40 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.95 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.13-7.40 (m, 7H), 4.65-4.73 (m, 1H), 4.32-4.46 (m, 2H), 4.11 (q, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.00-3.22 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.60-2.81 (m, 1H), 1.96-2.34 (m, 4H), 1.15-1.70 (m, 12H); МС 493 (M+18).

Стадия Б. Гидролиз сложного эфира.

7- $\{[4-(1\text{-Гидрокси-3-фенилпропил})бензил]метансульфониламино\}$ энантиомерная кислота. Способом, аналогичным методике, описанной в стадии Б примера 1, указанное в заглавии стадии А соединение гидролизуют, получая указанное в заглавии соединение (11 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.93 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.15-7.38 (m, 7H), 4.31-4.50 (m, 2H), 3.02-3.35 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.60-2.80 (m, 1H), 1.96-2.33 (m, 4H), 1.12-1.61 (m, 8H).

Примеры 56-58. Примеры 56-58 получают из соответствующих исходных веществ способом, аналогичным способу для примера 55.

Пример 56. 7- $\{[4-(1\text{-Гидроксиэтил})бензил]метансульфониламино\}$ энантиомерная кислота

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.35-7.25 (m, 4H), 4.66 (t, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.82 (s,

3H), 2.25 (t, 2H), 1.85-1.61 (m, 2H), 1.55-1.12 (m, 13H), 0.90-0.82 (m, 3H); МС 417 (399+18).

Пример 57. 7-{{4-(1-Гидрокси-2-фенилэтил)бензил}метансульфониламино}энантиомерная кислота.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.15-7.35 (m, 9H), 4.85-4.97 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.98-3.05 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.28 (t, 2H), 1.40-1.60 (m, 4H), 1.14-1.32 (m, 4H); МС 451 (M+18).

Пример 58. 7-{{2'-(1-Гидроксигексил)бифенил-4-илметил}метансульфониламино}энантиомерная кислота.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.55-7.62 (m, 1H), 7.15-7.45 (m, 7H), 4.74 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.12-3.28 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.30 (t, 3H), 1.43-1.75 (m, 6H), 1.05-1.32 (m, 11H), 0.80 (t, 3H); МС (M+18).

Пример 59. Транс-N-[3-(3,5-дихлорфенил)аллил]-N-[6-(1H-тетразол-5-ил)гексил]метансульфонамид.

Стадия А. Алкилирование.

Транс-N-(6-цианогексил)-N-[3-(3,5-дихлорфенил)аллил]метансульфонамид.

Способом, аналогичным методике, описанной в стадии А примера 1, транс-N-[3-(3,5-дихлорфенил)аллил]метансульфонамид (500 мг, 2,45 ммоль) алкилируют 7-бромгептаннитрилом (781 мг, 2,94 ммоль) при комнатной температуре за 24 ч, получая указанное в заглавии стадии А соединение (760 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.26 (m, 3H), 6.49 (d, 1H), 6.22 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.36 (t, 2H), 1.68-1.35 (m, 8H).

Стадия Б. Образование тетразола.

Транс-N-[3-(3,5-дихлорфенил)аллил]-N-[6-(1H-тетразол-5-ил)гексил]метансульфонамид.

Триметилсилилазид (0,136 мл, 1,026 ммоль) и оксид дибутилолова (38 мг, 0,15 ммоль) добавляют к раствору транс-N-(6-цианогексил)-N-[3-(3,5-дихлорфенил)аллил]метансульфонамида (59А) (199 мг, 0,52 ммоль) в толуоле (4 мл). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют CH₂Cl₂ и органический раствор последовательно промывают HCl (1н., 1х), водой (1х) и рассолом (1х). Органический раствор сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Продукт очищают радиальной хроматографией (от CH₂Cl₂ до 5% MeOH/CH₂Cl₂), получая указанное в заглавии соединения (120 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.26 (m, 3H), 6.50 (d, 1H), 6.22 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.83 (t, 2H), 1.62 (t, 2H), 1.38 (m, 4H); МС 132 (M+).

Примеры 60-61. Примеры 60-61 получают из соответствующих исходных веществ способом, аналогичным способу для примера 59.

Пример 60. N-(4-Бутилбензил)-N-[6-(2H-тетразол-5-ил)гексил]метансульфонамид.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.26-7.17 (m, 4H), 4.36 (s, 2H), 3.17 (t, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.59 (t, 2H), 1.88 (t, 2H), 1.54 (m, 6H), 1.15 (m, 4H), 0.93 (t, 3H); МС 394 (M+1).

Пример 61. N-[2-(3,5-Дихлорфенокси)этил]-N-[6-(1H-тетразол-5-ил)-гексил]метансульфонамид.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.99 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.40 (m, 4H); МС 436 (M+).

Пример 62. 7-[(2'-Гидроксиметилбифенил-4-илметил)метансульфониламино]энантиомерная кислота.

Стадия А. Восстановление.

Этил 7-[(2'-Гидроксиметилбифенил-4-илметил)метансульфониламино]гептаноат.

Борогидрид натрия (37 мг, 0,95 ммоль) добавляют к раствору этил 7-[[2'-(1-формил)бифенил-4-илметил]]гептаноата (415 мг, 0,95 ммоль) в MeOH (4 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивают при -20°C в течение 1,5 ч и добавляют воду.

Реакционную смесь разбавляют CH₂Cl₂ и органический раствор промывают водой (1х) и рассолом (1х). Органический раствор сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Продукт очищают флэш-хроматографией (от 10% EtOAc/смесь гексанов до 50% EtOAc/смесь гексанов), получая указанное в заглавии стадии А соединение (397 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.55-7.62 (m, 1H), 7.23-7.45 (m, 7H), 4.62 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.09 (q, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.26 (t, 2H), 1.19-1.70 (m, 11H); МС 465 (M+18).

Стадия Б. Гидролиз.

7-[(2'-Гидроксиметилбифенил-4-илметил)метансульфониламино]энантиомерная кислота.

Способом, аналогичным методике, описанной в стадии Б примера 1, указанное в заглавии стадии А соединение гидролизуют, получая указанное в заглавии соединения (300 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.51-7.59 (m, 1H), 7.22-7.43 (m, 7H), 4.60 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.30 (t, 2H), 1.45-1.62 (m, 4H), 1.20-1.30 (m, 4H); МС 437 (M+18).

Пример 63. 7-(Бифенил-4-илметилметансульфониламино)энантиомерная кислота.

Стадия А. Сузуки сочетание.

Этил 7-(бифенил-4-илметилметансульфониламино)гептаноат.

Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (102 мг, 0,09 ммоль), водный Na₂CO₃ (0,9 мл, 1M) и фенилбороновую кислоту (216 мг, 1,77 ммоль) добавляют к раствору этил 7-[[4-йодбензил]метансульфониламино]гептаноата (415 мг, 0,89 ммоль) в толуоле (37 мл) и EtOH (7 мл). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч. Раствор разбавляют EtOAc и промывают водой (2х), а затем рассолом (1х). Органический раствор сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме.

Очистка радиальной хроматографией (от 10% EtOAc/смесь гексанов до 30% EtOAc/смесь гексанов) приводит к указанному в заглавии стадии А соединению (298 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.62-7.30 (m, 4H), 4.41 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.23 (t, 3H), 1.58 (m, 4H), 1.35 (m, 7H); МС 418,3 (M+).

Стадия Б. Гидролиз.

7-(Бифенил-4-илметилметансульфонил-амино)энантовая кислота.

Способом, аналогичным методике, описанной в стадии Б примера 1, указанное в заглавии стадии А соединение (298 мг, 0,71 ммоль) гидролизуют, получая указанное в заглавии соединение (200 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.62-7.30 (m, 9H), 4.42 (s, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.30 (t, 2H), 1.58 (m, 4H); МС 407 (M+18).

Пример 64. 7-[(2'-Формилбифенил-4-илметил)метансульфониламино]энантовая кислота.

Стадия А. Сузуки сочетание.

Этил 7-{{2'-(1-формил)бифенил-4-илметил}}гептаноат.

Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (85 мг, 0,07 ммоль), Na_2CO_3 (0,8 мл, 1M) и 2-формилбензолбороновую кислоту добавляют к раствору этил 7-{{4-йодбензил}метансульфониламино}гептаноата (345 мг, 0,74 ммоль) в толуоле (30 мл) и EtOH (6 мл). После нагревания с обратным холодильником в течение 3 ч, раствор разбавляют EtOAc и промывают водой (2x), а затем рассолом (1x). Органический раствор сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Продукт очищают радиальной хроматографией, получая этил 7-{{2'-(1-формил)бифенил-4-илметил}}гептаноат (320 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.95 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.35-7.70 (m, 7H), 4.46 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 3.19-3.28 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.28 (t, 2H), 1.50-1.62 (m, 5H), 1.20-1.35 (m, 6H); МС 463 (M+18).

Стадия Б. Гидролиз. 7-[(2'-Формилбифенил-4-илметил)метансульфониламино]энантовая кислота.

Способом, аналогичным методике, описанной в стадии Б примера 1, этил 7-{{2'-(1-формил)бифенил-4-илметил}}гептаноат (75 мг, 0,172 ммоль) гидролизуют, получая указанное в заглавии соединение (55 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.93 (s, H), 8.04 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.52-7.37 (m, 6H), 4.43 (s, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.32 (t, 2H), 1.56 (m, 4H), 1.30 (m, 4H).

Пример 65. 7-{{4-(3-Гидроксиметилтиофен-2-ил)бензил}метансульфониламино}энантовая кислота.

Стадия А. Сузуки сочетание.

Этил 7-{{4-(3-формилтиофен-2-ил)бензил}метансульфониламино}гептаноат.

Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (91 мг, 0,08 ммоль), Na_2CO_3 (0,87 мл, 1M) и 5-

формил-2-тиофенбороновую кислоту (247 мг, 1,58 ммоль) добавляют к раствору этил 7-{{4-йодбензил}метансульфониламино}гептаноата (371 мг, 0,79 ммоль) в толуоле (33 мл) и EtOH (6,5 мл). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч. Раствор разбавляют EtOAc и органический раствор промывают водой (2x), а затем рассолом (1x). Органический раствор сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Продукт очищают радиальной хроматографией (от 25% EtOAc/смесь гексанов до 50% EtOAc/смесь гексанов), получая указанное в заглавии стадии А соединение (75 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.89 (s, 1H) 7.44-7.60 (m, 5H), 7.21-7.31 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.25 (t, 3H), 1.58 (m, 4H), 1.35 (m, 7H); МС 452 (M+).

Стадия Б. Восстановление.

Этил 7-{{4-(3-гидроксиметилтиофен-4-ил)бензил}метансульфониламино}гептаноат.

Борогидрид натрия (6,0 мг, 0,16 ммоль) добавляют к раствору указанного в заглавии стадии А соединения (70 мг, 0,16 ммоль) в MeOH (1 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивают при -20°C в течение 2 ч и добавляют воду. Смесь разбавляют CH_2Cl_2 и органический раствор промывают водой (1x) и рассолом (1x). Органический раствор сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме, получая 65Б (62 мг), которое применяют без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.15-7.52 (m, 6H), 4.68 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.09 (q, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.24 (t, 2H), 1.82 (bs, 1H), 1.18-1.60 (m, 11H).

Стадия В. Гидролиз.

7-{{4-(3-Гидроксиметилтиофен-2-ил)бензил}метансульфониламино}энантовая кислота.

Способом, аналогичным методике, описанной в стадии Б примера 1, указанное в заглавии стадии Б соединение (60 мг, 0,13 ммоль) гидролизуют, получая указанное в заглавии соединение (29 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.15-7.52 (m, 7H), 4.68 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.30 (t, 2H), 1.52 (m, 4H), 1.33 (m, 4H); МС 443 (M+18).

Пример 66. 7-{{4-(Гексаноилбензил)метансульфониламино}энантовая кислота.

Раствор 7-{{4-(1-гидроксигексил)бензил}метансульфониламино}энантовой кислоты (88 мг, 0,21 ммоль) и Dess-Martin реагент (145 мг, 0,34 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 72 ч. Добавляют раствор тиосульфата натрия и реакционную смесь перемешивают до тех пор, пока все твердое вещество не растворится. Водный слой экстрагируют CH_2Cl_2 (2x) и органический раствор сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Очистка радиальной хроматографией (от CH_2Cl_2 до 5% MeOH/ CH_2Cl_2) при-

водит к указанному в заглавии соединению (93,6 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.92 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.28 (t, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.50 (m, 4H), 1.15-1.40 (m, 8H), 0.85-0.95 (m, 3H).

Пример 67. (4-{2-[(4-Бутилбензил)метансульфониламино]этил}фенил)уксусная кислота.

Стадия А. Алкилирование.

Метилловый эфир (4-{2-[(4-бутилбензил)метансульфониламиноэтил]фенил)уксусной кислоты.

Смесь метилового эфира [4-[2-метансульфониламиноэтил]фенил]уксусной кислоты (38 мг, 0,14 ммоль), 1-бромметил-4-бутилбензола (35 мг, 0,15 ммоль), K_2CO_3 (25 мг, 0,182 ммоль) и ацетонитрила нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляют водный раствор HCl (2 мл, 1н.) и EtOAc (30 мл). Органический раствор сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Продукт очищают флэш-хроматографией (30% EtOAc /смесь гексанов), получая указанное в заглавии Стадии А соединение.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.28-7.05 (m, 8H), 4.37 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).

Стадия Б. Гидролиз.

(4-{2-[(4-Бутилбензил)метансульфонил-амино]этил}фенил)уксусная кислота.

Способом, аналогичным методике, описанной в стадии Б примера 1, указанное в заглавии Стадии А соединение гидролизуют, получая указанное в заглавии соединение.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.15 (m, 8H), 4.35 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.59 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

Пример 68. 7-[[4-(1-Гидроксигексил)бензил](пропан-1-сульфонил)амино]энантовая кислота.

Стадия А. Восстановительное аминирование.

7-Метил-{[4-(1-гидроксигексил)бензил]амино}гептаноат.

Раствор гидрохлорида метилового эфира 7-аминоэнантовой кислоты (1,57 г, 8,02 ммоль), 4-(1-гидроксигексил)бензальдегида (1,98 г, 9,63 ммоль), ацетата натрия (1,32 г, 16,05 ммоль) и NaNH_3CN (605 мг, 9,63 ммоль) в MeOH (50 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и разбавляют EtOAc . Раствор последовательно промывают NaHCO_3 (1х), водой (1х) и рассолом (1х). Органический раствор сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Продукт очищают флэш-хроматографией (от 1% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ до 5% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$), получая 7-метил-{[4-(1-гидроксигексил)бензил]амино}гептаноат (1,28 г).

Стадия Б. Образование амида.

Метилловый эфир 7-[[4-(1-гидроксигексил)бензил](пропан-1-сульфонил)амино]энантовой кислоты.

Раствор 7-метил-{[4-(1-гидроксигексил)бензил]амино}гептаноата (82,2 мг, 0,235 ммоль), 1-пропансульфонилхлорида (29,1 мкл, 0,259 ммоль) и 4-метилморфолина (28,5 мкл, 0,259 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляют дополнительное количество 1-пропансульфонилхлорида (14,5 мкл) и метилморфолина (14,3 мкл), и реакционную смесь перемешивают в течение 5 дней. Органический раствор последовательно промывают 5,5%-ным раствором HCl , водой, водным NaHCO_3 и рассолом. Органический раствор сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют с образованием метилового эфира 7-[[4-(1-гидроксигексил)бензил](пропан-1-сульфонил)амино]энантовой кислоты, который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия В. Гидролиз.

7-[[4-(1-Гидроксигексил)бензил](пропан-1-сульфонил)амино]энантовая кислота.

Способом, аналогичным методике, описанной в стадии Б примера 1, метилловый эфир 7-[[4-(1-гидроксигексил)бензил](пропан-1-сульфонил)амино]энантовой кислоты гидролизуют при комнатной температуре за 24 ч, получая указанное в заглавии соединение (43 мг) в виде масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.35-7.22 (d, 2H), 7.11-7.00 (d, 2H), 4.61 (q, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.31 (t, 2H), 2.40-2.20 (m, 4H), 2.81-1.43 (m, 10H), 1.41-1.22 (m, 8H), 1.31-0.81 (m, 6H); MS 440 (M-1).

Пример 69.

Пример 69 получают из соответствующих исходных веществ способом, аналогичным способу для примера 68.

Пример 69. 7-[Метансульфонил-(4-фенилтиофен-2-илметил)амино]энантовая кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.55 (d, 1H), 7.40-7.20 (m, 6H), 4.65 (s, 2H), 3.20 (t, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.25 (t, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.25 (m, 4H); MS 394 (M-1).

Пример 70. 7-[Метансульфонил-(4-фенилбензил)амино]энантовая кислота.

Стадия А. Алкилирование.

Этиловый эфир транс-7-[метансульфонил(4-стирилбензил)амино]энантовой кислоты.

Способом, аналогичным методике, описанной в стадии А примера 1, этил-7-аминогептаноат (502 мг, 2 ммоль) алкилируют транс-4-хлорметилстильбеном (502,7 мг, 2,2 ммоль) при комнатной температуре за 24 ч, получая этиловый эфир транс-7-[метансульфонил-(4-стирилбензил)амино]энантовой кислоты (0,90 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.50 (m, 4H), 7.40-7.20 (m, 5H), 7.10 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.09 (q, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.22 (t, 2H), 1.54 (m, 4H), 1.15-1.32 (m, 7H).

Стадия Б. Гидрирование.

Этиловый эфир 7-[метансульфонил-(4-фенетилбензил)амино]энантовой кислоты.

Раствор этилового эфира транс-7-[метансульфонил-(4-стирилбензил)амино]энантовой кислоты (0,60 г) в MeOH (5 мл) и EtOAc (50 мл) добавляют к 10% Pd на угле. Реакционную смесь помещают в аппарат для гидрирования Парра и гидрируют в течение 20 ч при 344,738 кПа (50 пси). Реакционную смесь фильтруют через целит (Celite) и концентрируют в вакууме, получая этиловый эфир 7-[метансульфонил-(4-фенетилбензил)амино]энантовой кислоты (0,60 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.30-7.10 (m, 9H), 4.32 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.90 (s, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.25 (t, 2H), 1.60-1.45 (m, 4H), 1.30-1.19 (m, 7H).

Стадия В. Гидролиз сложного эфира.

7-[Метансульфонил-(4-фенетилбензил)амино]энантовая кислота.

Способом, аналогичным методике, описанной в стадии Б примера 1, этиловый эфир 7-[метансульфонил-(4-фенетилбензил)амино]энантовой кислоты (600 мг) гидролизуют, получая указанное в заглавии соединение (254 мг) в виде масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.30-7.10 (m, 9H), 4.32 (s, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.91 (s, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.30 (t, 2H), 1.61-1.47 (m, 4H), 1.32-1.18 (m, 4H).

Пример 71. Транс-4-{2-[метансульфонил-(3-фенилаллил)амино]этоксид}бензойная кислота.

Стадия А. Алкилование.

Метилловый эфир транс-4-{2-[метансульфонил-(3-фенилаллил)амино]этоксид}бензойной кислоты.

К раствору 4-(2-метансульфониламиноэтоксид)-бензойной кислоты (62 мг, 0,23 ммоль) в ДМФ (10 мл) при 0°C по каплям добавляют бис(триметилсилил)амид натрия (1,0М в ДМФ, 0,24 мл, 0,24 ммоль). Через 20 мин добавляют циннамилбромид (51 мг, 0,26 ммоль) добавляют и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляют водный раствор 1н. HCl и продукт экстрагируют EtOAc. Органический раствор промывают 1н. HCl (3x), а затем рассолом (1x). Органический раствор сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Радиальная хроматография (20% EtOAc в смеси гексанов) приводит к метилово-му эфиру транс-4-{2-[метансульфонил-(3-фенилаллил)амино]этоксид}бензойной кислоты (70 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.97 (d, 2H), 7.35-7.23 (m, 5H), 6.88 (d, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.18 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 4.12 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 2.95 (s, 3H).

Стадия Б. Гидролиз.

Транс-4-{2-[метансульфонил-(3-фенилаллил)амино]этоксид}бензойная кислота.

Способом, аналогичным методике, описанной в стадии Б примера 1, метилловый эфир транс-4-{2-[метансульфонил-(3-фенилаллил)амино]этоксид}бензойной кислоты (60 мг) гидролизуют, получая указанное в заглавии соединение (35 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) d 8.04 (d, 2H), 7.30 (m, 5H), 6.92 (d, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.19 (m, 1H), 4.24 (t, 2H), 4.15 (d, 2H), 3.71 (t, 2H), 2.98 (s, 3H); MS 375 (M+).

Препарат А1. N-(4-Бутилбензил)метансульфонамид.

Стадия А. Восстановление нитрила.

4-Бутилбензиламин.

Раствор 4-бутилбензонитрила (3,63 г, 22,8 ммоль) в ТГФ (10 мл) помещают в трехгорлую круглодонную колбу, снабженную колонкой Вигре (vigreux) и насадкой для молекулярной перегонки. Раствор нагревают до температуры дефлегмации и по каплям добавляют VH_3 -метилсульфидный комплекс (2,0М в ТГФ, 15 мл, 30 ммоль) за 15 мин. Метилсульфид отгоняют из реакционной смеси за 1 ч и раствор охлаждают до комнатной температуры. Через дополнительную воронку медленно добавляют водный раствор HCl (бн., 25 мл) и смесь нагревают с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и порциями добавляют NaOH (7,0 г). Водный раствор экстрагируют EtOAc (3x), а органический раствор сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют. Продукт (4,01 г) применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.34 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.62 (t, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).

Стадия Б. Образование сульфонамида.

К раствору 4-бутилбензиламина (4,01 г, 24,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (75 мл) добавляют пирдин (4,0 мл, 49 ммоль), а затем по каплям метансульфонилхлорид (2,5 мл, 32,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч и добавляют воду. Продукт экстрагируют CH_2Cl_2 (2x) и органический раствор сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют. Флэш-хроматография (от 2:1 до 1:1 смесь гексанов/EtOAc) приводит к указанному в заглавии соединению в виде белого твердого вещества (3,4114 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.23 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 4.84 (m, 1H), 4.25 (d, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.58 (t, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

Следующие соединения получают из соответствующих исходных веществ аналогичным способом с использованием вышеупомянутой основной методики препарата А1.

Препарат А2. N-[2-(3,5-Дихлорфенокси)этил]метансульфонамид.

Препарат А3. N-[2-(3-Хлорфенокси)этил]метансульфонамид.

Препарат А4. 4-Йодбензилметансульфонамид.

Указанное в заглавии соединение получают из 4-йодбензиламина способом, аналогичным стадии Б препарата А1.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.69 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.82 (bs, 1H), 4.28 (d, 2H), 2.87 (s, 3H).

Препарат А5. N-[3-(2-Хлорфенил)пропил]метансульфонамид.

Препарат В1. Этил 7-{[4-йодбензил]метансульфониламино}гептаноат.

Способом, аналогичным методике, описанной в стадии А примера 1, 4-йодбензилметансульфонамид (2,67 г, 8,59 ммоль) алкилируют этил-7-бромгептаноатом (2,00 г, 8,44 ммоль) при 50°C в течение 2 ч и при комнатной температуре в течение 24 ч, получая указанное в заглавии соединение (3,61 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.68 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.31 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.27 (t, 2H), 1.42-1.65 (m, 5H), 1.15-1.35 (m, 6H); МС 468 (M+).

Следующие соединения получают из соответствующих исходных веществ аналогичным способом с использованием вышеупомянутой основной методики препарата В1 с указанными изменениями температуры и времени реакции:

Препарат В2. Этиловый эфир 7-(аллилметансульфониламино)энантовой кислоты.

Как описано в препарате В1: 24 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5.71-5.81 (m, 1H), 5.16-5.24 (m, 2H), 4.01-4.10 (m, 2H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.07-3.15 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.21 (t, 2H), 1.47-1.58 (m, 4H), 1.22-1.34 (m, 4H), 1.18 (t, 3H).

Препарат В3. Этиловый эфир 7-(бут-3-енилметансульфониламино)энантовой кислоты.

Как описано в препарате В1: 24 ч при 90°C.

Препарат В4. N-(Цианогексил)метансульфониламид.

Как описано в препарате В1: 24 ч при 90°C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.24 (m, 1H), 3.11 (q, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.35 (t, 2H), 1.70-1.37 (m, 8H); МС 222 (M+18).

Препарат В1. Метилловый эфир 5-(3-метансульфониламинопропил)тиофен-2-карбоновой кислоты.

Стадия А. Метилловый эфир 5-(3-метансульфониламинопроп-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты. К раствору метилового эфира 5-бром-тиофен-2-карбоновой кислоты (1,66 г, 8,0 ммоль), N-проп-2-инилметансульфонамида (1,09 г, 8,2 ммоль), Et_3N (1,7 мл, 12,1 ммоль) и CH_3CN (30 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (462 мг, 0,4 ммоль), а затем CuI (76 мг, 0,4 ммоль). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 24 ч и охлаждают до комнатной температуры. Летучие вещества удаляют в вакууме, а остаток очищают флэш-хроматографией (от 20% EtOAc в смеси гексанов до

33% EtOAc в смеси гексанов) с образованием метилового эфира 5-(3-метансульфониламинопроп-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества (1,1 г).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.64 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.10 (s, 3H); МС 274 (M+1).

Стадия Б. Гидрирование.

Раствор метилового эфира 5-(3-метансульфониламинопроп-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты (3,0 г, 10,9 ммоль) в EtOAc (100 мл) и MeOH (50 мл) гидрируют на 10% Pd на угле (680 мг) при 344,738 кПа (50 пси) в течение 7 ч. Раствор фильтруют через целит (Celite) при помощи MeOH и концентрируют в вакууме, получая указанное в заглавии соединение в виде совсем белого твердого вещества (2,95 г).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.62 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.18 (q, 2H), 2.93 (m, 5H), 1.96 (m, 2H).

Следующие соединения получают из соответствующих исходных веществ аналогичным способом с использованием вышеупомянутой основной методики препарата В1.

Препарат В2. N-[3-(3-Хлорфенил)пропил]метансульфонамид.

Препарат В3. N-[3-(3-Трифторметилфенил)пропил]метансульфонамид.

Препарат Г1. 1-Бромметил-4-бутилбензол.

НВг барботируют в раствор (4-бутилфенил)метанола (10,0 г, 60,9 ммоль) и CH_2Cl_2 (100 мл) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивают в течение дополнительных 15 мин и вливают в ледяную воду. Водный раствор экстрагируют CH_2Cl_2 (2х) и сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют, получая указанное в заглавии соединение, которое применяют без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.29(d, 2H), 7.14 (d, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.60 (t, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).

Следующие соединения получают из соответствующих исходных веществ аналогичным способом с использованием вышеупомянутой основной методики препарата Г1.

Препарат Г2. 1-Бромметил-4-изопропилбензол.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.31 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.90 (m, 1H), 1.24 (d, 6H).

Препарат Д1. 4'-Бромметил-2-хлорбифенил.

Стадия А. Сузуки сочетание.

4'-Метил-2-хлорбифенил.

Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (637 мг, 0,551 ммоль), Na_2CO_3 (5 мл, 1M) и 4-метилбензолбороновую кислоту (1,5 г, 11,0 ммоль) добавляют к раствору 2-хлорйодбензола (1,315 г, 5,514 ммоль) в толуоле (98 мл) и EtOH (20 мл). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч. Охлажденный раствор разбавляют EtOAc , и органический

раствор промывают водой (2х), а затем рассолом (1х). Органический раствор сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют в вакууме. Продукт очищают флэш-хроматографией (от смеси гексанов до 10% $EtOAc$ /смесь гексанов), получая 4'-метил-2-хлорбифенил (1,08 г).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.49-7.21 (m, 8H), 2.39 (s, 3H).

Стадия Б. Бензильное бромирование.

Смесь 4'-метил-2-хлорбифенила (1,08 г, 5,33 ммоль), БСИ (1,14 г, 6,40 ммоль) и AIBN (175 мг, 1,06 ммоль) в CCl_4 (37 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют CH_2Cl_2 и органический раствор последовательно промывают насыщенным водным $NaHCO_3$ (2х), водой (1х) и рассолом (1х). Органический раствор сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют в вакууме. Продукт очищают флэш-хроматографией (от смеси гексанов до 5% $EtOAc$ /смесь гексанов), получая указанное в заглавии соединение (920 мг). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.63-7.25 (m, 8H), 4.56 (s, 2H).

Следующие соединения получают из соответствующих исходных веществ аналогичным способом с использованием вышеупомянутой основной методики препарата Д1:

Препарат Д2. 4'-Бромметил-2-трифторметилбифенил.

Препарат Д3. 4'-Бромметил-2,6-дихлорбифенил.

Препарат Е1. Метилловый эфир (3-бромметилфенил)уксусной кислоты.

Раствор метилового эфира м-толилуксусной кислоты (11,41 г, 69,49 ммоль), N-бромсукцинимид (12,59 г, 70,73 ммоль), AIBN (100 мг) в CCl_4 (200 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют насыщенный водный $NaHCO_3$. Водный раствор экстрагируют CH_2Cl_2 (2х) и органический раствор сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют в вакууме. Очистка флэш-хроматографией (от смеси гексанов до 9:1 смесь гексанов/ $EtOAc$), приводит к указанному в заглавии соединению в виде прозрачной и бесцветной жидкости (11,99 мг).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.27 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (s, 2H).

Следующее соединение получают из соответствующих исходных веществ аналогичным способом с использованием вышеупомянутой основной методики препарата Е1:

Препарат Е2. 2-(4-Бромметилфенил)пиридин.

Препарат Ж1. 4-[(1-Ацетилокси)гексил]бензилбромид.

Стадия А. Реакция Гриньяра и защита.

4-[(1-Ацетилокси)гексил]толуол.

Пентилмагнийбромид (2,0М в Et_2O , 25 мл, 50 ммоль) медленно добавляют к п-толил-

бензальдегиду (5,0 мл, 42,4 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0°C.

Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 3 ч. Добавляют водный раствор HCl (1н.) и экстрагируют $EtOAc$. Органический раствор промывают рассолом, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в пиридине (35 мл) и добавляют As_2O (10 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч и разбавляют водой. Продукт экстрагируют $EtOAc$ (3х) и органический раствор промывают 1н. HCl , а затем рассолом, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Продукт очищают флэш-хроматографией (10% $EtOAc$ /смесь гексанов), получая 4-[(1-ацетилокси)гексил]толуол (2,082 г).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.12-7.28 (m, 4H), 5.69 (t, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.27 (m, 6H), 0.86 (m, 3H); МС 252 (M+18).

Стадия Б. Бензильное бромирование.

Смесь 4-[(1-ацетилокси)гексил]толуола (2,082 г, 8,89 ммоль), БСИ (1,58 г, 8,89 ммоль) и каталитического количества AIBN в CCl_4 (30 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и промывают насыщенным водным $NaHCO_3$, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Продукт очищают флэш-хроматографией (5% $EtOAc$ /смесь гексанов), получая указанное в заглавии соединение (2,67 г). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.34-7.40 (m, 4H), 5.70 (t, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.27 (m, 6H), 0.85 (m, 3H).

Следующее соединение получают из соответствующих исходных веществ аналогичным способом с использованием вышеупомянутой основной методики препарата Ж1:

Препарат Ж2. 1-(5-Бромметилтиофен-2-ил)гексильный эфир уксусной кислоты.

Препарат 31. транс-1-(3-Бромпропенил)-3,5-дихлорбензол.

Стадия А. Реакция Гриньяра.

1-(3,5-Дихлорфенил)проп-2-ен-1-ол.

Раствор 3,5-дихлорбензальдегида (7,5 г, 43 ммоль) в ТГФ (75 мл) охлаждают до 0°C и по каплям добавляют винилмагнийбромид (1М в ТГФ, 48 мл, 48 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Добавляют водный раствор HCl (1н.) и $EtOAc$. Водный раствор экстрагируют $EtOAc$ (3х), а органический раствор сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Остаток применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия Б. Бромирование.

Остаток, полученный на стадии А, растворяют в Et_2O и через раствор медленно барботируют бромоводород в течение приблизительно 15 мин. Реакционную смесь перемешивают при

комнатной температуре в течение 24 ч и добавляют EtOAc. Водный раствор экстрагируют EtOAc, и органический раствор сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Очистка флэш-хроматографией (смесь гексанов) приводит к указанному в заглавии соединению (6,91 г).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) d 7.24 (s, 3H), 6.53 (d, 1H), 6.40 (m, 1H), 4.10 (m, 2H).

Следующее соединение получают из соответствующих исходных веществ аналогичным способом с использованием вышеупомянутой основной методики препарата 31:

Препарат 32. Транс-1-(3-бромпропил)-3,5-дифторбензол.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) d 6.83-6.95 (m, 2H), 6.65-6.75 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.34-6.45 (m, 1H), 4.10 (d, 2H).

Препарат И1. 4-Изобутилбензилбромид.

Стадия А. Восстановление.

(4-Изобутилфенил)метанол.

Раствор алюмогидрида лития (30 мл, 1M в ТГФ, 30 ммоль) по каплям добавляют к раствору 4-изобутилбензойной кислоты (5,34 г, 30 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0°C. Ледяную баню удаляют и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь осторожно вливают в смесь льда и водного раствора HCl (10 мл, 6н.). Продукт экстрагируют EtOAc и органический раствор сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют, получая (4-изобутилфенил)метанол, который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) d 7.26 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.46 (d, 2H), 1.85 (m, 1H), 0.89(d, 6H).

Стадия Б. Бромирование.

Бромоводород медленно барботируют через раствор (4-изобутилфенил)метанола (5 г, 28 ммоль) в Et_2O (50 мл) в течение 10-15 мин. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч и выливают на лед. Добавляют EtOAc и органический раствор промывают рассолом (2x). Органический раствор сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют, получая указанное в заглавии соединение (6 г). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) d 7.28 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.45 (d, 2H), 1.84 (m, 1H), 0.89 (d, 6H).

Следующее соединение получают из соответствующих исходных веществ аналогичным способом с использованием вышеупомянутой основной методики препарата И1:

Препарат И2. 1-(Бромметил)-4-(фенилметил)бензол.

Препарат К1. 7-[(4-Формилбензил)метансульфониламино]энантовая кислота.

1-Бромметил-4-винилбензол.

Бром (16,4 г, 103 ммоль) медленно добавляют к раствору трифенилфосфина (28,87 г, 110,1 ммоль) в CH_2Cl_2 (260 мл) при 0°C. Через 10 мин, добавляют 4-винилбензиловый спирт (12,5 г, 93,3 ммоль) и реакционную смесь пере-

мешивают при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь промывают водой (1x), а затем рассолом (1x). Органический раствор сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют в вакууме. Продукт перетирают с петролейным эфиром (3x) и концентрируют эфирный раствор в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (смесь гексанов), получая 4-винилбензилбромид (6,23 г).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) d 7.32-7.45 (m, 4H), 6.72 (dd, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.28 (d, 1H), 4.50 (s, 2H).

Стадия Б. Алкилирование.

Этил-7-[(4-винилбензил)метансульфониламино]гептаноат.

В соответствии с методикой, описанной в препарате Б1, этил-7-метансульфониламиногептаноат (2,30 г, 9,02 ммоль) алкилируют 4-винилбензилбромидом (1,77 г, 9,02 ммоль) за 3 ч при комнатной температуре, получая, после флэш-хроматографии (от 10% EtOAc/смесь гексанов до от 50% EtOAc/смесь гексанов), этил-7-[(4-винилбензил)метансульфониламино]гептаноат (2,21 г).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) d 7.23-7.45 (m, 4H), 6.72 (dd, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.28 (d, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.14 (t, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.24 (t, 2H), 1.15-1.64 (m, 11H); МС 385 (M+18).

Стадия В. Окисление.

Раствор этил-7-[(4-винилбензил)метансульфониламино]гептаноата (2,2 г, 6,0 ммоль) в диоксане (45 мл) добавляют к раствору N-оксида N-метилморфолина (1,47 г, 12,5 ммоль) в воде (45 мл). Добавляют оксид осмия (IX) (4,6 мл, 2,5 вес.% в 2-метил-2-пропанол) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают смешиванием с 1н. HCl (50 мл) и водный раствор экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой промывают водой (1x), а затем рассолом (1x), сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в 35%-ном водном ТГФ (100 мл) и добавляют $NaIO_4$ (1,41 г, 6,59 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и разбавляют EtOAc и водой. Органический раствор промывают водой (1x), а затем рассолом (1x), сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая указанное в заглавии соединению (1,9 г), которое применяют без дальнейшей очистки.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) d 10.0 (s, 1H), 7.82-7.90 (d, 1H), 7.50-7.59 (d, 2H), 5.30(s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.05-4.18 (m, 2H), 3.12-3.22 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.19-2.30 (m, 2H), 1.42-1.62 (m, 6H), 1.18-1.30 (m, 3H); МС 387 (M+18).

Препарат Л1. Этиловый эфир (4-метансульфониламинобутоксид)уксусной кислоты.

Стадия А. Алкилирование.

Этиловый эфир (4-бромбутоксид)уксусной кислоты. Раствор этилгликолата (4,6 г, 44 ммоль) в ДМФ (50 мл) охлаждают до 0°C и

медленно добавляют бис(триметилсилил)амид натрия (1,0М в ТГФ, 53 мл, 53 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин и добавляют 1,4-дибромбутан (5,6 мл, 48,4 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 24 ч. Добавляют Et₂O, и органический раствор последовательно промывают HCl (1н., 3х), водой (3х) и рассолом (1х). Органический раствор сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. При помощи вакуумной перегонки удаляют большинство примесей, что приводит к смеси продукта и 1,4-дибромбутана (3,539 г). Флэш-хроматография (9:1 смесь гексанов/EtOAc) этой смеси приводит к этиловому эфиру (4-бромбутоксид)уксусной кислоты (1,862 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 4.19 (q, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.26 (t, 3H); МС 239.1 (M+).

Стадия Б. Алкилирование.

К смеси NaN (60% в масле, 167 мг, 4,18 ммоль) и ДМФ (10 мл) добавляют раствор метансульфонамида (398 мг, 4,18 ммоль) в ДМФ (5 мл). Смесь нагревают при 100°C в течение 1,5 ч и охлаждают до комнатной температуры. Добавляют раствор этилового эфира (4-бромбутоксид)уксусной кислоты (1,000 г, 4,182 ммоль) в ДМФ (10 мл) и реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 21 ч. К охлажденной реакционной смеси добавляют воду и водный раствор подкисляют до pH=2 концентрированным раствором HCl. Водный раствор экстрагируют EtOAc (4х) и органический раствор сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют. Продукт очищают флэш-хроматографией (60% EtOAc/смесь гексанов), получая указанное в заглавии соединение (181 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 4.90 (m, 1H), 4.20 (q, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.93 (s, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.26 (t, 3H); МС 254,1 (M+1).

Препарат М1. 1-(2-Бромэтокси)-3,5-дихлорензол.

К раствору NaOH (2,45 г, 61,3 ммоль) в воде (20 мл) добавляют 3,5-дихлорфенол (5 г, 30,7 ммоль). Раствор нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч и охлаждают до комнатной температуры. Добавляют дибромэтан (11,52 г, 61,3 ммоль) и реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 24 ч. Охлажденный раствор разбавляют EtOAc и органический раствор последовательно промывают HCl (1н., 1х), водой (1х) и рассолом (1х). Органический раствор сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют. Очистка флэш-хроматографией (от смеси гексанов до 5% EtOAc/смесь гексанов) приводит к указанному в заглавии соединению (3,79 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 6.98 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 4.25 (t, 2H), 3.61 (t, 2H).

Следующие соединения получают из соответствующих исходных веществ аналогичным

способом с использованием вышеупомянутой основной методики препарата М1:

Препарат М2. 1-(2-Бромэтокси)-3,5-диметилбензол.

Препарат М3. 1-(2-Бромэтокси)-3,5-диметоксибензол.

Препарат Н1. 4-(1-Гидроксигексил)бензальдегид.

Раствор 4-диэтоксиметил-бензальдегида (0,300 мл, 1,51 ммоль) в ТГФ (3 мл) охлаждают до 0°C. По каплям добавляют пентилмагнийбромид (3,0 мл, 2,0М в ТГФ, 6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч и нагревают до комнатной температуры. Добавляют насыщенный водный раствор NH₄Cl и водный раствор экстрагируют EtOAc. Органический раствор промывают рассолом, сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в 10%-ном водном растворе ацетона (50 мл) и добавляют жидкую смолу Amberlyst-15 (1,5 г). Смесь перемешивают в течение 24 ч и отфильтровывают резину через целит (Celite). Раствор концентрируют в вакууме. Очистка флэш-хроматографией (4:1 смесь гексанов: EtOAc) приводит к указанному в заглавии соединению (1,15 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 9.99 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 4.77 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.48-1.28 (m, 6H), 0.87 (m, 3H).

Препарат О1. 1-(3-Бромпропил)-3-хлорбензол.

Стадия А. Восстановление.

3-(3-Хлорфенил)пропан-1-ол.

Суспензию алюмогидрида лития (2,08 г, 54,7 ммоль) в ТГФ (100 мл) охлаждают до -78°C. По каплям добавляют раствор 3-хлоркоричной кислоты (5,00 г, 27,4 ммоль) в ТГФ (25 мл). Холодную баню удаляют и смесь нагревают до комнатной температуры. Через 6 ч реакционную смесь охлаждают смешиванием с декагидратом сульфата натрия и смесь перемешивают в течение ночи. Твердые вещества удаляют фильтрованием при помощи EtOAc, а органический раствор промывают рассолом, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с образованием 3-(3-хлорфенил)пропан-1-ола (5,17 г) в виде масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 7.30-7.07 (m, 4H), 5.06 (bs, 1H), 3.67 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 1.89 (m, 2H).

Стадия Б. Бромирование.

Раствор 3-(3-хлорфенил)пропан-1-ола (12,54 г, 73,6 ммоль) и N,N'-карбонилдиимидазола (13,12 г, 81 ммоль) в CH₃CN перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляют аллилбромид (53,43 г, 442 ммоль) и реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют рассол и EtOAc. Водный раствор экстрагируют EtOAc и органический раствор сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют.

Флэш-хроматография приводит к указанному в заглавии соединению с выходом приблизительно 85%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.30-7.09 (m, 4H), 3.38 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.15 (t, 2H).

Препарат П1. 2-Инданилэтилбромид.

Стадия А. Восстановление.

2-Инданилэтанол. Алюмогидрид лития (1M в Et_2O , 14 мл, 14 ммоль) медленно добавляют к раствору 2-инданилуксусной кислоты (2,5 г, 14 ммоль) в Et_2O . Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч и охлаждают до комнатной температуры. Добавляют воду и EtOAc , и органический раствор промывают водой (2x) и рассолом (1x), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют, получая 2-инданилэтанол (2,1 г), который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.08-7.24 (m, 4H), 3.75 (t, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.61 (m, 3H), 1.80 (m, 2H); МС 180(M+18).

Стадия Б. Бромирование.

2-Инданилэтилбромид.

N,N' -Карбонилдимидазол (2,0 г, 12,3 ммоль) добавляют к раствору 2-инданилэтанола (2,0 г, 12,3 ммоль) в ацетонитриле. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и добавляют аллилбромид (8,93 г, 73,8 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 70°C в течение 24 ч и вливают в воду. Водный раствор экстрагируют Et_2O и органический раствор промывают водой (1x), а затем рассолом (1x). Органический раствор сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют, получая указанное в заглавии соединение (2,54 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.10-7.25 (m, 4H), 3.48 (t, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.63 (m, 3H), 2.07 (m, 2H).

Препарат P1. Транс-3-[(3,5-дихлорфенил)аллил]метансульфонамид.

Смесь метансульфонамида (3,27 г, 34,4 ммоль), транс-(3,5-дихлорфенил)аллилбромида (1,83 г, 6,88 ммоль), K_2CO_3 (0,95 г, 6,88 ммоль) и CH_3CN нагревают до 55°C в течение 24 ч. Реакционную смесь вливают в EtOAc и 1n. HCl . Органический раствор промывают несколько раз 1n. HCl , сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Продукт очищают флэш-хроматографией (от 30% EtOAc /смесь гексанов до 40% EtOAc /смесь гексанов), получая указанное в заглавии соединение (1,40 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.24 (m, 3H), 6.50 (d, 1H), 6.25 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.00 (s, 3H).

Препарат С1. Этиловый эфир (4-метансульфониламинофенил)масляной кислоты.

Стадия А. Этерификация.

Этиловый эфир 4-(4-аминофенил)масляной кислоты. Каталитическое количество серной кислоты добавляют к раствору 4-(4-аминофе-

нил)масляной кислоты (6,0 г, 33,48 ммоль) в EtOH . Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляют HCl (5 мл, бн.) и реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и добавляют CH_2Cl_2 и воду. Насыщенным водным раствором NaHCO_3 доводят pH до 7. Органический раствор промывают водой (1x) и рассолом (1x), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют, получая этиловый эфир 4-(4-аминофенил)масляной кислоты (1,53 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.95 (d, 2H), 6.61 (d, 2H), 4.10 (q, 2H), 3.66 (bs, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.29 (t, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.24 (t, 3H).

Стадия Б. Образование сульфонамида.

К раствору этилового эфира 4-(4-аминофенил)масляной кислоты (1,50 г, 7,25 ммоль) в CH_2Cl_2 добавляют пиридин (0,87 мл, 10,9 ммоль). Реакционную смесь охлаждают до 0°C и добавляют метансульфонилхлорид (913 мг, 7,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь вливают в воду и добавляют CH_2Cl_2 . 1n. раствором HCl доводят pH до 1. Органический раствор промывают водой (1x) и рассолом (1x), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. При стоянии продукт кристаллизуется, что приводит к указанному в заглавии соединению (2,03 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.09-7.32 (m, 4H), 4.12 (q, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 2.30 (t, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.24 (t, 3H).

Препарат T1. Этиловый эфир [2-(2-метансульфониламиноэтил)фенокси]уксусной кислоты.

Стадия А. Образование сульфонамида.

N -[2-(2-Метоксифенил)этил]метансульфонамид. К раствору 2-метоксифенетиламина (15,1 г, 100 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) добавляют пиридин (12,0 мл, 150 ммоль). Реакционную смесь охлаждают до 0°C и добавляют метансульфонилхлорид (12,6 г, 110 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч и при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляют воду и водный слой экстрагируют CH_2Cl_2 (2x). Органический раствор промывают водой (1x) и рассолом (1x), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют, получая N -[2-(2-метоксифенил)этил]метансульфонамид (18,5 г).

Стадия Б. Деметилирование.

N -[2-(2-Гидроксифенил)этил]метансульфонамид.

Трибромид бора (1,0M в CH_2Cl_2 , 80,8 мл, 80,8 ммоль) добавляют к раствору N -[2-(2-метоксифенил)этил]метансульфонамида (18,5 г, 80,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и вливают в воду (200 мл). Водный слой экстрагируют CH_2Cl_2 (2x) и органический раствор промывают водой (1x) и насыщенным водным раствором NaHCO_3 (1x). Органиче-

ский раствор сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют, получая N-[2-(2-гидроксифенил)этил]метансульфонамид (16,8 г).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) d 7.11 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.39 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.77 (s, 3H).

Стадия В. Алкилирование.

Смесь N-[2-(2-гидроксифенил)этил]метансульфонамида (4,3 г, 20 ммоль), NaI (1,2 г, 8,0 ммоль), K_2CO_3 (6,07 г, 44 ммоль), этилбромацетата (3,34 г, 20 ммоль) и ДМФ (70 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь вливают в воду и водный раствор экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический раствор промывают водой (1x), а затем рассолом (1x). Органический раствор сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Флэш-хроматография (от смеси гексанов до 7:3 смесь гексанов/EtOAc) приводит к указанному в заглавии соединению (800 мг).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) d 7.18 (m, 2H), 6.93 (t, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.24 (q, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.27 (t, 3H); МС 319 (M+18).

Препарат У1. 1-(3,5-Дихлорфенил)пропилбромид.

Стадия А. 3-(3,5-Дихлорфенил)акриловая кислота.

Смесь 3,5-дихлорбензальдегида (15,0 г, 85,7 ммоль), малоновой кислоты (12,5 г, 120,2 ммоль) и пиперидина (5 мл) нагревают при $100^\circ C$ в течение 2 ч и при $150^\circ C$ в течение 1 ч. Реакционную смесь вливают в 3н. HCl (200 мл) и фильтрованием удаляют осадок. Продукт очищают перекристаллизацией (100 мл горячего EtOH), получая 3-(3,5-дихлорфенил)акриловую кислоту (11,5 г).

1H ЯМР (250 МГц, $DMSO-d_6$) d 12.6 (bs, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.64-7.51 (m, 2H), 6.72 (d, 1H).

Стадия Б. Гидрирование.

3-(3,5-Дихлорфенил)пропионовая кислота.

К раствору 10% Pd на угле (1,5 г) в ТГФ (200 мл) добавляют 3-(3,5-дихлорфенил)акриловую кислоту (11,5 г). Реакционную смесь гидрируют на шейкере Парра при 344,738кПа (50 пси) в течение 3 ч. Катализатор удаляют фильтрованием через целит (Celite), а органический раствор концентрируют в вакууме, получая 3-(3,5-дихлорфенил)пропионовую кислоту (11,3 г).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) d 7.00-7.35 (m, 3H), 2.89 (t, 2H), 2.66 (t, 2H).

Стадия В. Восстановление.

3-(3,5-Дихлорфенил)пропанол. $LiAlH_4$ (1M в Et_2O , 10 мл, 10 ммоль) медленно добавляют к раствору 3-(3,5-дихлорфенил)пропионовой кислоты (2,19 г, 10 ммоль) в Et_2O (50 мл). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и осторожно добавляют 2н. NaOH (1 мл) и насыщенный водный раствор NH_4Cl (3 мл). Раствор фильтруют

через целит (Celite) и фильтрат сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Продукт очищают флэш-хроматографией (25% EtOAc/смесь гексанов), получая 3-(3,5-дихлорфенил)пропанол (640 мг).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) d 7.17 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 1.84 (m, 2H).

Стадия Г. Бромирование.

Трифенилфосфин (315 мг, 1,20 ммоль) добавляют к раствору 3-(3,5-дихлорфенил)пропанола (200 мг, 0,98 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл). Реакционную смесь охлаждают до $0^\circ C$ и по каплям добавляют бром (207 мг, 1,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при $0^\circ C$ в течение 1 ч и нагревают до комнатной температуры. Реакционную смесь вливают в воду и водный раствор экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический раствор промывают рассолом, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют в вакууме. Продукт очищают флэш-хроматографией (смесь гексанов), получая указанное в заглавии соединение (134 мг).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) d 7.21 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.13 (m, 2H).

Препарат Ф1. Метилловый эфир 4-(2-метансульфониламиноэтокси)бензойной кислоты.

Стадия А. Реакция снятия защиты.

Гидрохлорид метилового эфира 4-(2-аминоэтокси)бензойной кислоты. К раствору метилового эфира 4-[2-(2,2-диметилпропиониламино)этокси]бензойной кислоты (350 мг) в EtOH (6 мл) при $0^\circ C$ добавляют концентрированный раствор HCl (3 мл). Раствор нагревают до комнатной температуры и концентрируют в вакууме, получая гидрохлорид метилового эфира 4-(2-аминоэтокси)бензойной кислоты (266 мг) в виде белого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия Б. Образование сульфонамида.

Метансульфонилхлорид (144 мг, 1,27 ммоль) добавляют к раствору метилового эфира 4-(2-аминоэтокси)бензойной кислоты (266 мг, 1,15 ммоль) и пиридина (255 мг, 2,52 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при $0^\circ C$. Раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 24 ч. Добавляют EtOAc и органический раствор промывают HCl (1н., 2x), а затем рассолом. Органический раствор сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют с образованием указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества (240 мг).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) d 7.99(dd, 2H), 6.90 (dd, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.02 (s, 3H); МС 274 (M+1).

Препарат Х1. Метилловый эфир 7-(4-бутилфениламино)энантовой кислоты.

Следуя методике, описанной в стадии А примера 68, восстановительное аминирование 4-

бутилбенальдегида (1,50 г, 9,26 ммоль) гидрохлоридом метилового эфира 7-аминоэнантовой кислоты (1,51 г, 7,72 ммоль) приводит к указанному в заглавии соединению (955 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.29 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 2.70 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.29 (t, 2H), 1.60 (m, 6H), 1.32 (m, 6H), 0.92 (t, 3H); МС 306 (M+1).

Препарат Ц1. [3-(Метансульфониламинометил)фенокси]уксусная кислота.

Стадия А. Образование сульфонамида.

N-(3-Метоксибензил)метансульфонамид.

Метансульфонилхлорид (4,170 г, 36,4 ммоль) добавляют к раствору 3-метоксибензиламина (5,000 г, 36,4 ммоль) и триэтиламина (3,946 г, 39,0 ммоль) в ТГФ (100 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 18 ч и нерастворимую часть удаляют фильтрованием. Органический раствор концентрируют до желтого масла, которое очищают флэш-хроматографией (от 6:4 смесь гексанов/EtOAc до 1:1 смесь гексанов/EtOAc) с образованием N-(3-метоксибензил)метансульфонамида (7,431 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.26 (m, 1H), 6.92-6.82 (m, 3H), 4.62 (m, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.87 (s, 3H); МС 214 (M-1).

Стадия Б. Деметилирование.

N-(3-Гидроксибензил)метансульфонамид.

Раствор BBr_3 (1,0M в CH_2Cl_2 , 111 мл, 111 ммоль) медленно добавляют к раствору N-(3-метоксибензил)метансульфонамида (12,000 г, 55,7 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 4 ч. Осторожно добавляют метанол (100 мл) и раствор концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (1:1 смесь гексанов/EtOAc) приводит к N-(3-гидроксибензил)метансульфонамиду (11,50 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.20 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 4.83 (bs, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.86 (s, 3H); МС 201 (M+1).

Стадия В. Алкилирование.

Смесь N-(3-гидроксибензил)метансульфонамида (6,000 г, 29,82 ммоль), метилбромацетата (4,562 г, 29,82 ммоль), K_2CO_3 (4,121 г, 29,82 ммоль) и ацетона (250 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 68 ч. Твердые вещества удаляют фильтрованием и раствор концентрируют в вакууме. Очистка флэш-хроматографией (1:1 смесь гексанов/EtOAc) приводит к указанному в заглавии соединению (5,637 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.25 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (m, 1H), 4.63 (m, 3H), 4.28 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.86 (s, 3H); МС 274 (M+1).

Следует понимать, что изобретение не ограничивается конкретными воплощениями, описанными здесь, и можно осуществлять различные изменения и модификации без отступ-

ления от сущности и рамок этой новой концепции, такой как определено в следующих пунктах.

Препарат Ч1. Этиловый эфир [3-(метансульфониламинометил)фенил]уксусной кислоты.

Стадия А. Образование сложного эфира.

Этиловый эфир (3-бромфенил)уксусной кислоты.

К раствору 3-бромфенилуксусной кислоты (10,0 г, 46,5 ммоль) в CH_3CN (150 мл) добавляют K_2CO_3 (7,39 г, 53,5 ммоль), а затем этилийодид (5,6 мл, 70,0 ммоль). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2,5 ч и охлаждают до комнатной температуры. Летучие вещества удаляют в вакууме и добавляют воду. Водный раствор экстрагируют EtOAc (3x) и объединенные органические экстракты промывают рассолом. Органический раствор сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют, получая этиловый эфир (3-бромфенил)уксусной кислоты (9,30 г) в виде масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.43 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.14 (q, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.24 (t, 3H).

Стадия Б. Образование нитрила.

Этиловый эфир (3-цианофенил)уксусной кислоты.

Смесь этилового эфира (3-бромфенил)уксусной кислоты (9,15 г, 37,6 ммоль), цианида меди (5,06 г, 56,5 ммоль) и 1-метил-2-пирролидинона (80 мл) помещают в масляную баню, нагретую до 120°C, которая находится за защитным экраном. Реакционную смесь нагревают до 200°C в течение 1 ч и добавляют дополнительное количество цианида меди (на конце шпателя). После нагревания в течение дополнительных 0,5 ч, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и органический раствор промывают водой и водным раствором гидроксида аммония (2:1 об./об.) до тех пор, пока цвет водного раствора не станет насыщенно-синим. Органический раствор промывают рассолом, сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют. Флэш-хроматография (9:1 смесь гексанов/EtOAc) приводит к этиловому эфиру (3-цианофенил)уксусной кислоты (6,31 г) в виде прозрачного масла, которое затвердевает при стоянии.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.57-7.50 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.24(t, 3H).

Стадия В. Восстановление нитрила.

Гидрохлорид этилового эфира (3-аминометилфенил)уксусной кислоты. Раствор этилового эфира (3-цианофенил)уксусной кислоты (6,3 г, 33, 29 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляют к смеси 10% Pd на угле (1,26 г) в EtOH (50 мл) в атмосфере азота. Добавляют дополнительное количество EtOH (150 мл), а затем раствор HCl в диоксане (4M, 11,4 мл, 45,6 ммоль). Смесь

гидрируют на шейкере Парра при 310,2642 кПа (45 пси) в течение 20 ч и катализатор удаляют фильтрованием через целит (Celite). Раствор концентрируют, получая этиловый эфир (3-аминометилфенил)уксусной кислоты в виде гидрохлорида (7,31 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) d 7.42-7.32 (m, 4H), 4.12 (q, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.68(s, 2H), 1.23(t, 3H).

Стадия Г. Образование сульфонамида.

Этиловый эфир [3-(метансульфониламинометил)фенил]уксусной кислоты.

Метансульфонилхлорид (2,6 мл, 34 ммоль) медленно добавляют к раствору гидрохлорида этилового эфира (3-аминометилфенил)уксусной кислоты (7,31 г, 34 ммоль) и триэтиламина (9,8 мл, 70 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) при 0°C. Смесь перемешивают в течение 1 ч и добавляют 1н. водный раствор HCl. Водный раствор экстрагируют CH_2Cl_2 (3х) и объединенные органические экстракты промывают рассолом. Органический раствор сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Очистка флэш-хроматографией (1:1 смесь гексанов/EtOAc) приводит к указанному в заглавии сульфонамиду (8,56 г) в виде прозрачного и бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.34-7.21 (m, 4H), 4.70 (broad, 1H), 4.29 (d, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.24 (t, 3H).

Дополнительные основные экспериментальные методики

Хроматографию среднего давления проводят на Flash 40 Biotage System (Biotage Inc., Duax Corp., Charlottesville, VA).

Примеры 72-107.

Примеры 72-107 получают способом, аналогичным способу для примера 1 из соответствующих алкилирующих агентов и сульфонамидов для стадии алкилирования А с последующим гидролизом эфира на стадии Б с указанными изменениями температуры и времени реакции стадии А.

Пример 72. 5-(3-[(6-Хлорхинолин-2-илметил)метансульфониламино]пропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Время реакции - 2 ч при комнатной температуре и 24 ч при 75°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 8.01 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52-7.54 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.02 (bs, 1H), 3.19-3.24 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.62 (t, 2H), 1.72 (t, 2H); МС 453 (M+14).

Пример 73. 5-(3-{[2-(3,5-Бистрифторметилфенокси)этил]метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Время реакции - 24 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.69 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 6.84 (d, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 2.91-2.96 (m, 5H), 2.10 (t, 2H); МС 519 (M+1).

Пример 74. 5-(3-{Метансульфонил-[2-(3-метоксифенокси)этил]амино}пропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Время реакции - 30 мин при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.70 (d, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.51-6.54 (m, 1H), 6.39-6.47 (m, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.62 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.91-2.97 (m, 5H), 2.07 (t, 2H); МС 412 (M-1).

Пример 75. 7-{[3-(3-Хлор-5-метоксифенокси)пропил]метансульфониламино}энантиомерная кислота.

Стадия А. Время реакции - 24 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 6.48-6.51 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.33 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.33 (t, 2H), 2.07 (t, 2H), 1.60-1.61 (m, 4H), 1.31-1.33 (m, 4H); МС 420 (M-1).

Пример 76. 5-(3-{[3-(3-Хлор-5-метоксифенокси)пропил]метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Время реакции - 24 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.69 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.47-6.50 (m, 2H), 6.30-6.31 (m, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.83 (s, 2H), 1.98-2.11 (m, 4H); МС 460 (M-1).

Пример 77. 5-(3-{[3-(3,5-Дихлорфенокси)пропил]метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Время реакции - 24 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.69 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.76 (s, 2H), 3.99 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.98-2.12 (m, 4H); МС 466 (M-1).

Пример 78. 5-(3-{[2-(3-Этилфенокси)этил]метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Время реакции - 24 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.70 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.81-6.85 (m, 2H), 6.65-6.68 (m, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 2.91-2.95 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.60 (q, 2H), 2.06-2.12 (m, 2H), 1.91-1.25 (m, 3H); МС 410 (M⁻-1).

Пример 79. 5-(3-{[2-(3-Изопропилфенокси)этил]метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Время реакции - 24 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.70 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.84-6.86 (m, 2H), 6.65-6.71 (m, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.92-2.95 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.82-2.89 (m, 1H), 2.08 (t, 2H), 1.22 (d, 6H); МС 424 (M⁻-1).

Пример 80. 5-(3-{Метансульфонил-[2-(3-трифторметилфенокси)этил]амино}пропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Время реакции - 24 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.68 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.34 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.07 (t, 2H); МС 450 ($\text{M}^+ - 1$).

Пример 81. 2-(3-{[2-(3,5-Дихлорфенокси)этил]метансульфониламино}пропил)тиазол-4-карбоновая кислота.

Стадия А. Время реакции - 5 ч при 100°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.15 (t, 2H); МС 452 ($\text{M}^+ - 1$).

Пример 82. 5-{3-[Метансульфонил-(3-фенилпропил)амино]пропил}тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Время реакции - 5 ч при 100°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.57 (d, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.12-7.18 (m, 3H), 6.86 (d, 1H), 3.16-3.22 (m, 4H), 2.87 (t, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.61 (t, 2H), 1.84-1.97 (m, 4H); МС 380 ($\text{M}^+ - 1$).

Пример 83. 7-{[3-(3,5-Дихлорфенокси)пропил]метансульфониламино}энантовая кислота.

Стадия А. Время реакции - 24 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.61-6.70 (m, 2H), 6.56 (d, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.34 (t, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.86-2.95 (m, 2H), 2.07 (t, 2H); МС 401 ($\text{M}^+ - 1$).

Пример 84. 5-(3-{Метансульфонил-[2-(3-фторфенокси)пропил]амино}пропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Время реакции - 24 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.61-6.70 (m, 2H), 6.56 (d, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.34 (t, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.86-2.95 (m, 2H), 2.07 (t, 2H); МС 400 ($\text{M}^+ - 1$).

Пример 85. 5-(3-{Метансульфонил-[3-(3-метоксифенил)пропил]амино}пропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Время реакции - 2 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.71 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.71-6.78 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.17-3.22 (m, 4H), 2.89 (t, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.61 (t, 2H), 1.88-2.01 (m, 4H); МС 411 (M^+).

Пример 86. 5-[3-(Бензофуран-2-илметилметансульфониламино)пропил]тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Время реакции - 2 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.68 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.22-7.32 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.32 (t, 2H), 2.92

(t, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.01-2.08 (m, 2H); МС 393 (M^+).

Пример 87. 5-(3-{[2-(3-Хлор-5-метоксифенокси)этил]метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Время реакции - 24 ч при комнатной температуре. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.71 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.34 (t, 2H), 2.90-2.95 (m, 3H), 2.07 (t, 2H); МС 448 (M^+).

Пример 88. 5-(3-{[2-(3-Этоксифенокси)этил]метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Время реакции - 24 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.69 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.50-6.53 (m, 1H), 6.39-6.44 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.98 (q, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.86-2.94 (m, 5H), 2.04-2.11 (m, 2H), 1.39 (t, 3H); МС 428 (M^+).

Пример 89. (4-{[2-(3,5-Дихлорфенокси)этил]метансульфониламино}бутоксид)уксусная кислота.

Стадия А. Время реакции - 2 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.96 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.10 (s, 4H), 3.56-3.60 (m, 4H), 3.30 (t, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.63-1.69 (m, 2H); МС 415 (M^+).

Пример 90. (3-{[(4-Бутоксидбензил)метансульфониламино]метил}фенил)уксусная кислота.

Стадия А. Время реакции - 2 ч при комнатной температуре и 3 ч при 70°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.28-7.33 (m, 1H), 7.17-7.25 (m, 5H), 6.85 (d, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.94 (t, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.44-1.53 (m, 2H), 0.97 (t, 3H); МС 423 ($\text{M}^+ + 18$).

Пример 91. 7-[(4-Бутоксидбензил)метансульфониламино]энантовая кислота.

Стадия А. Время реакции - 2 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.23 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.94 (t, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.29 (t, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 6H), 1.24 (m, 4H), 0.96 (t, 3H); МС 403 ($\text{M}^+ + 18$).

Пример 92. 7-[(6-Хлорхинолин-2-илметил)метансульфониламино]энантовая кислота.

Стадия А. Время реакции - 2 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.13 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.25 (t, 2H), 1.52 (m, 4H), 1.22 (m, 4H); МС 417 ($\text{M}^+ + 18$).

Пример 93. {3-[(Бензофуран-2-илметилметансульфониламино)метил]фенил}уксусная кислота.

Стадия А. Время реакции - 2 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.52-7.19 (m, 8H), 4.42 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.91 (s, 3H).

Пример 94. (3-{{(4-Этилбензил)метансульфониламино}метил}фенил)уксусная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир (3-{{(4-Этилбензил)метансульфониламино}метил}фенил)уксусной кислоты. Время реакции: 24 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.29 -7.33 (m, 1H), 7.16-7.25 (m, 7H), 4.30 (d, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.64 (q, 2H), 1.54 (t, 3H); МС 376 ($\text{M}^+ + 1$).

Стадия Б. (3-{{(4-Этилбензил)метансульфониламино}метил}фенил)уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.30-7.34 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 7H), 4.29 (d, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.63 (q, 2H), 1.20-1.24 (m, 3H).

Пример 95. (3-{{Метансульфонил-(4-пропилбензил)амино}метил}фенил)уксусная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир (3-{{метансульфонил-(4-пропилбензил)амино}метил}фенил)уксусной кислоты. Время реакции: 24 ч при комнатной температуре. МС 408 ($\text{M}^+ + 18$).

Стадия Б. (3-{{Метансульфонил-(4-пропилбензил)амино}метил}фенил)уксусная кислота.

МС 374 ($\text{M}^+ - 1$).

Пример 96. (3-{{(4-Бензилбензил)метансульфониламино}метил}фенил)уксусная кислота

Стадия А. Метилловый эфир (3-{{(4-бензилбензил)метансульфониламино}метил}фенил)уксусной кислоты.

Время реакции: 24 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.14-7.29 (m, 13H), 4.28 (d, 4H), 3.95 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.75 (s, 3H); МС 456 ($\text{M}^+ + 18$).

Стадия Б. (3-{{(4-Бензилбензил)метансульфониламино}метил}фенил)уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.12-7.29 (m, 13H), 4.27 (d, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.73 (s, 3H); МС 422 ($\text{M}^+ - 1$).

Пример 97. (3-{{(4-Бутилбензил)(пропан-1-сульфонил)амино}метил}фенил)уксусная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир (3-{{(4-бутилбензил)(пропан-1-сульфонил)амино}метил}фенил)уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.30 (d, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.82-2.86 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 1.78-1.84 (m, 2H), 1.58 (t, 2H).

Стадия Б. (3-{{(4-Бутилбензил)(пропан-1-сульфониламино}метил}фенил)уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.12-7.32 (m, 8H), 4.30 (d, 4H), 3.64 (s, 2H), 2.81-2.90 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.54-1.61 (m, 2H),

1.31-1.40 (m, 2H), 0.87-0.97 (m, 6H); МС 416 ($\text{M}^+ - 1$).

Пример 98. 7-{{Метансульфонил-[3-(5-метилтиофен-2-ил)пропил]амино}энантовая кислота.

Стадия А. Метилловый эфир 7-{{метансульфонил-[3-(5-метилтиофен-2-ил)пропил]амино}энантовой кислоты. Время реакции: 1 ч при 60°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.55 (d, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.12-3.21 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.76-2.80 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (t, 2H), 1.89-1.97 (m, 2H), 1.53-1.65 (m, 4H), 1.31-1.36 (m, 4H); МС 376 ($\text{M}^+ + 1$), 393 ($\text{M}^+ + 18$).

Стадия Б. 7-{{Метансульфонил-[3-(5-метилтиофен-2-ил)пропил]амино}энантовая кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.53-6.57 (m, 2H), 3.12-3.21 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (t, 2H), 1.89-1.97 (m, 2H), 1.54-1.66 (m, 4H), 1.30-1.40 (m, 4H); МС 379 ($\text{M}^+ + 18$).

Пример 99. 5-{{3-{{(3-Фуран-2-илпропил)метансульфониламино}пропил}тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Метилловый эфир 5-{{3-{{(3-фуран-2-илпропил)метансульфониламино}пропил}тиофен-2-карбоновой кислоты. Время реакции: 2 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.62 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.26-6.28 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.18-3.23 (m, 4H), 2.88 (t, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.66 (t, 2H), 1.90-2.03 (m, 4H).

Стадия Б. 5-{{3-{{(3-Фуран-2-илпропил)метансульфониламино}пропил}тиофен-2-карбоновая кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.71 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.26-6.28 (m, 1H), 6.00-6.01 (m, 1H), 3.22 (q, 4H), 2.90 (t, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.67 (t, 2H), 1.88-2.03 (m, 4H); МС 370 ($\text{M}^+ - 1$).

Пример 100. 7-{{Метансульфонил-[3-(3-метоксифенил)пропил]амино}энантовая кислота.

Стадия А. Метилловый эфир 7-{{метансульфонил-[3-(3-метоксифенил)пропил]амино}энантовой кислоты. Время реакции: 2 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.18-7.22 (m, 1H), 6.75-6.78 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.11-3.20 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.61 (t, 2H), 2.29 (t, 2H), 1.88-1.95 (m, 2H), 1.52-1.64 (m, 4H), 1.28-1.32 (m, 4H).

Стадия Б. 7-{{Метансульфонил-[3-(3-метоксифенил)пропил]амино}энантовая кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.18-7.22 (m, 1H), 6.75-6.78 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.11-3.20 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.61 (t, 2H), 2.34 (t, 2H), 1.89-1.95 (m, 2H), 1.53-1.66 (m, 4H), 1.29-1.36 (m, 4H).

Пример 101. [3-{{(4-(1-Гидроксигексилбензил)метансульфониламино}метил)фенил]уксусная кислота.

Стадия А. Этиловый эфир [3-({[4-(1-гидроксигексилбензил)метансульфониламино}метил)фенил]уксусной кислоты.

Время реакции: 2 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.17-7.31 (m, 8H), 5.70 (t, 1H), 4.31 (s, 4H), 4.12-4.17 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.83-1.88 (m, 1H), 1.57-1.75 (m, 1H), 1.20-1.27 (m, 9H), 0.85 (t, 3H); МС 525 ($\text{M}^+ + 18$).

Стадия Б. [3-({[4-(1-Гидроксигексилбензил)метансульфониламино}метил)фенил]уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.13-7.28 (m, 7H), 7.02 (s, 1H), 4.61 (t, 1H), 4.29 (d, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.60-1.77 (m, 2H), 1.18-1.36 (m, 6H), 0.83 (t, 3H); МС 432 ($\text{M}^+ - 1$).

Пример 102. 5-(3-{[2-(3-Хлорфенокси)этил]метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Метилловый эфир 5-(3-{[2-(3-хлорфенокси)этил]метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновой кислоты.

Время реакции: 18 ч при 60°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.60-7.62 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 6.79-6.80 (m, 2H), 6.71-6.73 (m, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.32 (t, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.86-2.94 (m, 2H), 2.01-2.08 (m, 2H).

Стадия Б. 5-(3-{[2-(3-Хлорфенокси)этил]метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.67 (d, 1H), 7.11-7.22 (m, 1H), 6.91-6.93 (m, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.69-6.72 (m, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.31 (t, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.78-2.91 (m, 2H), 2.01-2.05 (m, 2H).

Пример 103. 2-{3-[Метансульфонил-(3-фенилпропил)амино]пропил}тиазол-4-карбоновая кислота.

Стадия А. Этиловый эфир 2-{3-[метансульфонил-(3-фенилпропил)амино]пропил}тиазол-4-карбоновой кислоты.

Время реакции: 5 ч при 100°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 3H), 4.38 (q, 2H), 3.18-3.25 (m, 4H), 3.06 (t, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.61 (t, 2H), 2.05-2.13 (m, 2H), 1.86-1.94 (m, 2H), 1.37 (t, 3H); МС 411 ($\text{M}^+ + 1$).

Стадия Б. 2-{3-[Метансульфонил-(3-фенилпропил)амино]пропил}тиазол-4-карбоновая кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 7.10-7.24 (m, 5H), 3.17-3.28 (m, 4H), 3.04 (t, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.61 (t, 2H), 2.02-2.09 (m, 2H), 1.85-1.92 (m, 2H); МС 381 ($\text{M}^+ - 1$).

Пример 104. 2-(3-{[3-(3-Хлорфенил)пропил]метансульфониламино}пропил)тиазол-4-карбоновая кислота.

Стадия А. Этиловый эфир 2-(3-{[3-(3-хлорфенил)пропил]метансульфониламино}пропил)тиазол-4-карбоновой кислоты.

Время реакции: 5 ч при 100°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 7.16-7.23 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 4.40 (q, 2H), 3.09 (t, 2H), 3.19-3.28 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.62 (t, 2H), 2.08-2.17 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 2H), 1.39 (t, 3H); МС 445 (MH^+).

Стадия Б. 2-(3-{[3-(3-Хлорфенил)пропил]метансульфониламино}пропил)тиазол-4-карбоновая кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.22 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 4H), 3.07 (t, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.63 (t, 2H), 2.05-2.12 (m, 2H), 1.86-1.94 (m, 2H); МС 415 ($\text{M}^+ - 1$).

Пример 105. 2-{3-[(4-Бутилбензил)метансульфониламино]пропил}тиазол-4-карбоновая кислота.

Стадия А. Этиловый эфир 2-{3-[(4-бутилбензил)метансульфониламино]пропил}тиазол-4-карбоновой кислоты.

Время реакции: 5 ч при 100°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 4.38 (q, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.23 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.56 (t, 2H), 1.96-2.03 (m, 2H), 1.50-1.58 (m, 2H), 1.37 (t, 3H), 1.26-1.33 (m, 2H), 0.89 (t, 3H); МС 439 ($\text{M} + 1$).

Стадия Б. 2-{3-[(4-Бутилбензил)метансульфониламино]пропил}тиазол-4-карбоновая кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.22-3.28 (m, 2H), 2.88-2.91 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.57 (t, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.27-1.32 (m, 2H), 0.90 (t, 3H); МС 409 ($\text{M} - 1$).

Пример 106. (5-{[(4-Изобутилбензил)метансульфониламино]метил}тиофен-2-ил)уксусная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир (5-{[(4-изобутилбензил)метансульфониламино]метил}тиофен-2-ил)уксусной кислоты.

Время реакции: 24 ч при комнатной температуре.

Стадия Б. (5-{[(4-Изобутилбензил)метансульфониламино]метил}тиофен-2-ил)уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.80-7.32 (m, 6H), 4.40 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 0.85 (d, 6H); МС 394 ($\text{M} - 1$).

Пример 107. 2-{3-[(4-Бутилбензил)метансульфониламино]пропил}тиазол-4-карбоновая кислота.

Стадия А. Этиловый эфир 2-{3-[(4-бутилбензил)метансульфониламино]пропил}тиазол-4-карбоновой кислоты.

Время реакции: 5 ч при 100°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 4.38 (q, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.23 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.56 (t, 2H), 1.96-2.03 (m, 2H), 1.50-1.58 (m, 2H), 1.37 (t, 3H), 1.26-1.33 (m, 2H), 0.89 (t, 3H); МС 439 ($\text{M}^+ + 1$).

Стадия Б. 2- $\{3-\{[4\text{-Бутилбензил}]\text{метансульфониламино}\}$ пропил $\}$ тиазол-4-карбоновая кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.22-3.28 (m, 2H), 2.88-2.91 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.57 (t, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.27-1.32 (m, 2H), 0.90 (t, 3H); МС 409 (M^+-1).

Пример 108. 7- $\{2-(3,5\text{-Дихлорфенокси})\text{этил}\}$ метансульфониламино $\}$ энантовая кислота.

Стадия А. 2- $\{2-(3,5\text{-Дихлорфенокси})\text{этил}\}$ изоиндол-1,3-дион. Раствор 1-(2-бромэтокси)-3,5-дихлорбензола (2,41 г, 8,93 ммоль) и фталимида калия (2,00 г, 10,64 ммоль) в ДМФ (7,6 мл) нагревают при 85°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют хлороформ. Органический раствор промывают 0,2н. водным раствором NaOH, а затем водой. Органический раствор сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Остаток суспендируют в Et_2O и твердое вещество собирают фильтрованием, получая указанное в заглавии соединение (2,21 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.82 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.05 (t, 2H); МС 336 (M^+).

Стадия Б. 2-(3,5-Дихлорфенокси)этиламин.

Раствор 2- $\{2-(3,5\text{-дихлорфенокси})\text{этил}\}$ изоиндол-1,3-диона (1,29 г, 3,84 ммоль) и гидрата гидразина (202 мг, 4,05 ммоль) в MeOH (16 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют Et_2O . Суспензию взбалтывают с 40% водным раствором гидроксида калия. Водный раствор экстрагируют Et_2O (3х) и объединенные органические слои сушат (K_2CO_3), фильтруют и концентрируют, получая указанное в заглавии соединение (870 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.95 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.07 (t, 2H), 1.70 (bs, 2H).

Стадия В. N- $\{2-(3,5\text{-Дихлорфенокси})\text{этил}\}$ метансульфонамид. Указанное в заглавии соединение получают из 2-(3,5-дихлорфенокси)этиламина, Et_3N и метансульфонилхлорида по методике, описанной в стадии 2 препарата А1. Перекристаллизация из EtOH приводит к указанному в заглавии соединению.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.93 (m, 1H), 6.74 (m, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.47 (q, 2H), 2.96 (s, 3H).

Стадия Г. Этиловый эфир 7- $\{2-(3,5\text{-дихлорфенокси})\text{этил}\}$ метансульфониламино $\}$ энантовой кислоты.

Раствор NaH (60% в масле, 338 мг, 8,45 ммоль) в ДМФ (23 мл) охлаждают до 0°C, а затем добавляют N- $\{2-(3,5\text{-дихлорфенокси})\text{этил}\}$ метансульфонамид (2,0 г, 7,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 ч, охлаждают до 0°C, а затем добавляют этил 7-бромгептаноат (2,0 г, 8,45 ммоль). Реакционную смесь нагревают при

65°C в течение 3 ч и охлаждают до комнатной температуры. Добавляют EtOAc и органический раствор последовательно промывают 1н. HCl, водой и рассолом. Органический раствор сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют. Очистка флэш-хроматографией (4:1 смесь гексанов: EtOAc) приводит к указанному в заглавии соединению (2,84 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.95 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 4.06 (m, 5H), 3.56 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.26 (t, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.32 (m, 4H), 1.22 (t, 3H).

Стадия Д. 7- $\{2-(3,5\text{-Дихлорфенокси})\text{этил}\}$ метансульфониламино $\}$ энантовая кислота. Указанное в заглавии соединение получают из этилового эфира 7- $\{2-(3,5\text{-дихлорфенокси})\text{этил}\}$ метансульфониламино $\}$ энантовой кислоты по методике, описанной в стадии Б примера 1 с 2н. NaOH. Очистка флэш-хроматографией (1% MeOH в CH_2Cl_2) приводит к указанной в заглавии кислоте.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.95 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.23 (t, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.33 (t, 2H), 1.61 (m, 4H), 1.33 (m, 4H); МС 411 ($\text{M}-1$).

Примеры 109-134.

Примеры 109-134 получают способом, аналогичным способу для примера 1 из соответствующих алкилирующих агентов и сульфонамидов для стадии алкилирования А с последующим гидролизом эфира на стадии Б с указанными изменениями температуры и времени реакции стадии А.

Пример 109. [5- $\{3-(3\text{-Хлорфенил})\text{пропил}\}$ метансульфониламино $\}$ метилтиофен-2-ил]уксусная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир [5- $\{3-(3\text{-хлорфенил})\text{пропил}\}$ метансульфониламино $\}$ метилтиофен-2-ил]уксусной кислоты.

Время реакции: 24 ч при комнатной температуре.

Стадия Б. [5- $\{3-(3\text{-Хлорфенил})\text{пропил}\}$ метансульфониламино $\}$ метилтиофен-2-ил]уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.06-7.36 (m, 4H), 6.86 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.90 (s, 3H), 3.00 (t, 2H, $J=7.0$), 2.40 (t, 2H, $J=7.0$), 1.70 (m, 2H); МС 399 ($\text{M}-1$).

Пример 110. [5- $\{2-(3,5\text{-Дихлорфенокси})\text{этил}\}$ метансульфониламино $\}$ метилтиофен-2-ил]уксусная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир [5- $\{2-(3,5\text{-дихлорфенокси})\text{этил}\}$ метансульфониламино $\}$ метилтиофен-2-ил]уксусной кислоты.

Время реакции: 24 ч при комнатной температуре.

Стадия Б. [5- $\{2-(3,5\text{-Дихлорфенокси})\text{этил}\}$ метансульфониламино $\}$ метилтиофен-2-ил]уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.60-7.60 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.90 (s, 3H); МС 436 ($\text{M}-1$), 438($\text{M}+1$).

Пример 111. (5-{{(4-Бутилбензил)метансульфониламино}метил}тиофен-2-ил)уксусная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир (5-{{(4-бутилбензил)метансульфониламино}метил}тиофен-2-ил)уксусной кислоты.

Время реакции: 24 ч при комнатной температуре.

Стадия Б. (5-{{(4-Бутилбензил)метансульфониламино}метил}тиофен-2-ил)уксусная кислота.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.00-7.30 (m, 4H), 6.80 (d, 1H, J=4.0), 6.70 (d, 1H, J=4.0), 4.40 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 0.90 (t, 3H, J=7.0); МС 394 (M-1).

Пример 112. 5-(3-{{2-(3,5-Дихлорфенокси)этил}метансульфониламино}пропил)фуран-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Метилловый эфир 5-(3-{{2-(3,5-дихлорфенокси)этил}метансульфониламино}пропил)фуран-2-карбоновой кислоты.

Время реакции: 72 ч при комнатной температуре.

МС 450 (M+1).

Стадия Б. 5-(3-{{2-(3,5-Дихлорфенокси)этил}метансульфониламино}пропил)фуран-2-карбоновая кислота.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.80-7.70 (m, 5H), 6.19 (d, 1H, J=3.8), 4.20 (t, 2H, J=7.0), 3.80 (m, 2H), 3.25-3.40 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 2H); МС 435 (M-1), 436 (M+1).

Пример 113. Транс-5-(3-{{3-(3,5-дихлорфенил)аллил}метансульфониламино}пропил)фуран-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Метилловый эфир транс-5-(3-{{3-(3,5-дихлорфенил)аллил}метансульфониламино}пропил)фуран-2-карбоновой кислоты.

Время реакции: 72 ч при комнатной температуре.

МС 446 (M+1).

Стадия Б. 5-(3-{{3-(3,5-Дихлорфенил)аллил}метансульфониламино}пропил)фуран-2-карбоновая кислота.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.00-7.50 (m, 4H), 6.00-6.60 (m, 3H), 4.00 (d, 2H, J=5.0), 3.20 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 2H), 1.70-2.00 (m, 2H); МС 430 (M-1), 432 (M+1).

Пример 114. 3-(2-{{2-(3,5-Дихлорфенокси)этил}метансульфониламино}этил)бензойная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир 3-(2-{{2-(3,5-дихлорфенокси)этил}метансульфониламино}этил)бензойной кислоты.

Время реакции: 2 ч при комнатной температуре.

МС 446 (M+1).

Стадия Б. 3-(2-{{2-(3,5-Дихлорфенокси)этил}метансульфониламино}этил)бензойная кислота.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.80-7.90 (m, 7H), 4.20 (t, 2H, J=6.7), 3.20-3.30 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.30 (t, 2H, J=6.8); МС 431 (M-1).

Пример 115. [3-(3-{{3-(3-Хлорфенил)пропил}метансульфониламино}пропил)фенил]уксусная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир [3-(3-{{3-(3-хлорфенил)пропил}метансульфониламино}пропил)фенил]уксусной кислоты.

Время реакции: 2 ч при комнатной температуре. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.03-7.29 (m, 8H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.15-3.20 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.58-2.64 (m, 4H), 1.84-1.94 (m, 4H).

Стадия Б. [3-(3-{{3-(3-Хлорфенил)пропил}метансульфониламино}пропил)фенил]уксусная кислота.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.02-7.29 (m, 8H), 3.61 (s, 2H), 3.14-3.19 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.57-2.80 (m, 4H), 1.82-1.93 (m, 4H).

Пример 116. 5-{{3-{{3-Бензо[1,3]диоксол-5-илпропил}метансульфониламино}пропил}тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Метилловый эфир 5-{{3-{{3-бензо[1,3]диоксол-5-илпропил}метансульфониламино}пропил}тиофен-2-карбоновой кислоты.

Время реакции: 2 ч при комнатной температуре.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.61 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.58-6.72 (m, 3H), 5.91 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.14-3.21 (m, 4H), 2.87 (t, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.55 (t, 2H), 1.82-1.99 (m, 4H).

Стадия Б. 5-{{3-{{3-Бензо[1,3]диоксол-5-илпропил}метансульфониламино}пропил}тиофен-2-карбоновая кислота.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.70 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.59-6.73 (m, 3H), 5.91 (s, 2H), 3.15-3.22 (m, 4H), 2.89 (t, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.55 (t, 2H), 1.83-2.01 (m, 4H); МС 424 (M-1).

Пример 117. (3-{{(4-Изобутилбензил)метансульфониламино}метил}фенил)уксусная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир (3-{{(4-изобутилбензил)метансульфониламино}метил}фенил)уксусной кислоты.

Время реакции: 2 ч при комнатной температуре.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.20-7.32 (m, 6H), 7.11 (d, 2H), 4.30 (d, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 1.81-1.88 (m, 1H), 0.88 (d, 6H); МС 404 (M+1), 426 (M+23).

Стадия Б. (3-{{(4-Изобутилбензил)метансульфониламино}метил}фенил)уксусная кислота.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.18-7.31 (m, 6H), 7.10 (d, 2H), 4.29 (d, 4H), 3.63 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.45 (d, 2H), 1.80-1.87 (m, 1H), 0.88 (d, 6H).

Пример 118. 7-[[4-Изопропилбензил]метансульфониламино]энантовая кислота.

Стадия А. Этиловый эфир 7-[(4-изопропилбензил)метансульфониламино]энантовой кислоты.

Время реакции: 24 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.20-7.30 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.85-2.95 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.25 (t, 2H), 1.48-1.62 (m, 4H), 1.18-1.32 (m, 13H); МС 384 (M+1).

Стадия Б. 7-[(4-Изопропилбензил)метансульфониламино]энантовая кислота.

МС 356 (M+1).

Пример 119. 7-{{2-(3,5-Дифторфенокси)этил}метансульфониламино}энантовая кислота.

Стадия А. Метилловый эфир 7-{{2-(3,5-дифторфенокси)этил}метансульфониламино}энантовой кислоты.

Время реакции: 24 ч при 50°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.39-6.45 (m, 3H), 4.08 (t, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.23-3.27 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.30 (t, 2H), 1.57-1.65 (m, 5H), 1.33-1.35 (m, 4H); МС 394 (M+1).

Стадия Б. 7-{{2-(3,5-Дифторфенокси)этил}метансульфониламино}энантовая кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.39-6.45 (m, 3H), 4.08 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.35 (t, 2H), 1.64 (m, 5H), 1.24-1.37 (m, 4H); МС 380 (M-1).

Пример 120. 7-{{2-(3,5-Диметилфенокси)этил}метансульфониламино}энантовая кислота.

Стадия А. Метилловый эфир 7-{{2-(3,5-диметилфенокси)этил}метансульфониламино}энантовой кислоты.

Время реакции: 24 ч при 50°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.61 (s, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.06-4.14 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.61 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.27-2.33 (m, 8H), 1.55-1.63 (m, 4H), 1.25 (bs, 4H); МС 385 (M+1).

Стадия Б. 7-{{2-(3,5-Диметилфенокси)этил}метансульфониламино}энантовая кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.61 (s, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.06-4.07 (m, 2H), 3.59-3.61 (m, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.34 (t, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.63-1.65 (m, 4H), 1.36 (bs, 4H); МС 370 (M-1).

Пример 121. (2-{{3-[(4-Бутилбензил)метансульфониламино]пропил}фенил)уксусная кислота

Стадия А. Метилловый эфир (2-{{3-[(4-бутилбензил)метансульфониламино]пропил}фенил)уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.11-7.23 (m, 7H), 6.99-7.01 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.49-2.59 (m, 4H), 1.72-1.80 (m, 2H), 1.54-1.59 (m, 2H), 1.27-1.36 (m, 2H), 0.89 (t, 3H); МС 432 (M+1).

Стадия Б. (2-{{3-[(4-Бутилбензил)метансульфониламино]пропил}фенил)уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.13-7.27 (m, 7H), 7.02 (d, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.50-2.61 (m, 4H), 1.73-1.81 (m,

2H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.29-1.38 (m, 2H), 0.92 (t, 3H); МС 416 (M-1).

Пример 122. 5-(3-{{2-Бензо[1,3]диоксол-5-илокси)этил}метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Метилловый эфир 5-(3-{{2-бензо[1,3]диоксол-5-илокси)этил}метансульфонил-амино}пропил)тиофен-2-карбоновой кислоты.

Время реакции: 24 ч при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.61 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.67-6.70 (m, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.24-6.27 (m, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 3.33 (t, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.88-2.92 (m, 2H), 2.01-2.08 (m, 2H); МС 442 (M+1).

Стадия Б. 5-(3-{{2-Бензо[1,3]диоксол-5-илокси)этил}метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.69 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.24-6.27 (m, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.34 (t, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.90-2.94 (m, 2H), 2.02-2.10 (m, 2H);

МС 426 (M-1).

Пример 123. [3-({2-(3-Хлорфенокси)этил}метансульфониламино)метил]фенил]уксусная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир [3-({2-(3-хлорфенокси)этил}метансульфониламино)метил]фенил]уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.15-7.33 (m, 5H), 6.93-6.95 (m, 1H), 6.80-6.81 (m, 1H), 6.69-6.71 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.96-4.02 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.54-3.67 (m, 4H), 2.94 (s, 3H).

Стадия Б. [3-({2-(3-Хлорфенокси)этил}метансульфониламино)метил]фенил]уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.13-7.33 (m, 5H), 6.91 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.66-6.69 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.56 (t, 2H), 2.92 (s, 3H).

Пример 124. [3-(2-{{3-(3-Хлорфенил)пропил}метансульфониламино}этил)фенил]уксусная кислота.

Стадия А. Алкилирование.

Трет-бутиловый эфир [3-(2-{{3-(3-хлорфенил)пропил}метансульфониламино}этил)фенил]уксусной кислоты.

Стадию А проводят с соответствующими исходными веществами способом, аналогичным стадии А для примера 1, при времени реакции 24 ч и комнатной температуре; МС 466 (M+).

Стадия Б. Гидролиз сложного эфира.

[3-(2-{{3-(3-Хлорфенил)пропил}метансульфониламино}этил)фенил]уксусная кислота.

Раствор трет-бутилового эфира [3-(2-{{3-(3-хлорфенил)пропил}метансульфониламино}этил)фенил]уксусной кислоты (170 мг, 0,36 ммоль) в HCl /диоксане (5 мл) перемешивают в течение 48 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют и остаток пере-

носят в разбавленный водный раствор NaOH (10 мл, pH=9,3). Водный раствор промывают EtOAc (10 мл) и слои разделяют. Водный слой после экстракции EtOAc (10 мл) подкисляют разбавленным водным раствором HCl до pH 2,5. После экстракции кислотного водного слоя EtOAc (10 мл), органический раствор сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют, получая указанное в заглавии соединение в виде масла (20 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.90-7.50 (m, 8H), 3.00-3.30 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.45-2.85 (m, 4H), 1.80 (m, 2H); МС 408 (M-1).

Пример 125. Пример 125 получают способом, аналогичным способу для примера 124 из соответствующих алкилирующих агентов и сульфонамидов для стадии алкилирования А с последующим гидролизом эфира на стадии В с указанными изменениями температуры и времени реакции стадии А.

[3-(2-{{2-(3,5-Дихлорфенокси)этил}метансульфониламино}этил)фенил]уксусная кислота.

Стадия А. Трет-бутиловый эфир [3-(2-{{2-(3,5-дихлорфенокси)этил}метансульфониламино}этил)фенил]уксусной кислоты.

Время реакции: 4 ч при комнатной температуре.

Стадия В. [3-(2-{{2-(3,5-Дихлорфенокси)этил}метансульфониламино}этил)фенил]уксусная кислота.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.70-7.50 (m, 7H), 4.20 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.35-2.65 (m, 2H); МС 445 (M-1).

Пример 126. (3-{{(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-5-илметил)метансульфониламино}метил}фенил)уксусная кислота.

Стадия А. Восстановительное аминирование.

Этиловый эфир (3-{{(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-илметил)амино}метил}фенил)уксусной кислоты.

К раствору 1,4-бензодиоксан-6-карбоксихальдегида (100 мг, 0,609 ммоль) и гидрохлорида этилового эфира (3-аминометилфенил)уксусной кислоты (148 мг, 0,645 ммоль) в MeOH (2,5 мл) добавляют триэтиламин (65 мг, 0,646 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч, охлаждают до 0°C и добавляют NaBH₄ (37 мг, 0,975 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин добавляют смесь насыщенного водного раствора NaHCO₃ и H₂O (1:1). Продукт экстрагируют CH₂Cl₂ и органический раствор промывают водой, а затем рассолом. Органический раствор сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют с образованием указанного в заглавии соединения (202 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.14-7.27 (m, 4H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.22 (s, 4H), 4.12 (q, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.57 (s, 2H); МС 343 (M+1).

Стадия В. Образование сульфонида.

Этиловый эфир (3-{{(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-илметил)метансульфониламино}метил}фенил)уксусной кислоты.

К раствору этилового эфира (3-{{(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-илметил)амино}метил}фенил)уксусной кислоты (200 мг, 0,585 ммоль) и триэтиламина (71 мг, 0,702 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляют метансульфонилхлорид (0,05 мл, 0,643 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч и разбавляют CH₂Cl₂. Органический раствор промывают водой, а затем рассолом, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Продукт очищают флэш-хроматографией (от 20% EtOAc в смеси гексанов до 40% EtOAc в смеси гексанов), получая указанное в заглавии соединение (210 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.20-7.31 (m, 4H), 6.75-6.82 (m, 3H), 4.30 (s, 2H), 4.24 (s, 4H), 4.20 (s, 2H), 4.13 (q, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.24 (t, 3H); МС 420 (M+), 437 (M+17).

Стадия В. Гидролиз сложного эфира.

(3-{{(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-5-илметил)метансульфониламино}метил}фенил)уксусная кислота.

К раствору этилового эфира (3-{{(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-илметил)метансульфониламино}метил}фенил)уксусной кислоты (210 мг, 0,5 ммоль) в MeOH (3 мл) при 0°C добавляют водный раствор NaOH (2н., 0,5 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов и разбавляют 1н. HCl. Продукт экстрагируют CH₂Cl₂ и органический раствор промывают водой, а затем рассолом. Органический раствор сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют, получая указанное в заглавии соединение (165 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.19-7.32 (m, 4H), 6.73-6.81 (m, 3H), 4.29 (s, 2H), 4.22 (s, 4H), 4.18 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.75 (s, 3H).

Примеры 127-147.

Примеры 127-147 получают способом, аналогичным способу для примера 126, из соответствующих альдегида и амина на стадии А с последующим образованием требуемого сульфонида на стадии В и гидролизом эфира на стадии В.

Пример 127. (3-{{(5-Этилтиофен-2-илметил)метансульфониламино}метил}фенил)уксусная кислота.

Стадия А. Этиловый эфир (3-{{(5-этилтиофен-2-илметил)амино}метил}фенил)уксусной кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.15-7.29 (m, 4H), 6.70 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.11-4.15 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.76-2.82 (m, 2H), 1.84 (bs, 1H), 1.20-1.29 (m, 6H); МС 318 (M⁺+1).

Стадия В. Этиловый эфир (3-{{(5-этилтиофен-2-илметил)метансульфониламино}метил}фенил)уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.23-7.35 (m, 4H), 6.77 (d, 1H), 6.63-6.64 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.15 (q, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.82 (q, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.23-1.31 (m, 6H); МС 413 ($\text{M}^+ + 18$).

Стадия В: (3-{{(5-Этилтиофен-2-илметил)-метансульфониламино}метил}фенил)уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.23-7.33 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.80 (q, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.25-1.30 (m, 3H); МС 366 ($\text{M}^+ - 1$).

Пример 128. (3-{{[Метансульфонил-(5-фенилфуран-2-илметил)амино]метил}фенил}уксусная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир (3-{{(5-фенилфуран-2-илметил)амино}метил}фенил)уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.62 (d, 2H), 7.34 (t, 2H), 7.14-7.29 (m, 5H), 6.55 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 3.81 (d, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 1.73 (bs, 1H).

Стадия Б. Метилловый эфир (3-{{[метансульфонил-(5-фенилфуран-2-илметил)амино]метил}фенил}уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.62 (d, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.23-7.38 (m, 5H), 6.60-6.61 (m, 1H), 6.34 (d, 1H), 4.37 (d, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.89 (s, 3H); МС 436 ($\text{M}^+ + 23$).

Стадия В. (3-{{[Метансульфонил-(5-фенилфуран-2-илметил)амино]метил}фенил}уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.60 (d, 2H), 7.37 (t, 2H), 7.22-7.33 (m, 5H), 6.57 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.87 (s, 3H); 398 МС ($\text{M}^+ - 1$).

Пример 129. (3-{{(3-Гидрокси-4-пропоксибензил)метансульфониламино}метил}фенил)уксусная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир {3-[(3-гидрокси-4-пропоксибензиламино)метил]фенил}уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.24-7.30 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 1.82 (q, 2H), 1.03 (t, 3H); МС 365 ($\text{M}^+ + 22$).

Стадия Б. Метилловый эфир (3-{{[метансульфонил-(3-метансульфонилокси-4-пропоксибензил)амино]метил}фенил}уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.31-7.17 (m, 6H), 6.93 (d, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.03 (t, 3H).

Стадия В. (3-{{(3-Гидрокси-4-пропоксибензил)метансульфониламино}метил}фенил)уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.34-7.20 (m, 4H), 6.84-6.78 (m, 3H), 4.31 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.04 (t, 3H).

Пример 130. [3-{{(2-(4-Хлорфенилсульфанил)этил)метансульфониламино}метил}фенил]уксусная кислота.

МС 414 (M^+).

Пример 131. (3-{{[Метансульфонил-(4-фенетилсульфанилбензил)амино]метил}фенил}уксусная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир (3-{{[4-фенетилсульфанилбензил)амино]метил}фенил}уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.16-7.33 (m, 13H), 3.78 (d, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.12-3.16 (m, 2H), 2.89-2.93 (m, 2H); МС 406 ($\text{M}^+ + 1$).

Стадия Б. Метилловый эфир (3-{{[метансульфонил-(4-фенетилсульфанилбензил)амино]метил}фенил}уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.18-7.31 (m, 13H), 4.30 (d, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.13-3.19 (m, 2H), 2.84-2.94 (m, 2H), 2.78 (s, 3H); МС 505 ($\text{M}^+ + 22$).

Стадия В. (3-{{[Метансульфонил-(4-фенетилсульфанилбензил)амино]метил}фенил}уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.13-7.29 (m, 13H), 4.27 (d, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.12-3.16 (m, 2H), 2.88-2.92 (m, 2H), 2.76 (s, 3H); МС 468 ($\text{M}^+ - 1$).

Пример 132. [3-{{(3-(3,5-Дихлорфенокси)бензил)метансульфониламино}метил}фенил]уксусная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир [3-{{(3-(3,5-дихлорфенокси)бензил)амино}метил}фенил]уксусной кислоты. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.21-7.33 (m, 4H), 7.15 (d, 2H), 7.03-7.04 (m, 2H), 6.88-6.90 (m, 1H), 6.84 (s, 2H), 3.78 (d, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 1.82 (bs, 1H).

Стадия Б. Метилловый эфир {3-{{(3-(3,5-дихлорфенокси)бензил)метансульфониламино}метил}фенил}уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.81-7.17 (m, 11H), 4.31 (d, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.80 (s, 3H).

Стадия В. [3-{{(3-(3,5-Дихлорфенокси)бензил)метансульфониламино}метил}фенил]уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.07-7.35 (m, 8H), 6.92-6.93 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.32 (d, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.81 (s, 3H).

Пример 133. (3-{{[Метансульфонил-(4-пиримидин-2-илбензил)амино]метил}фенил}уксусная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир (3-{{(4-пиримидин-2-илбензил)амино}метил}фенил)уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.77 (d, 2H), 8.37 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.23-7.29 (m, 3H), 7.14-7.16 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.60 (s, 2H); МС 348 ($\text{M}^+ + 1$).

Стадия Б. Метилловый эфир (3-{{[метансульфонил-(4-пиримидин-2-илбензил)амино]метил}фенил}уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.83 (s, 2H), 8.43 (s, 2H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.23-7.33 (m, 5H),

4.37-4.41 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.61-3.68 (m, 2H), 2.82 (s, 3H); МС 426 (M+1).

Стадия В. (3-{{[Метансульфонил-(4-пиримидин-2-илбензил)амино]метил}фенил}уксусная кислота.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 8.82 (d, 2H), 8.15 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.24-7.27 (m, 3H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.90 (s, 3H).

Пример 134. (3-{{[Метансульфонил-(4-тиазол-2-илбензил)амино]метил}фенил}уксусная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир (3-{{[4-тиазол-2-илбензил)амино]метил}фенил}уксусной кислоты.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 7.82-7.91 (m, 3H), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 4H), 7.14-7.16 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (s, 2H); МС (M+1).

Стадия Б. Метилловый эфир (3-{{[метансульфонил-(4-тиазол-2-илбензил)амино]метил}фенил}уксусной кислоты.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 7.92 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.17-7.37 (m, 7H), 4.33 (d, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.80 (s, 3H); МС 431 (M+1).

Стадия В. (3-{{[Метансульфонил-(4-тиазол-2-илбензил)амино]метил}фенил}уксусная кислота.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 6.98-7.85 (m, 10H), 4.30-4.40 (d, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.82 (s, 3H); МС 415 (M-1).

Пример 135. (3-{{[4-Бензил-3-гидроксибензил)метансульфониламино]метил}фенил}уксусная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир (3-{{[4-бензил-3-гидроксибензил)амино]метил}фенил}уксусной кислоты.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 7.24-7.43 (m, 11H), 7.16 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.61 (s, 2H); МС 376 (M+1).

Стадия Б. Метилловый эфир (3-{{[4-бензил-3-гидроксибензил)метансульфониламино]метил}фенил}уксусной кислоты.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 7.20-7.43 (m, 12H), 6.94 (d, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.75 (s, 3H); МС 475 (M+22).

Стадия В. (3-{{[4-Бензил-3-гидроксибензил)метансульфониламино]метил}фенил}уксусная кислота.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 7.20-7.43 (m, 12H), 6.93 (d, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.74 (s, 3H); МС 438 (M-1).

Пример 136. (3-{{[Метансульфонил-(4-пиразин-2-илбензил)амино]метил}фенил}уксусная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир (3-{{[4-пиразин-2-илбензил)амино]метил}фенил}уксусной кислоты.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 9.00 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.96-7.98 (m, 2H), 7.46-7.48 (m, 2H),

7.11-7.30 (m, 4H), 3.77-3.88 (m, 4H), 3.58-3.69 (m, 5H); МС 348 (M+1).

Стадия Б. Метилловый эфир (3-{{[метансульфонил-(4-пиразин-2-илбензил)амино]метил}фенил}уксусной кислоты.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 9.03 (s, 1H), 8.63-8.64 (m, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.21-7.34 (m, 4H), 4.41 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.83 (s, 3H); МС 426 (M+1).

Стадия В. (3-{{[Метансульфонил-(4-пиразин-2-илбензил)амино]метил}фенил}уксусная кислота.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 8.96 (s, 1H), 8.61-8.62 (m, 1H), 8.56-8.57 (m, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.16-7.30 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.91 (s, 3H); МС 410 (M-1).

Пример 137. (3-{{[Метансульфонил-(4-феноксibenзил)амино]метил}фенил}уксусная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир (3-{{[4-феноксibenзил)амино]метил}фенил}уксусной кислоты.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 7.20-7.34 (m, 7H), 7.17-7.19 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 2H), 6.96-7.00 (m, 4H), 3.79 (d, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (s, 2H); МС 362 (M+1).

Стадия Б. Метилловый эфир (3-{{[метансульфонил-(4-феноксibenзил)амино]метил}фенил}уксусной кислоты.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 7.20-7.37 (m, 9H), 7.12 (t, 1H), 6.95-7.01 (m, 3H), 4.32 (d, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.79 (s, 3H); МС 457 (M+18).

Стадия В. (3-{{[Метансульфонил-(4-феноксibenзил)амино]метил}фенил}уксусная кислота.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 7.22-7.36 (m, 9H), 7.12 (t, 1H), 6.94-7.01 (m, 3H), 4.32 (d, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.79 (s, 3H); МС 424 (M-1).

Пример 138. [3-{{[Метансульфонил-[4-(4-метил-[1,2,3]триазол-1-ил)бензил]амино]метил}фенил}уксусная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир [3-{{[4-(4-метил-[1,2,3]триазол-1-ил)бензил]амино]метил}фенил}уксусной кислоты.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 7.55 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.16-7.30 (m, 4H), 3.84 (t, 2H), 3.77 (s, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.31 (bs, 1H), 2.14 (t, 2H); МС 353 (MН+).

Стадия Б. Метилловый эфир [3-{{[метансульфонил-[4-(4-метил-[1,2,3]триазол-1-ил)бензил]амино]метил}фенил}уксусной кислоты.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 7.61 (d, 2H), 7.20-7.33 (m, 6H), 4.30 (s, 4H), 3.86 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.61 (t, 2H), 2.17 (t, 2H).

Стадия В. [3-{{[Метансульфонил-[4-(4-метил[1,2,3]триазол-1-ил)бензил]амино]метил}фенил}уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.43 (d, 2H), 7.14-7.31 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 4.28 (d, 4H), 3.82 (t, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 2.13 (t, 2H).

Пример 139. [3-({Метансульфонил-[4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензил]амино}метил)фенил]уксусная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир [3-({[4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензил]амино}метил)фенил]уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.63-7.68 (m, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.17-7.36 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.34 (s, 3H); МС 351 (M+).

Стадия Б. Метилловый эфир [3-({метансульфонил-[4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензил]амино}метил)фенил]уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.57 (s, 1H), 7.41-7.48 (m, 4H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

Стадия В: [3-({Метансульфонил-[4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензил]амино}метил)фенил]уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H), 7.13-7.39 (m, 8H), 4.40 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

Пример 140. 5-{3-[(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-6-илметил)метансульфониламино]пропил}тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Метилловый эфир 5-{3-[(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-илметил)амино]пропил}тиофен-2-карбоновой кислоты.

На стадии А триэтиламин заменяют N,N-диизопропилэтиламино. МС 348 (M+1).

Стадия Б. Метилловый эфир 5-{3-[(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-илметил)метансульфониламино]пропил}тиофен-2-карбоновой кислоты.

МС 443 (M+18).

Стадия В. 5-{3-[(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-6-илметил)метансульфониламино]пропил}тиофен-2-карбоновая кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H, J=3.8), 6.50-6.80 (m, 4H), 4.40 (s, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 1.70 (m, 2H); МС 400 (M+1), 398 (M-1).

Пример 141. (3-{{[4-Этоксibenзил]метансульфониламино}метил}фенил)уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.16-7.31 (m, 6H), 6.83 (d, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.99 (q, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.38 (t, 3H); 376 (M-1).

Пример 142. (3-{{[4-Диметиламинобензил]метансульфониламино}метил}фенил)уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.14-7.37 (m, 6H), 6.66 (d, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.69 (s, 3H); 375 (M-1).

Пример 143. (3-{{[4-Циклогексилбензил]метансульфониламино}метил}фенил)уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.32-7.16 (m, 8H), 4.31 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 1.83 (m, 5H), 1.38 (m, 5H).

Пример 144. 5-{3-[(4-Диметиламинобензил)метансульфониламино]пропил}тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Метилловый эфир 5-[3-(4-диметиламинобензиламино)пропил]тиофен-2-карбоновой кислоты.

Указанное в заглавии стадии А соединение получают, следуя методике, описанной в стадии А примера 141 за исключением того, что триэтиламин заменяют N,N-диизопропилэтиламино.

Стадия Б. Метилловый эфир 5-{3-[(4-диметиламинобензил)метансульфониламино]пропил}тиофен-2-карбоновой кислоты.

МС 411 (M+1).

Стадия В. 5-{3-[(4-Диметиламинобензил)метансульфониламино]пропил}тиофен-2-карбоновая кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.72 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.85 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.82 (m, 2H); МС 395 (M-1).

Пример 145. (3-{{[Метансульфонил-(4-пентилбензил)амино]метил}фенил)уксусная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир {3-[(4-пентилбензиламино)метил]фенил}уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.29-7.12 (m, 8H), 3.78 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.57 (t, 2H), 1.59 (t, 2H), 1.59 (t, 2H), 1.31 (m, 4H), 0.88 (t, 3H); МС 340 (M+1).

Стадия Б. Метилловый эфир (3-{{метансульфонил-(4-пентилбензил)амино}метил}фенил)уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.32-7.14 (m, 8H), 4.31 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.59 (t, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.31 (m, 4H), 0.88 (t, 3H).

Стадия В. (3-{{[Метансульфонил-(4-пентилбензил)амино]метил}фенил)уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.34-7.13 (m, 8H), 4.31 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.58 (t, 2H), 1.59 (m, 4H), 1.31 (m, 4H), 0.88 (t, 3H); МС 402 (M-1).

Пример 146. (3-{{[4-Изопропоксибензил]метансульфониламино}метил}фенил)уксусная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир (3-[(4-изопропоксибензиламино)метил]фенил)уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.29-7.15 (m, 6H), 6.84 (d, 2H), 4.52 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 1.32 (d, 6H).

Стадия Б. Метилловый эфир (3-{{[4-изопропоксибензил)метансульфониламино]метил}фенил)уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.32-7.19 (m, 6H), 6.84 (d, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.32 (d, 6H).

Стадия В. (3-{{[4-Изопропоксибензил)метансульфониламино]метил}фенил)уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.33-7.17 (m, 6H), 6.83 (d, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.32 (d, 6H); МС 390 (M-1).

Пример 147. (3-{{[Метансульфонил-(4-пиримидин-5-илбензил)амино]метил}фенил)уксусная кислота.

Стадия А. {3-[[4-Пиримидин-5-илбензил)амино]метил}фенил)уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 9.19 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.32-7.15 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (s, 2H).

Стадия Б. Метилловый эфир (3-{{[метансульфонил-(4-пиримидин-5-илбензил)амино]метил}фенил)уксусной кислоты.

МС 425 (M+).

Стадия В. (3-{{[Метансульфонил-(4-пиримидин-5-илбензил)амино]метил}фенил)уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 9.20 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.34-7.15 (m, 4H), 4.41 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.86 (s, 3H); МС 410 (M-1).

Пример 148. (3-{{[Метансульфонил-(4-метилбензил)амино]метил}фенил)уксусная кислота.

Стадия А. Восстановительное аминирование.

Этиловый эфир (3-{{[4-метилбензил)амино]метил}фенил)уксусной кислоты. Раствор 4-метилбензиламина (0,097 мл, 0,76 ммоль) и этилового эфира (3-формилфенил)уксусной кислоты (138 мг, 0,72 ммоль) в MeOH (2 мл) перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и добавляют NaBH_4 (43 мг, 1,15 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин добавляют смесь насыщенного водного раствора NaHCO_3 и H_2O (1:1). Продукт экстрагируют CH_2Cl_2 (3x) и органический раствор сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют с образованием указанного в заглавии соединения (231 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.13-7.30 (m, 8H), 4.14 (q, 2H), 3.83 (d, 4H), 3.78 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.25 (t, 3H); МС 298 (M+1).

Стадия Б. Образование сульфонида.

Этиловый эфир (3-{{[метансульфонил-(4-метилбензил)амино]метил}фенил)уксусной кислоты.

К раствору этилового эфира (3-{{[4-метилбензил)амино]метил}фенил)уксусной ки-

слоты (119 мг, 0,401 ммоль) и триэтиламина (0,61 мл, 0,726 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) при 0°C добавляют метансульфонилхлорид (0,031 мл, 0,405 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2,5 часов и добавляют 1н. HCl. Продукт экстрагируют CH_2Cl_2 (3x). Органический раствор сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Продукт очищают хроматографией среднего давления (3:1 смесь гексанов:EtOAc), получая указанное в заглавии соединение (101,4 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.13-7.36 (m, 8H), 4.27-4.30 (m, 4H), 4.14 (q, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); МС 376 (M+1).

Стадия В. Гидролиз сложного эфира.

Стадия В: (3-{{[Метансульфонил-(4-метилбензил)амино]метил}фенил)уксусная кислота. К раствору этилового эфира (3-{{[метансульфонил-(4-метилбензил)амино]метил}фенил)уксусной кислоты (101,4 мг, 0,27 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляют водный раствор NaOH (2н., 0,4 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляют смесью 1н. HCl и воды (1:1). Продукт экстрагируют CH_2Cl_2 (3x) и органический раствор сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют, получая указанное в заглавии соединение (87 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.13-7.34 (m, 8H), 4.28 (d, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.33 (s, 2H); МС 346 (M-1).

Примеры 149-155.

Примеры 149-155 получают способом, аналогичным способу для примера 148, из соответствующих альдегида и амина на стадии А с последующим образованием требуемого сульфонида на стадии Б и гидролизом эфира на стадии В.

Пример 149. (3-{{[4-трет-Бутилбензил)метансульфониламино]метил}фенил)уксусная кислота

Стадия А. Этиловый эфир {3-[[4-трет-бутилбензиламино]метил}фенил)уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.32-7.34 (m, 2H), 7.24-7.27 (m, 5H), 7.15-7.16 (m, 1H), 4.13 (q, 2H), 3.77 (d, 4H), 3.59 (s, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.21-1.26 (m, 3H); МС 340 (M⁺+1).

Стадия Б. Этиловый эфир (3-{{[4-трет-бутилбензил)метансульфониламино]метил}фенил)уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.20-7.37 (m, 8H), 4.30 (d, 4H), 4.14 (q, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.25 (t, 3H).

Стадия В. (3-{{[4-трет-Бутилбензил)метансульфониламино]метил}фенил)уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.20-7.36 (m, 8H), 4.31 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); МС 388 (M⁻-1).

Пример 150. (3-{{(4-трет-Бутилбензил)метансульфониламино}метил}фенокси)уксусная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир {3-{{(4-трет-бутилбензиламино)метил}фенокси}уксусной кислоты.

Стадия Б. Метилловый эфир (3-{{(4-трет-бутилбензил)метансульфониламино}метил}фенокси)уксусной кислоты.

Стадия В. (3-{{(4-трет-Бутилбензил)метансульфониламино}метил}фенокси)уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.20-7.36 (m, 5H), 6.84-6.95 (m, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.30 (s, 4H), 2.77 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); МС 404 (M-1).

Пример 151. (3-{{[Метансульфонил-(4-трифторметоксибензил)амино]метил}фенил}уксусная кислота.

Стадия А. Этиловый эфир (3-{{(4-трифторметоксибензил)амино}метил}фенил)уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.34-7.36 (m, 2H), 7.14-7.16 (m, 3H), 7.21-7.32 (m, 3H), 4.10-4.16 (m, 2H), 3.77 (d, 4H), 3.60 (s, 2H), 1.21-1.25 (m, 3H); МС 368 (M+1).

Стадия Б. Этиловый эфир (3-{{[метансульфонил-(4-трифторметоксибензил)амино]метил}фенил}уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.15-7.33 (m, 8H), 4.31 (d, 4H), 4.14 (q, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.25 (t, 3H); МС 446 (M+1).

Стадия В. (3-{{[Метансульфонил-(4-трифторметоксибензил)амино]метил}фенил}уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.10-7.32 (m, 8H), 4.30 (s, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.80 (s, 3H); МС 416 (M-1).

Пример 152. [3-{{(3-(4-Хлорфенил)пропил)метансульфониламино}метил}фенил]уксусная кислота.

Стадия А. Этиловый эфир [3-{{(3-(4-хлорфенил)пропил)амино}метил}фенил]уксусной кислоты.

Стадия Б. Этиловый эфир [3-{{(3-(4-хлорфенил)пропил)метансульфониламино}метил}фенил]уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.18-7.31 (m, 6H), 6.95 (d, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.11 (q, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.13-3.19 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.49 (t, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.23 (t, 3H); МС 424 (M+1).

Стадия В. [3-{{(3-(4-Хлорфенил)пропил)метансульфониламино}метил}фенил]уксусная кислота.

МС 393.9 (M-1).

Пример 153. (3-{{[Метансульфонил-(3-трифторметоксибензил)амино]метил}фенил}уксусная кислота.

Стадия А: Этиловый эфир (3-{{(3-трифторметоксибензил)амино}метил}фенил)уксусной кислоты.

Стадия Б. Этиловый эфир (3-{{[метансульфонил-(3-трифторметоксибензил)амино]метил}фенил}уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.13-7.40 (m, 8H), 4.33 (d, 4H), 4.14 (q, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.25 (t, 3H); МС 446 (M+).

Стадия В. (3-{{[Метансульфонил-(3-трифторметоксибензил)амино]метил}фенил}уксусная кислота. МС 417 (M-1).

Пример 154. [3-{{[2-(3-Хлорфенилсульфанил)этил]метансульфониламино}метил}фенил]уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 6.98-7.37 (m, 8H), 4.32 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.81-2.93 (m, 5H); 412 (M-1).

Пример 155. [3-{{[4-(2-Бензо[1,3]диоксол-5-илвинил)бензил]метансульфониламино}метил}фенил]уксусная кислота.

МС 478 (M-1).

Пример 156. (3-{{[Метансульфонил-(4-тиазол-2-илбензил)амино]метил}фенокси}уксусная кислота.

Стадия А. Восстановительное аминирование.

Трет-бутиловый эфир {3-{{(4-тиазол-2-илбензиламино)метил}фенокси}уксусной кислоты. Раствор трет-бутилового эфира (3-аминометилфенокси)уксусной кислоты (0,14 г, 0,59 ммоль) и 4-тиазол-2-илбензальдегида (0,105 г, 0,55 ммоль) в 2 мл MeOH перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. После охлаждения до 0°C добавляют NaBH_4 (0,033 г, 0,88 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин. Смесь охлаждают смешиванием со смесью насыщенного водного раствора NaHCO_3 и H_2O (1:1) и в вакууме удаляют MeOH. Продукт экстрагируют CH_2Cl_2 и органический раствор сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме, получая коричневое масло. Продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (6:4 EtOAc/смесь гексанов), получая указанное в заглавии стадии А соединение (0,140 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.91 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.23-7.38 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.45 (s, 9H); МС 411 (M+1).

Стадия Б. Образование сульфонамида.

трет-Бутиловый эфир (3-{{[метансульфонил-(4-тиазол-2-илбензил)амино]метил}фенокси}уксусной кислоты.

Раствор трет-бутилового эфира {3-{{(4-тиазол-2-илбензиламино)метил}фенокси}уксусной кислоты (0,045 г, 0,109 ммоль), триэтиламина (16,8 мл, 0,120 ммоль) и метансульфонилхлорида (8,6 мл, 0,11 ммоль) в 2 мл CH_2Cl_2 перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают смешиванием с водой. Водный раствор промывают CH_2Cl_2 и органический раствор сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Продукт

очищают флэш-хроматографией на силикагеле (1:1 EtOAc/смесь гексанов), получая указанное в заглавии стадии Б соединение в виде прозрачного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.97 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 6.80-6.90 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.47 (s, 9H); МС 489 (M+1).

Стадия В. Гидролиз сложного эфира.

(3-{{[Метансульфонил-(4-тиазол-2-илбензил)амино]метил}фенокси}уксусная кислота.

Раствор трет-бутилового эфира (3-{{метансульфонил-(4-тиазол-2-илбензил)амино]метил}фенокси}уксусной кислоты (0,074 г) в 2 мл CH_2Cl_2 охлаждают до 0°C и добавляют 2 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляют путем испарения азеотропной смеси с CH_2Cl_2 , получая указанное в заглавии соединение (40 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.94 (bs, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 2.93 (s, 3H); МС 431 (M-1).

Примеры 157-163.

Примеры 157-163 получают способом, аналогичным способу для примера 156, из соответствующих альдегида и амина на стадии А с последующим образованием требуемого сульфонида на стадии Б и гидролизом эфира на стадии В.

Пример 157. Гидрохлорид (3-{{метансульфонил-(4-пиридин-2-илбензил)амино]метил}фенокси}уксусной кислот.

Соль ТФУК (трифторуксусной кислоты), выделенную на стадии В, превращают в соль соляной кислоты добавлением 2 эквивалентов 1н. HCl с последующим удалением воды и высушиванием в вакууме. МС 427 (M+), 425 (M-1).

Пример 158. 5-{{3-{{(2-Бензилсульфанилэтил)метансульфониламино]пропил}тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. трет-Бутиловый эфир 5-{{3-{{(2-бензилсульфанилэтиламино]пропил}тиофен-2-карбоновой кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.52 (d, 1H), 7.19-7.29 (m, 5H), 6.73 (d, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.53-2.59 (m, 4H), 1.81 (t, 2H), 1.54 (s, 9H); МС 392 (M+1).

Стадия Б. трет-Бутиловый эфир 5-{{3-{{(2-бензилсульфанилэтил)метансульфониламино]пропил}тиофен-2-карбоновой кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.52 (d, 1H), 7.22-7.30 (m, 5H), 6.74 (d, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.06-3.15 (m, 2H), 2.77-2.82 (m, 5H), 2.58 (t, 2H), 1.54 (s, 9H); МС 470 (M+1).

Стадия В. 5-{{3-{{(2-Бензилсульфанилэтил)метансульфониламино]пропил}тиофен-2-карбоновая кислота. МС 412 (M-1).

Пример 159. 5-{{3-{{[2-(Бифенил-2-илокси)этил]метансульфониламино}пропил]тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. трет-Бутиловый эфир 5-{{3-{{[2-(бифенил-2-илокси)этил]амино}пропил]тиофен-2-карбоновой кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.49-7.52 (m, 3H), 7.24-7.39 (m, 5H), 6.90-7.20 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 4.08 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.22 (bs, 1H), 1.71-1.79 (m, 2H), 1.55 (s, 9H); МС 438 (M+1).

Стадия Б. трет-Бутиловый эфир 5-{{3-{{[2-(бифенил-2-илокси)этил]метансульфониламино}пропил]тиофен-2-карбоновой кислоты.

МС 460 (M-56).

Стадия В. 5-{{3-{{[2-(Бифенил-2-илокси)этил]метансульфониламино}пропил]тиофен-2-карбоновая кислота. МС 458 (M-1).

Пример 160. 5-{{3-{{[3-(1Н-Индол-3-ил)пропил]метансульфониламино}пропил]тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. трет-Бутиловый эфир 5-{{3-{{[3-(1Н-индол-3-ил)пропил]амино}пропил]тиофен-2-карбоновой кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.07-7.18 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 2.68-2.81 (m, 8H), 1.91-2.06 (m, 4H), 1.54 (s, 9H); МС 399 (M+1).

Стадия Б. трет-Бутиловый эфир 5-{{3-{{[3-(1Н-индол-3-ил)пропил]метансульфониламино}пропил]тиофен-2-карбоновой кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.07 (bs, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.08-7.20 (m, 2H), 6.98-6.99 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.15-3.25 (m, 4H), 3.05-3.11 (m, 1H), 2.73-2.85 (m, 6H), 1.88-2.04 (m, 4H), 1.55 (s, 9H); МС 475 (M-1).

Стадия В. 5-{{3-{{[3-(1Н-Индол-3-ил)пропил]метансульфониламино}пропил]тиофен-2-карбоновая кислота.

МС 419 (M-1).

Пример 161. 5-{{3-{{[4-трет-Бутилбензил)метансульфониламино]пропил}тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. трет-Бутиловый эфир 5-{{3-{{[4-трет-бутилбензил)амино]пропил}тиофен-2-карбоновой кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.51 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.23-7.25 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 1.90 (t, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.29 (s, 9H); МС 388 (M+1).

Стадия Б. трет-Бутиловый эфир 5-{{3-{{[4-трет-бутилбензил)метансульфониламино]пропил}тиофен-2-карбоновой кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.47-7.49 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.23-7.25 (m, 2H), 6.59 (d, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.73 (t, 2H), 1.83 (t, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.30 (s, 9H); МС 483 (M+18).

Стадия В. 5-{{3-{{[4-трет-Бутилбензил)метансульфониламино]пропил}тиофен-2-карбоновая кислота. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.64 (d,

1H), 7.36 (d, 1H), 7.25-7.26 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.23 (t, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.77 (t, 2H), 1.79-1.87 (m, 2H), 1.30 (s, 9H); МС 408 (M-1).

Пример 162. 5-(3-{{2-(3-Хлорфенилсульфанил)этил}метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. трет-Бутиловый эфир 5-(3-{{2-(3-хлорфенилсульфанил)этил}амино}пропил)тиофен-2-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 7.48-7.53 (m, 1H), 7.12-7.31 (m, 4H), 6.74 (d, 1H), 3.06 (t, 2H), 2.85 (q, 4H), 2.65 (t, 2H), 1.80-1.87 (m, 2H), 1.55 (s, 9H); МС 412 (M⁺).

Стадия Б. трет-Бутиловый эфир 5-(3-{{2-(3-хлорфенилсульфанил)этил}метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 7.52 (d, 1H), 7.14-7.31 (m, 4H), 6.75 (d, 1H), 3.31-3.35 (m, 2H), 3.21 (t, 2H), 3.11-3.15 (m, 2H), 2.82-2.87 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.94 (t, 2H), 1.54 (s, 9H); МС 508 (M+18).

Стадия В. 5-(3-{{2-(3-Хлорфенилсульфанил)этил}метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 7.72 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H), 6.97 (d, 1H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.93-2.10 (m, 2H); МС 434 (M+1).

Пример 163. (3-{{Метансульфонил-(4-пиридин-3-илбензил)амино}метил}фенокси)уксусная кислота.

Стадия А. трет-Бутиловый эфир (3-{{4-пиридин-3-илбензиламино}метил}фенокси)уксусной кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 8.81 (bs, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.45 (s, 9H); МС 405 (M+1).

Стадия Б. трет-Бутиловый эфир (3-{{метансульфонил-(4-пиридин-3-илбензил)амино}метил}фенокси)уксусной кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 8.83 (bs, 1H), 8.59 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.82 (dd, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.48 (s, 9H); МС 483 (M+1).

Стадия В. (3-{{Метансульфонил-(4-пиридин-3-илбензил)амино}метил}фенокси)уксусная кислота.

МС 425 (M-1).

Пример 164. 5-(3-{{3-(3-Бромфенил)пропил}метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Восстановительное аминирование.

трет-Бутиловый эфир 5-(3-{{3-(3-бромфенил)пропил}метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновой кислоты. Указанное в заглавии соединение получают из гидрохлорида трет-бутилового эфира 5-(3-аминопропил)тио-

фен-2-карбоновой кислоты и 3-(3-бромфенил)пропионового альдегида способом, описанным в стадии А примера 141.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 7.50 (d, 1H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.06-7.14 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 2.85 (t, 2H), 2.65-2.78 (m, 4H), 2.60 (t, 2H), 1.92-2.04 (m, 4H), 1.52-1.54 (m, 9H); МС 438 (M+).

Стадия Б. Образование сульфонида.

трет-Бутиловый эфир 5-(3-{{3-(3-бромфенил)пропил}метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновой кислоты. Указанное в заглавии соединение получают из трет-бутилового эфира 5-(3-{{3-(3-бромфенил)пропил}амино}пропил)тиофен-2-карбоновой кислоты способом, описанным в стадии Б примера 141.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 7.52 (d, 1H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.07-7.16 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 3.15-3.20 (m, 4H), 2.84 (t, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.59 (t, 2H), 1.85-1.98 (m, 4H), 1.54 (s, 9H); МС 533 (M+17).

Стадия В. Гидролиз сложного эфира.

5-(3-{{3-(3-Бромфенил)пропил}метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновая кислота. Указанное в заглавии соединение получают из трет-бутилового эфира 5-(3-{{3-(3-бромфенил)пропил}метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновой кислоты способом, описанным в стадии В примера 171.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 7.71 (d, 1H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.08-7.17 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 3.11-3.22 (m, 4H), 2.90 (t, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 1.82-1.99 (m, 4H); МС 458 (M-1).

Пример 165. Пример 165 получают способом, аналогичным способу для примера 164, из соответствующих альдегида и амина на стадии А с последующим образованием требуемого сульфонида на стадии Б и гидролизом эфира на стадии В.

Пример 165. 5-(3-{{(Бутан-1-сульфонил)-[3-(3-хлорфенил)пропил]амино}пропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. трет-Бутиловый эфир 5-(3-{{3-(3-хлорфенил)пропил}амино}пропил)тиофен-2-карбоновой кислоты. Указанное в заглавии соединение получают, следуя методике, описанной в стадии А примера 179 за исключением того, что вместо триэтиламина применяют диизопропилэтиламин.

Стадия Б. трет-Бутиловый эфир 5-(3-{{(бутан-1-сульфонил)-[3-(3-хлорфенил)пропил]амино}пропил)тиофен-2-карбоновой кислоты.

МС 531 (M+18).

Стадия В. 5-(3-{{(Бутан-1-сульфонил)-[3-(3-хлорфенил)пропил]амино}пропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 7.72 (d, 1H, J=4.0), 7.00-7.40 (m, 4H), 6.70 (d, 1H, J=4.0), 3.25 (m, 4H), 2.82 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.60-2.25 (m, 6H), 1.07 (t, 3H, J=7.0); МС 457 (M-1).

Пример 166. 5-{3-[(4-Бутилбензил)(пропан-1-сульфонил)амино]пропил}тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Восстановительное аминирование.

Метилловый эфир 5-{3-[(4-бутилбензил)амино]пропил}тиофен-2-карбоновой кислоты.

Смесь 4-бутилбензальдегида (250 мг, 1,541 ммоль), гидрохлорида метилового эфира 5-(3-аминопропил)тиофен-2-карбоновой кислоты (403 мг, 1,695 ммоль) и Na_2SO_4 (2,189 г, 15,41 ммоль) в MeOH (10 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 4,5 ч и добавляют дополнительное количество Na_2SO_4 (2,19 г). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч и охлаждают до комнатной температуры. Твердые вещества отфильтровывают при помощи MeOH , а летучие вещества удаляют в вакууме. Остаток растворяют в ТГФ (10 мл) и CH_2Cl_2 (10 мл) и раствор охлаждают до 0°C . Добавляют уксусную кислоту (185 мг, 3,082 ммоль), а затем триацетоксиборогидрид натрия (653 мг, 3,082 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и органический раствор промывают водным раствором NaHCO_3 , а затем рассолом. Органический раствор сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Очистка флэш-хроматографией (от 99:1 CHCl_3 : MeOH до 97,5:2,5 CHCl_3 : MeOH) приводит к указанному в заглавии соединению (309 мг). МС 346 (МН+).

Стадия Б. Образование сульфонамида.

Метилловый эфир 5-{3-[(бутилбензил)(пропан-1-сульфонил)амино]пропил}тиофен-2-карбоновой кислоты.

Указанное в заглавии соединение получают способом, описанным в стадии Б примера 141 за исключением того, что вместо триэтиламина применяют N-метилморфолин.

Стадия В. Гидролиз сложного эфира.

5-{3-[(4-Бутилбензил)(пропан-1-сульфонил)амино]пропил}тиофен-2-карбоновая кислота. Указанное в заглавии соединение получают способом, описанным в стадии В примера 141.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.72 (d, 1H, $J=4.0$), 7.00-7.40 (m, 4H), 6.70 (d, 1H, $J=4.0$), 3.22 (t, 2H, $J=6.8$), 2.65 (t, 2H, $J=6.8$), 1.60-2.25 (m, 6H), 1.02-1.10 (m, 6H); МС 436 (M-1), 438 (P+1).

Пример 167. (3-{[(бензо[1,2,5]оксадиазол-4-сульфонил)-(4-бутилбензил)амино]метил}фенил)уксусная кислота.

Стадия А. Образование сульфонамида.

Метилловый эфир (3-{[(бензо[1,2,5]оксадиазол-4-сульфонил)-(4-бутилбензил)амино]метил}фенил)уксусной кислоты. Бензофуразан-4-сульфонилхлорид (109 мг, 0,50 ммоль) добавляют к раствору метилового эфира (3-{[(4-бутилбензил)амино]метил}фенил)уксусной кислоты (163 мг, 0,50 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (65 мг, 0,50 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле. Реакционную смесь перемешивают

при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и органический раствор промывают водой, а затем рассолом. Органический раствор сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют, получая метилловый эфир (3-{[(бензо[1,2,5]оксадиазол-4-сульфонил)-(4-бутилбензил)амино]метил}фенил)уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.95 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.06-7.10 (m, 2H), 6.90-6.97 (m, 6H), 4.56 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.48 (t, 2H), 1.45-1.53 (m, 2H), 1.23-1.32 (m, 2H), 0.89 (t, 3H); М 508 (M+18).

Стадия Б. Гидролиз сложного эфира.

(3-{[(бензо[1,2,5]оксадиазол-4-сульфонил)-(4-бутилбензил)амино]метил}фенил)уксусная кислота.

Указанное в заглавии соединение получают гидролизом метилового эфира (3-{[(бензо[1,2,5]оксадиазол-4-сульфонил)-(4-бутилбензил)амино]метил}фенил)уксусной кислоты, следуя методике, описанной в стадии В примера 138.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.93 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.07-7.09 (m, 2H), 6.90-6.96 (m, 6H), 4.54 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.46 (t, 2H), 1.44-1.51 (m, 2H), 1.21-1.31 (m, 2H), 0.88 (t, 3H); МС 492 (M-1).

Примеры 168-169. Примеры 168-169 получают способом, аналогичным способу для примера 167, через образование сульфонамида из соответствующего амина на стадии А с последующим гидролизом эфира на стадии Б.

Пример 168. (3-{[(4-Бутилбензил)(пропан-1-сульфонил)амино]метил}фенил)уксусная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир (3-{[(4-бутилбензил)(пропан-1-сульфонил)амино]метил}фенил)уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.30 (d, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.82-2.86 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 1.78-1.84 (m, 2H), 1.58 (t, 2H).

Стадия Б. (3-{[(4-Бутилбензил)(пропан-1-сульфонил)амино]метил}фенил)уксусная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.12-7.32 (m, 8H), 4.30 (d, 4H), 3.64 (s, 2H), 2.81-2.90 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.54-1.61 (m, 2H), 1.31-1.40 (m, 2H), 0.87-0.97 (m, 6H); МС 416 (M^+ -1).

Пример 169. (3-{[(4-Бутилбензил)(тиофен-2-сульфонил)амино]метил}фенил)уксусная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир (3-{[(4-бутилбензил)(тиофен-2-сульфонил)амино]метил}фенил)уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.51-7.57 (m, 2H), 7.12-7.20 (m, 2H), 6.95-7.08 (m, 7H), 4.30 (d, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.55 (t, 2H), 1.51-1.58 (m, 2H), 1.27-1.36 (m, 2H), 0.91 (t, 3H); МС 472 (M+1).

Стадия Б. 3-{{(4-Бутилбензил)тиофен-2-сульфонил}амино}метил}фенил}уксусная кислота.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.50-7.54 (m, 2H), 7.10-7.18 (m, 2H), 6.89-7.05 (m, 7H), 4.27 (d, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.52 (t, 2H), 1.48-1.56 (m, 2H), 1.21-1.34 (m, 2H), 0.89 (t, 3H); МС 456 (M-1).

Пример 170. 3-(3-{{3-(3-Хлорфенил)пропил}метансульфониламино}пропил)бензойная кислота.

Стадия А. Образование сульфонамида.

Метилловый эфир 3-(3-{{3-(3-хлорфенил)пропил}метансульфониламино}пропил)бензойной кислоты.

К раствору метилового эфира 3-(3-{{3-(3-хлорфенил)пропил}амино}пропил)бензойной кислоты (50,3 г, 0,145 ммоль) и триэтиламина (32,4 г, 0,32 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляют метансульфонилхлорид (18,3 мг, 0,16 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре и разбавляют CH₂Cl₂. Органический раствор последовательно промывают водным раствором HCl (5,5%, 1x), водой (1x), NaHCO₃ (1x) и рассолом (1x). Органический раствор сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют, получая указанный в заглавии стадии А продукт в виде масла (71 мг). МС 424 (M+1).

Стадия Б. Гидролиз сложного эфира.

3-(3-{{3-(3-Хлорфенил)пропил}метансульфониламино}пропил)бензойная кислота. Указанное в заглавии соединение получают гидролизом метилового эфира 3-(3-{{3-(3-хлорфенил)пропил}метансульфониламино}пропил)бензойной кислоты по методике, описанной в стадии В примера 141.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.00-8.00 (m, 8H), 3.19 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.79-2.03 (m, 4H); МС 408 (M-1), 410 (M+1).

Примеры 171-178.

Примеры 171-178 получают способом, аналогичным способу для примера 167, через образование сульфонамида из соответствующего амина на стадии А с последующим гидролизом эфира на стадии Б.

Пример 171. 5-(3-{{3-(3-Хлорфенил)пропил}метансульфониламино}пропил)фуран-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Метилловый эфир 5-(3-{{3-(3-хлорфенил)пропил}метансульфониламино}пропил)фуран-2-карбоновой кислоты.

МС 414 (M+1).

Стадия Б. 5-(3-{{3-(3-Хлорфенил)пропил}метансульфониламино}пропил)фуран-2-карбоновая кислота.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.75-7.50 (m, 5H), 6.20 (d, 1H, J=4), 2.95 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H); МС 398 (M-1), 400 (M+1).

Пример 172. 5-(3-{{3-(3-Хлорфенил)пропил}метансульфониламино}пропил)тетрагидрофуран-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Метилловый эфир 5-(3-{{3-(3-хлорфенил)пропил}метансульфониламино}пропил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты.

МС 418 (M+1).

Стадия Б. 5-(3-{{3-(3-Хлорфенил)пропил}метансульфониламино}пропил)тетрагидрофуран-2-карбоновая кислота.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.00-7.30 (m, 14H), 3.20 (t, 2H, J=6.8), 2.85 (s, 3H), 2.65 (t, 2H, J=6.7), 1.90 (m, 2H); МС 402 (M-1), 404 (M+1).

Пример 173. 5-(3-{{3-(3-Хлорфенил)пропил}этансульфониламино}пропил)фуран-2-карбоновая кислота.

Стадий А: Метилловый эфир 5-(3-{{3-(3-хлорфенил)пропил}этансульфониламино}пропил)фуран-2-карбоновой кислоты.

МС 428 (M+1).

Стадия Б. 5-(3-{{3-(3-Хлорфенил)пропил}этансульфониламино}пропил)фуран-2-карбоновая кислота.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.80-7.70 (m, 5H), 6.21 (d, 1H, J=4), 3.22 (m, 4H), 2.81 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.80-2.20 (m, 6H), 1.05 (t, 3H, J=7); МС 412 (M-1), 414 (M+1).

Пример 174. 5-{{3-{{(4-Бутилбензил)этансульфониламино}пропил}тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Метилловый эфир 5-{{3-{{(4-бутилбензил)этансульфониламино}пропил}тиофен-2-карбоновой кислоты.

МС 457 (M+1).

Стадия Б. 5-{{3-{{(4-Бутилбензил)этансульфониламино}пропил}тиофен-2-карбоновая кислота.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.70 (d, 1H, J=3.9), 7.00-7.40 (m, 4H), 6.72 (d, 1H, J=3.8), 3.22 (t, 2H, J=6.9), 2.60 (t, 2H, J=7.0), 1.72-2.30 (m, 6H), 1.03-1.09 (m, 6H); МС 422 (M-1).

Пример 175. 5-(3-{{3-(3-Хлорфенил)пропил}этансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Метилловый эфир 5-(3-{{3-(3-хлорфенил)пропил}этансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновой кислоты.

МС 461 (M+18).

Стадия Б. 5-(3-{{3-(3-Хлорфенил)пропил}этансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.62-7.71 (m, 6H), 3.26 (m, 4H), 2.83 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 1.60-2.25 (m, 6H), 1.06 (t, 3H, J=7.0); МС 428 (M-1), 429 (M+1).

Пример 176. 3-(3-{{3-(3-Хлорфенил)пропил}этансульфониламино}пропил)бензойная кислота.

Стадия А. Метилловый эфир 3-(3-{{3-(3-хлорфенил)пропил}этансульфониламино}пропил)бензойной кислоты.

МС 438 (M+1).

Стадия Б. 3-(3-{{3-(3-Хлорфенил)пропил} этансульфониламино}пропил)бензойная кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.00-8.00 (m, 8H), 3.21 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.82-2.20 (m, 6H), 1.05 (t, 3H, J=7.0); МС 422 (M-1), 424(M+1).

Пример 177. 5-{{3-{{3-(3-Хлорфенил)пропил}(пропан-1-сульфонил)амино}пропил}тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Метилловый эфир 5-{{3-{{3-(3-хлорфенил)пропил}(пропан-1-сульфонил)амино}пропил}тиофен-2-карбоновой кислоты.

МС 476 (M+18).

Стадия Б. 5-{{3-{{3-(3-Хлорфенил)пропил}(пропан-1-сульфонил)амино}пропил}тиофен-2-карбоновая кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.70 (d, 1H, J=4.0), 7.00-7.30 (m, 4H), 6.80 (d, 1H, J=4.0), 3.20 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 1.70-2.00 (m, 6H), 1.00 (t, 3H, J=7.0); МС 444 (M+1), 442 (M-1).

Пример 178. 5-{{3-{{3-(3-Хлорфенил)пропил}-(3-хлорпропан-1-сульфонил)амино}пропил}тиофен-2-карбоновая кислота.

Стадия А. Образование сульфонида.

трет-Бутиловый эфир 5-{{3-{{3-(3-хлорфенил)пропил}-(3-хлорпропан-1-сульфонил)амино}пропил}тиофен-2-карбоновой кислоты.

Указанное в заглавии стадии А соединение получают из соответствующих исходных веществ способом, аналогичным способу, описанному в стадии А примера 189.

Стадия Б. Гидролиз сложного эфира.

5-{{3-{{3-(3-Хлорфенил)пропил}-(3-хлорпропан-1-сульфонил)амино}пропил}тиофен-2-карбоновая кислота.

Указанное в заглавии соединения получают гидролизом трет-бутилового эфира 5-{{3-{{3-(3-хлорфенил)пропил}-(3-хлорпропан-1-сульфонил)амино}пропил}тиофен-2-карбоновой кислоты способом, аналогичным способу, описанному в стадии В примера 171.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 6.60-7.72 (m, 6H), 3.19 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.60-2.20 (m, 6H); МС 477 (M-1).

Пример 179. Натриевая соль 5-(3-{{3-(3-хлорфенил)пропил}метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновой кислоты.

К раствору 5-(3-{{3-(3-хлорфенил)пропил}метансульфониламино}пропил)тиофен-2-карбоновой кислоты (7,378 г, 17,74 ммоль) в MeOH (325 мл) и воде (25 мл) добавляют NaHCO_3 (1,490 г, 17,74 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток подвергают азеотропной перегонке с MeOH (2 x 50 мл), а затем с CHCl_3 (2 x 50 мл), получая натриевую соль в виде белого твердого вещества (7,661 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) d 7.35 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 3.23 (m,

4H), 2.83 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.88 (m, 2H).

Примеры 180-179. Следующие натриевые соли (примеры 207-216) получают, следуя основной методике, описанной для примера 206, с указанными изменениями.

Пример 180. Натриевая соль (3-{{(4-бутилбензил)метансульфониламино}метил}фенил)уксусной кислоты.

Следуя методике, описанной для примера 206, получают натриевую соль, которую затем перемешивают в 3% EtOH/EtOAc при 45°C в течение 20 ч, охлаждают до комнатной температуры и фильтруют, получая белое твердое вещество с температурой плавления 158°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) d 7.26-7.11 (m, 8H), 4.28 (s, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.58 (t, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).

Пример 181. Натриевая соль [3-{{3-(3,5-дихлорфенил)аллил}метансульфониламино}метил]фенокси)уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) d 7.29-7.21 (m, 4H), 6.94 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.24 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.94 (d, 2H), 2.94 (s, 3H).

Пример 182. Натриевая соль [3-{{2-(3,5-дихлорфенокси)этил}метансульфониламино}метил]фенокси)уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) d 7.21 (m, 1H), 6.96 (m, 3H), 6.83 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 2.97 (s, 3H).

Пример 183. Натриевая соль 2-(3-{{2-(3,5-Дихлорфенокси)этил}метансульфониламино}пропил)тиазол-4-карбоновой кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) d 7.82 (bs, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.14 (m, 2H).

Пример 184. Натриевая соль N-[2-(3,5-дихлорфенокси)этил]-N-[6-(1H-тетразол-5-ил)гексил]метансульфонамида.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) d 7.00 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.23 (t, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.36 (m, 4H).

Пример 185. Натриевая соль 7-{{2-(3,5-дихлорфенокси)этил}метансульфониламино}энантиомерной кислоты.

Следуя методике, описанной для примера 206, получают натриевую соль, которую затем перемешивают в 2% воды в EtOAc при 65°C в течение 20 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют, получая белое твердое вещество с температурой плавления 166°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) d 7.00 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.29 (t, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.14 (t, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.35 (m, 4H).

Пример 186. Натриевая соль 7-[(4-бутилбензил)метансульфониламино]энантиомерной кислоты.

Следуя методике, описанной для примера 206, получают натриевую соль, которую затем перемешивают в 10% EtOH в EtOAc при 65°C в течение 20 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют, получая белое твердое вещество с температурой плавления 137°C.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) d 7.27 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 2.09 (t, 2H), 1.60-1.20 (m, 12H), 0.92 (t, 3H).

Пример 187. Натриевая соль (3-{{(4-циклогексилбензил)метансульфониламино}метил}фенил)уксусной кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) d 7.33-7.15 (m, 8H), 4.31 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 1.84 (m, 4H), 1.74 (m, 1H), 1.38 (m, 4H), 1.24 (m, 1H).

Пример 188. Натриевая соль (3-{{(4-трет-бутилбензил)метансульфониламино}метил}фенокси)уксусной кислоты.

Следуя методике, описанной для примера 206, получают натриевую соль, которую затем перемешивают в 2% воды в EtOAc при 65°C в течение 20 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют, получая белое твердое вещество с температурой плавления 184-186°C.

¹H ЯМР (400 МГц, H₂O) d 7.19 (d, 2H), 7.04 (m, 3H), 6.71 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.08 (s, 9H).

Пример 189. Натриевая соль 5-(3-{{[2-(3,5-дихлорфенокси)этил]метансульфониламино}пропил}тиофен-2-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) d 7.34 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.31 (t, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 2.00 (m, 2H).

Препараты В4-В6. Препараты В4-В6 получают из соответствующих исходных веществ способом, аналогичным способу для препарата В1.

Препарат В4. N-[3-(5-Метилтиофен-2-ил)пропил]метансульфонамид.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 6.57-6.53 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.90 (m, 2H).

Препарат В5. Метилловый эфир [3-(3-метансульфониламинопропил)фенил]уксусной кислоты. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) d 7.30-7.06 (m, 4H), 4.34 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.72 (t, 2H), 1.93 (m, 2H).

Препарат В6. Метилловый эфир [2-(3-метансульфониламинопропил)фенил]уксусной кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 7.24-7.16 (m, 4H), 4.58 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.17 (q, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.72 (t, 2H), 1.88 (m, 2H).

Препараты Г3-Г4. Препараты Г4-Г6 получают из соответствующих исходных веществ

способом, аналогичным способу для препарата Г1.

Препарат Г3. 1-Бромметил-4-пропилбензол.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 7.30-7.25 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.56 (t, 2H), 1.62 (m, 2H), 0.93 (t, 3H).

Препарат Г4. 1-Бромметил-4-этилбензол.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 7.28 (m, 2H), 7.16 (d, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.63 (q, 2H), 1.22 (t, 3H).

Препараты Е3-Е4. Препараты Е3-Е4 получают из соответствующих исходных веществ способом, аналогичным способу для препарата Е1.

Препарат Е3. 2-Бромметилбензофуран.

Препарат Е4.

6-Хлор-2-бромметилбензофуран.

Препараты М4-М17.

Препараты М4-М17 получают из соответствующих исходных веществ способом, аналогичным способу для препарата М1.

Препарат М4. 1-(2-Бромэтокси)-3-этилбензол.

Препарат М5. 1-(2-Бромэтокси)-3-изопропилбензол.

Препарат М6. 1-(2-Бромэтокси)-3-трифторметилбензол.

Препарат М7. 1-(2-Бромэтокси)-3,5-дифторбензол.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 6.42 (m, 3H), 4.24 (t, 2H), 3.62 (t, 2H).

Препарат М8. 1-(2-Бромэтокси)-3,5-дихлорбензол.

Препарат М9. 1-(2-Бромэтокси)-3-фторбензол.

Препарат М10. 1-(2-Бромэтокси)-3-хлор-5-метоксибензол.

Препарат М11. 1-(2-Бромэтокси)-3-этоксibenзол.

Препарат М12. 1-(2-Бромэтокси)-3-хлорбензол.

Препарат М13. 5-(2-Бромэтокси)бензо[1,3]диоксол.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 6.69 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.33 (dd, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.59 (t, 2H).

Препарат М14. 1-(2-Бромэтокси)-3,5-бис-трифторметилбензол.

Препарат М15. 1-(3-Бромпропокси)-3-хлор-5-метоксибензол.

Препарат М16. 1-(3-Бромпропокси)-3,5-дихлорбензол.

Препарат М17. 1-(2-Бромэтокси)-3-метоксибензол.

Препарат Ч2. трет-Бутиловый эфир 5-(3-оксопропил)тиофен-2-карбоновой кислоты.

Стадия А. Образование сложного эфира.

трет-Бутиловый эфир 5-бромтиофен-2-карбоновой кислоты. К смеси безводного MgSO₄ (11,60 г, 96,4 ммоль) в 100 мл CH₂Cl₂ добавляют концентрированную H₂SO₄ (1,45 мл,

24,1 ммоль) и смесь перемешивают в течение 15 мин, а затем добавляют 5-бромтиофен-2-карбоновую кислоту (5,0 г, 24,1 ммоль). После перемешивания в течение 1 минуты, добавляют трет-бутанол (11,6 г, 20 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждают смешиванием с насыщенным NaHCO_3 . Слои разделяют, водный слой экстрагируют CH_2Cl_2 и объединенные органические слои сушат над MgSO_4 . Органический раствор концентрируют с образованием прозрачного масла, которое очищают хроматографией среднего давления (3% EtOAc в смеси гексанов), получая указанное в заглавии соединение (4,97 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.45 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 1.54 (s, 9H).

Стадия Б. Образование альдегида.

трет-Бутиловый эфир 5-(3-оксопропил)тиофен-2-карбоновой кислоты. К раствору трет-бутилового эфира 5-бромтиофен-2-карбоновой кислоты (0,50 г, 1,89 ммоль) в 5 мл ДМФ добавляют аллиловый спирт (0,51 мл, 7,57 ммоль), затем NaHCO_3 (0,397 г, 4,72 ммоль), хлорид тетрабутиламмония (0,525 г, 1,89 ммоль) и ацетат палладия (0,021 г, 0,094 ммоль). Реакционную смесь помещают в масляную баню, нагретую до 65°C , и нагревают до 90°C в течение 2 ч. Смесь разбавляют EtOAc и 25 мл воды, и твердые вещества удаляют фильтрованием через целит (Celite). Слои разделяют и органический раствор промывают водой (4x), сушат над MgSO_4 и концентрируют до темно-желтого масла, которое очищают хроматографией среднего давления (7:1 смесь гексанов: EtOAc), получая указанное в заглавии соединение (0,190 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 9.80 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 3.14 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 1.54 (s, 9H).

Препарат III.

Метилловый эфир 3-(2-метансульфонил-аминоэтил)бензойной кислоты.

Стадия А. Метилловый эфир 3-цианометилбензойной кислоты. Смесь метилового эфира 3-бромметилбензойной кислоты (3,00 г, 13,10 ммоль), цианида калия (1,02 г, 15,71 ммоль) и ДМФ (25 мл) нагревают при $40\text{--}45^\circ\text{C}$ в течение 45 мин и перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь нагревают при 40°C в течение 24 ч, охлаждают до комнатной температуры и добавляют дополнительное количество 1,02 г (15,71 ммоль) цианида калия. Реакционную смесь нагревают при 40°C в течение 18 ч и охлаждают до комнатной температуры. Добавляют воду (25 мл) и продукт экстрагируют EtOAc (3x25 мл). Объединенные органические слои промывают 1n. LiCl , а затем рассолом, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Флэш-хроматография (от 9:1 смеси гексанов: EtOAc до 4:1 смеси гексанов: EtOAc) приводит к метиловому эфиру 3-цианометилбензойной кислоты (1,36 г). МС 193 (M+18).

Стадия Б. Метилловый эфир 3-(2-аминоэтил)бензойной кислоты. Раствор метилового эфира 3-цианометилбензойной кислоты (1,36 г) в EtOH (25 мл) насыщают HCl (г) и добавляют PtO_2 (200 мг). Реакционную смесь гидрируют на шейкере Парра при 344,738 кПа (50 пси) в течение 2,5 ч. Катализатор удаляют фильтрованием через целит (Celite), а растворитель удаляют в вакууме. Полученное твердое вещество перемешивают в Et_2O и смесь фильтруют с образованием указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества (1,18 г). МС 180 (M+1).

Стадия В. Метилловый эфир 3-(2-метансульфонил-аминоэтил)бензойной кислоты. К раствору метилового эфира 3-(2-аминоэтил)бензойной кислоты (500 мг) в CH_2Cl_2 (35 мл) при 0°C добавляют метансульфонилхлорид (292 мг, 2,55 ммоль) и триэтиламин (1,6 мл, 11,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч и последовательно промывают 5,5% HCl , водой, насыщенным раствором NaHCO_3 и рассолом. Органический раствор сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют с образованием указанного в заглавии соединения (522 мг) в виде твердого белого вещества. МС 275 (M+18).

Препарат III. Этиловый ЭФИР (3-формилфенил)уксусной кислоты.

Стадия А.

Способ А. Этиловый эфир (3-цианофенил)уксусной кислоты. К смеси этилового эфира (3-бромфенил)уксусной кислоты (15,3 г, 62,9 ммоль) и 1-метил-2-пирролидинона (125 мл) добавляют цианид меди (I) (8,46 г, 94,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают на масляной бане при 190°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют EtOAc и смесью воды и NH_4OH (1:1). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин и фильтруют через целит (Celite). Водный слой промывают EtOAc (2x). Органический раствор промывают смесью воды и NH_4OH (1:1) до тех пор, пока цвет водных экстрактов не станет насыщенно-синим. Органический раствор сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют, получая этиловый эфир (3-цианофенил)уксусной кислоты (11,95 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.51-7.58 (m, 3H), 7.43 (t, 1H), 4.16 (q, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.25 (t, 3H).

Способ Б. Этиловый эфир (3-цианофенил)уксусной кислоты. К смеси этилового эфира (3-бромфенил)уксусной кислоты (12,38 г, 54,05 ммоль), цианида цинка (4,33 г, 36,9 ммоль) и ДМФ (150 мл), находящейся в атмосфере азота, добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3,10 г, 2,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивают на масляной бане при 190°C в течение 2,5 ч и охлаждают до комнатной температуры. Добавляют водный 5%-ный раствор NH_4OH и продукт экстрагируют Et_2O (3x). Объединенные органические экс-

тракты промывают 5%-ным раствором NH_4OH , а затем рассолом. Органический раствор сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Флэш-хроматография (9:1 смесь гексанов:EtOAc) приводит к этиловому эфиру (3-цианофенил)уксусной кислоты (9,08 г) в виде бледно-желтой жидкости, которая спектроскопически идентична жидкости, полученной по способу А, упомянутому выше.

Стадия Б. Этиловый эфир (3-формилфенил)уксусной кислоты. К раствору этилового эфира (3-цианофенил)уксусной кислоты (4,8 г, 25,4 ммоль) в 75%-ной водной муравьиной кислоте добавляют сплав никеля и алюминия (4,6 г). Смесь нагревают с обратным холодильником (100°C) в течение 2,25 ч. Реакционную смесь охлаждают и фильтруют через целит (Celite) при помощи кипящего EtOH. Фильтрат разбавляют водой и продукт экстрагируют CHCl_3 (3х). Органический раствор перемешивают с насыщенным раствором NaHCO_3 , пока величина pH не станет равной 8. Органический раствор сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Продукт очищают флэш-хроматографией (5:1 смесь гексанов:EtOAc), получая указанное в заглавии соединение (3,33 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.76-7.79 (m, 2H), 7.47-7.57 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 3.69 (s, 2H), 1.25 (t, 3H); МС 193 ($\text{M}+1$).

Препарат Я1. Метилловый эфир (3-формилфенил)уксусной кислоты.

Стадия А. Метилловый эфир (3-цианофенил)уксусной кислоты. Азот барботируют через смесь метилового эфира (3-бромфенил)уксусной кислоты (22,85 г, 99,78 ммоль), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (7,25 г, 61,75 ммоль) и ДМФ (100 мл) в течение примерно 5 мин, а затем добавляют тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (4,60 г, 3,98 ммоль). Реакционную смесь нагревают в течение 3 ч при 80°C и охлаждают до комнатной температуры. Добавляют водный 2н. раствор NH_4OH и продукт экстрагируют EtOAc (3х). Органический раствор промывают 2н. NH_4OH (2х), а затем рассолом (2х). Органический раствор сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме. Очистка флэш-хроматографией (6:1 смесь гексанов:EtOAc) приводит к указанному в заглавии соединению в виде масла (15,19 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.57-7.41 (m, 4H), 3.706 (s, 3H), 3.703 (s, 2H).

Стадия Б. Метилловый эфир (3-формилфенил)уксусной кислоты. Смесь метилового эфира (3-цианофенил)уксусной кислоты (1,56 г, 8,91 ммоль), сплава алюминия и никеля (1,63 г) и 75%-ной муравьиной кислоты (25 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 1,75 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и твердые вещества удаляют фильтрованием через целит (Celite) при помощи кипящего EtOH. Добавляют воду и водный раствор промывают CH_2Cl_2 (3х). К органическому раствору аккуратно

но добавляют водный насыщенный раствор NaHCO_3 , пока величина pH не станет равной 8. Органический раствор промывают рассолом, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Очистка флэш-хроматографией (5:1 смесь гексанов:EtOAc) приводит к указанному в заглавии соединению в виде прозрачного и бесцветного масла (870 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 9.98 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.55-7.46 (m, 2H), 3.68 (s, 5H).

Препарат АА1. Этиловый эфир 2-(3-метансульфониламинопропил)тиазол-4-карбоновой кислоты.

Стадия А. Этиловый эфир 4-метансульфониламино-масляной кислоты.

Метансульфонилхлорид (4,10 г, 35,8 ммоль) добавляют к суспензии гидрохлорида этилового эфира 4-аминомасляной кислоты (6,00 г, 35,8 ммоль) и Et_3N (10,8 мл, 77,4 ммоль) в ТГФ (230 мл). Полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 43 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют. Флэш-хроматография (от 1:1 EtOAc:смесь гексанов до EtOAc) приводит к указанному в заглавии соединению (7,08 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 4.51 (s, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.18 (q, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.40 (t, 2H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.24 (t, 3H); МС 210 (M^+1).

Стадия Б. 4-Метансульфониламинобутирамид.

Раствор этилового эфира 4-метансульфониламиномасляной кислоты (7,08 г, 33,8 ммоль) в концентрированном растворе NH_4OH (200 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 66 ч. Реакционную смесь концентрируют, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (6,16 г). Продукт применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 3.30 (s, 3H), 3.05-3.09 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.24-2.30 (m, 2H), 1.80-1.85 (m, 2H); МС 181 (M^+1).

Стадия В. 4-Метансульфониламино-тиобутирамид.

Суспензию 4-метансульфониламинобутирамида (0,50 г, 2,8 ммоль) и реагент Lawesson's (0,56 г, 1,4 ммоль) в ТГФ (50 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 45 мин. За это время все твердые вещества растворяются. Раствор концентрируют и очищают флэш-хроматографией (79:1 EtOAc:MeOH), получая указанное в заглавии соединение (0,41 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 3.29 (s, 3H), 3.07-3.11 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.62-2.66 (m, 2H), 1.93-1.99 (m, 2H); МС 197 (M^+1).

Стадия Г. Этиловый эфир 2-(3-метансульфониламинопропил)тиазол-4-карбоновой кислоты.

Раствор 4-метансульфониламино-тиобутирамида (0,35 г, 1,8 ммоль) и этилбромпирувата

(0,37 г, 1,9 ммоль) в EtOH (50 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 17 ч. Добавляют дополнительное количество этилбромпирувата (0,05 г, 0,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5,5 ч. Реакционную смесь концентрируют и очищают флэш-хроматографией (от 79:1 до 19:1 EtOAc:MeOH), получая указанное в заглавии соединение (0,47 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 4.40 (q, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.17 (t, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.10 (t, 2H), 1.39 (t, 3H); МС 293 ($\text{M}^+ + 1$).

Препарат БВ1. N-(4-Бутоксibenзил)метансульфонамид.

Стадия А. Восстановление нитрила.

4-Бутоксibenзиламин.

К раствору 4-бутоксibenзонитрила (4,6 г, 26,25 ммоль) в Et_2O (50 мл) по каплям добавляют алюмогидрид лития (1,0М в ТГФ, 26,2 мл, 26,2 ммоль). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч и охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь осторожно вливают в воду (50 мл) и разбавляют Et_2O . Твердые вещества удаляют фильтрованием через целит (Celite) при помощи Et_2O . Органический раствор промывают водой, а затем рассолом, сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме, получая 4-бутоксibenзиламин (2,68 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.16 (m, 2H), 6.82 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

Стадия Б. Образование сульфонамида.

N-(4-Бутоксibenзил)метансульфонамид.

Указанное в заглавии соединение получают по основной методике, описанной в стадии 2 препарата А1.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.24 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.76 (bs, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 0.96 (t, 3H).

Препарат ВВ1. 3-(3-Хлорфенил)пропионовый альдегид.

Раствор 1-хлор-3-йодбензола (9,63 г, 40,38 ммоль), аллилового спирта (5,86 г, 100,96 ммоль), бикарбоната натрия (8,48 г, 100,96 ммоль), хлорида тетрабутиламмония (11,22 г, 40,38 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (317 мг, 1,413 ммоль) в 25 мл ТГФ перемешивают при 50°C в течение 18 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой и водный раствор промывают EtOAc. Органический раствор промывают водой, а затем рассолом, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (9:1 смесь гексанов:EtOAc), получая указанное в заглавии соединение в виде масла (5,04 г).

Препарат ВВ2. 3-(3-Бромфенил)пропиональдегид.

Указанное в заглавии соединение получают способом, описанным выше для препарата ВВ1 при времени реакции 1 ч при 90°C.

Препарат ГГ1. Метиловый эфир 5-(3-аминопропил)тиофен-2-карбоновой кислоты.

Стадия А. Метиловый эфир 5-(3-трет-бутоксикарбониламино-проп-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты. Смесь трет-бутилового эфира проп-2-инилкарбаминовой кислоты (1,67 г, 0,011 ммоль), метилового эфира 5-бромтиофен-2-карбоновой кислоты (2,50 г, 0,011 ммоль), тетракистрифенилфосфина(0) палладия (0,622 г, 0,0538 ммоль), CuI (0,102 г, 0,538 ммоль) и триэтиламина (1,57 мл, 0,011 ммоль) в 50 мл ацетонитрила в атмосфере азота нагревают с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 75 мл EtOAc, промывают 5,5%-ным раствором HCl, водой и рассолом, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме до состояния масла. Продукт очищают флэш-хроматографией (от 9:1 до 4:1 смесь гексанов:EtOAc), получая указанное в заглавии соединение в виде масла (2,06 г). МС 313 ($\text{M} + 18$).

Стадия Б. Метиловый эфир 5-(3-трет-бутоксикарбониламинопропил)тиофен-2-карбоновой кислоты.

Смесь метилового эфира 5-(3-трет-бутоксикарбониламино-проп-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты (2,06 г) и 10% палладия на угле (1,03 г) в 50 мл MeOH гидрируют на шейкере Парра при 344,738 кПа (50 пси) H_2 в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют через целит (Celite) при помощи MeOH и фильтрат концентрируют в вакууме, получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (1,93 г). МС 317 ($\text{M} + 18$).

Стадия В. Метиловый эфир 5-(3-аминопропил)тиофен-2-карбоновой кислоты. Раствор метилового эфира 5-(3-трет-бутоксикарбониламинопропил)тиофен-2-карбоновой кислоты (0,118 г, 0,5 ммоль) в 50 мл MeOH охлаждают до 0°C и насыщают HCl (г). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 90 мин. Раствор концентрируют до состояния твердого вещества, которое распределяют между EtOAc и насыщенным раствором NaHCO_3 . Слои разделяют и органический слой промывают рассолом, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме, получая указанное в заглавии соединение в виде масла (399 мг). МС 200 ($\text{M} + 1$).

Препарат ГГ2. Гидрохлорид метилового эфира 5-(3-аминопропил)фуран-2-карбоновой кислоты.

Указанное в заглавии соединение получают из соответствующих исходных веществ способом, аналогичным способу для препарата ГГ1, со следующими изменениями.

Гидрирование, выполняемое на стадии Б, проводят в течение 5,5 ч. На стадии В реакци-

онную смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре и концентрируют в вакууме, получая указанное в заглавии соединение в виде гидрохлорида.

Препарат ДД1. трет-Бутиловый эфир 5-(3-аминопропил)тиофен-2-карбоновой кислоты.

Стадия А. Бензиловый эфир проп-2-инилкарбаминовой кислоты.

К раствору пропаргиламина (6,4 г, 71,2 ммоль) в пиридине (100 мл) добавляют бензилхлорформат (13,37 г, 78,2 ммоль) в 100 мл CH_2Cl_2 за 0,5 ч. Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч и летучие вещества удаляют в вакууме. Остаток растворяют в EtOAc и органический раствор промывают водой (2х). Органический раствор промывают разбавленным водным раствором HCl, а затем насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический раствор сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме, получая указанное в заглавии соединение (4,43 г).

Стадия Б. трет-Бутиловый эфир 5-(3-бензилоксикарбониламино-проп-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты.

Указанное в заглавии соединение получают из соответствующих исходных веществ способом, аналогичным стадии А препарата ГГ1.

Стадия В. Гидрохлорид трет-бутилового эфира 5-(3-аминопропил)тиофен-2-карбоновой кислоты. К раствору трет-бутилового эфира 5-(3-бензилоксикарбониламино-проп-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты (1,0 г, 2,69 ммоль) в 15 мл MeOH и 2,69 мл 1н. водного раствора HCl добавляют $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (1 г). Смесь встряхивают на шейкере Парра при 310,2642 кПа (45 пси) H_2 в течение 16 ч. Катализатор удаляют фильтрованием через целит (Celite) и добавляют дополнительное количество $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (1 г). Смесь встряхивают на шейкере Парра при 310,2642 кПа (45 пси) H_2 в течение 6 ч и катализатор удаляют фильтрованием через целит (Celite). Раствор концентрируют в вакууме. Остаток подвергают азеотропной перегонке с CCl_4 и перетируют с Et_2O , получая указанный в заглавии амин (360 мг).

Препарат EE1. Метилловый эфир 5-{3-[3-(3-хлорфенил)пропиламино]пропил}тиофен-2-карбоновой кислоты.

Раствор метилового эфира 5-(3-аминопропил)тиофен-2-карбоновой кислоты (0,118 г, 0,5 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,071 г, 0,55 ммоль) в 10 мл MeOH перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляют 3-(3-хлорфенил)пропионовый альдегид (0,093 г, 0,55 ммоль). Смесь перемешивают в течение 90 мин. Реакционную смесь охлаждают до 0°C , добавляют NaBH_4 (0,83 мл, 5,98 ммоль) и смесь перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждают смешиванием со смесью NaHCO_3 и воды (1:1) и промывают CH_2Cl_2 . Экстракты CH_2Cl_2 промывают рассолом, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концен-

трируют в вакууме, получая указанное в заглавии соединение в виде масла (171 мг). МС 352 (M+1).

Препараты EE2-EE4.

Препараты EE2-EE4 получают из соответствующих исходных веществ способом, аналогичным способу для препарата EE1.

Препарат EE2. трет-Бутиловый эфир 5-{3-[3-(3-хлорфенил)пропиламино]пропил}тиофен-2-карбоновой кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.51 (d, 1H), 7.25-7.05 (m, 4H), 6.74 (d, 1H), 2.83 (t, 2H), 2.72-2.59 (m, 6H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.53 (s, 9H); МС 394 (M+1).

Препарат EE3. Метилловый эфир 5-{3-[3-(3-хлорфенил)пропиламино]пропил}фуран-2-карбоновой кислоты.

МС 336 (M+1).

Препарат EE4. Метилловый эфир 5-{3-[3-(3-хлорфенил)пропиламино]пропил}тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты.

МС 340 (M+1).

Препарат ЖЖ1. 3-(3-Хлорфенил)пропиламин.

Стадия А. 3-(3-Хлорфенил)акриламид.

Раствор 3-(3-хлорфенил)акриловой кислоты (15,0 г, 82,15 ммоль) в 50 мл тионилхлорида нагревают с обратным холодильником в течение 30 мин. Избыток тионилхлорида удаляют перегонкой при атмосферном давлении. Остаток подвергают вакуумной азеотропной перегонке с бензолом с образованием 17,288 г оранжевого масла. Масло растворяют в 25 мл CH_2Cl_2 и раствор медленно добавляют к жидкому NH_3 (20 мл, 80,07 ммоль) в CHCl_3 (50 мл) при -78°C . Полученную суспензию нагревают до комнатной температуры и концентрируют в вакууме, получая указанное в заглавии соединение в виде серого твердого вещества (19,38 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.57 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 6.64 (d, 1H); МС 182 (M+1), 180 (M-1).

Стадия Б. 3-(3-Хлорфенил)пропиламин.

1,0М раствор LiAlH_4 в ТГФ (6,0 мл, 6,0 ммоль) по каплям добавляют к суспензии 3-(3-хлорфенил)акриламида (1,0 г, 5,51 ммоль) в 30 мл ТГФ при 0°C . Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 5 ч. Добавляют дополнительное количество 1М LiAlH_4 (4мл) и реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч. Добавляют дополнительное количество 1М LiAlH_4 (2 мл) и реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждают смешиванием с водой, которую добавляют по каплям. Смесь для удаления ТГФ концентрируют в вакууме и разбавляют водой. Водный раствор экстрагируют EtOAc. Органический раствор промывают водой, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в CHCl_3 и органический раствор промывают 1М HCl. pH водного раствора доводят до 11 добавлением

1M NaOH, и продукт экстрагируют CHCl_3 . Органический раствор сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме, получая указанное в заглавии соединение в виде желтого масла (0,134 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.0-7.22 (m, 3H), 7.16 (m, 1H), 2.74 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.74 (m, 2H); МС 170 (M+1).

Препарат 331. 4-Пиримидин-2-илбензальдегид.

Раствор 2-бромпиримидина (1,00 г, 6,3 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (0,218 г, 0,189 ммоль) в диметиловом эфире этиленгликоля (30 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляют раствор 4-формилбензолбороновой кислоты (1,14 г, 7,61 ммоль) и бикарбоната натрия (1,58 г, 18,9 ммоль) в 15 мл воды и реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь разбавляют водой и CH_2Cl_2 . Слои разделяют и водный раствор промывают CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (от 10 до 30% смесь гексанов в EtOAc), получая указанное в заглавии соединение (0,979 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 10.11 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.23 (s, 2H).

Препараты 332-337

Препараты 332-337 получают из соответствующих исходных веществ способом, аналогичным способу для препарата 331.

Препарат 332. 4-Пиридин-2-илбензальдегид.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 10.09 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.95 (s, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.29 (m, 1H); МС 184 (M+1).

Препарат 333. 4-Пиридин-3-илбензальдегид.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 10.04 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.39 (m, 1H); МС 184 (M+1).

Препарат 334. 4-Пиридин-4-илбензальдегид.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 10.03 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.52 (s, 2H); МС 184 (M+1).

Препарат 335. 4-Тиазол-2-илбензальдегид. МС 189 (M+).

Препарат 336. 4-Пиримидин-5-илбензальдегид.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 10.03 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.03 (m, 2H), 7.76 (m, 2H).

Препарат 337. 4-Пиразин-2-илбензальдегид.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 10.03 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.03 (d, 2H).

Препарат ИИ1. Этиловый эфир 5-(3-оксопропил)-1H-пирозол-3-карбоновой кислоты.

Стадия А. 5-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)пентан-2-он.

Раствор 3-ацетил-1-пропанола (3,000 г, 29,37 ммоль), трет-бутилдиметилсиланилхлорида (4,522 г, 30,00 ммоль) и имидазола (5,004 г, 73,5 ммоль) в ДМФ (40 мл) нагревают при 40°C в течение 5 ч и перемешивают при комнатной температуре в течение 66 ч. Добавляют воду (60 мл) и продукт экстрагируют EtOAc (4x50 мл). Объединенные органические экстракты промывают водой (2x50 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Очистка флэш-хроматографией (смесь гексанов:EtOAc 9:1) приводит к указанному в заглавии соединению (3,722 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 3.59 (t, 2H), 2.49 (t, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); МС 217 (M+1).

Стадия Б. Этиловый эфир 7-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-2,4-диоксоэнантовой кислоты. Диэтилоксалат (4,048 г, 37,7 ммоль) добавляют к твердому этилату натрия (0,472 г, 69,3 ммоль) при 0°C, а затем медленно добавляют 5-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пентан-2-он (1,500 г, 69,3 ммоль). Полученный оранжевый раствор перемешивают при 0°C в течение 10 минут и при комнатной температуре в течение 3 ч. Очистка флэш-хроматографией (от 19:1 смесь гексанов:EtOAc до 9:1 EtOAc:MeOH) приводит к указанному в заглавии соединению (1,982 г); МС 317 (M+1).

Стадия В. Этиловый эфир 5-[3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-1H-пирозол-3-карбоновой кислоты.

Раствор этилового эфира 7-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-2,4-диоксоэнантовой кислоты (1,627 г, 51,4 ммоль) и гидразина (17 мл, 55 ммоль) в EtOH нагревают с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме. Очистка флэш-хроматографией (6:4 смесь гексанов:EtOAc) приводит к указанному в заглавии соединению (333 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 6.64 (s, 1H), 4.37 (q, 2H), 3.67 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.38 (t, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); МС 313 (M+1).

Стадия Г. Этиловый эфир 5-(3-гидроксипропил)-1H-пирозол-3-карбоновой кислоты. Раствор этилового эфира 5-[3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-1H-пирозол-3-карбоновой кислоты (327 мг, 1,05 ммоль) и фторида тетрабутиламмония (288 мг, 1,10 ммоль) в ТГФ (50 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (от EtOAc до EtOAc:MeOH 19:1) приводит к указанному в заглавии соединению (165 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 6.58 (s, 1H), 4.35 (q, 2H), 3.71 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.36 (t, 3H); МС 199 (M+1).

Стадия Д. Этиловый эфир 5-(3-оксипропил)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты. Диметилсульфоксид (0,14 мл, 1,9 ммоль) медленно добавляют к раствору оксалилхлорида (0,137 мг, 1,08 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) и ТГФ (1 мл) при -78°C . После перемешивания в течение 5 мин раствор по каплям добавляют к раствору этилового эфира 5-(3-гидроксипропил)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (178 мг, 0,898 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивают в течение 0,5 ч и добавляют триэтиламин (0,64 мл). Суспензию перемешивают в течение 40 мин и нагревают до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляют CH_2Cl_2 :смесь гексанов (1:4, 40 мл) и смесь промывают 10%-ным водным раствором бисульфата натрия (15 мл), а затем водой (2 x 10 мл). Органический раствор сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют, получая указанный в заглавии альдегид.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 9.82 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.35 (q, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.34 (t, 3H); МС 197 (M+1).

Препарат КК1. Метилловый эфир [5-(метансульфониламинометил)тиофен-2-ил]уксусной кислоты.

К раствору метилового эфира тиофен-2-илуксусной кислоты (2 мл, 12,8 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) по каплям за 10 мин добавляют концентрированный раствор HCl (0,4 мл, 4,8 ммоль). Добавляют хлорид цинка (78 мг, 0,57 ммоль) и реакционную смесь опускают в предварительно нагретую водяную баню при 45°C и перемешивают в течение 15 мин. Хлороводород барботируют в раствор в течение 2-3 мин. Температура реакции повышается до 60°C . При охлаждении по каплям добавляют 37%-ный водный раствор формальдегида (1,24 мл, 16 ммоль), при этом температура повышается до 70°C . Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и порциями добавляют метансульфонамид (1,25 г, 12,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч и вливают в EtOAc (60 мл). Органический раствор промывают водой и водный раствор промывают EtOAc (60 мл). Объединенные органические растворы промывают рассолом, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Очистка флэш-хроматографией (CHCl_3) приводит к указанному в заглавии соединению (69%) в виде масла золотистого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 6.85 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.80 (s, 3H).

Препарат ЛЛ1. 5-(3-Бромпропил)бензо[1,3]диоксол.

Стадия А. 3-Бензо[1,3]диоксол-5-илпропан-1-ол.

Алюмогидрид лития (1М в ТГФ, 30 мл, 30 ммоль) медленно добавляют к раствору 3-бензо[1,3]диоксол-5-илпропионовой кислоты (5,83 мл, 30 ммоль) в ТГФ (60 мл) при 0°C . Ре-

акционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Раствор порциями добавляют к смеси льда (200 г) и концентрированного раствора HCl (2 мл). Продукт экстрагируют EtOAc . Органический раствор сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Флэш-хроматография (смесь гексанов: EtOAc 6:4) приводит к указанному в заглавии спирту (4,51 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 6.73-6.62 (m, 3H), 5.91 (s, 2H), 3.66 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 1.84 (m, 2H).

Стадия Б. 5-(3-Бромпропил)бензо[1,3]диоксол.

Следуя методике, описанной в стадии Б препарата П1, 3-бензо[1,3]диоксол-5-илпропан-1-ол превращают в указанный в заглавии бромид.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 6.74-6.63 (m, 3H), 5.92 (s, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.11 (m, 2H).

Препарат ММ1. 2-(3-Йодпропил)фуран.

К раствору 3-фуран-2-илпропан-1-ола (6,3 г, 50 ммоль) в пиридине (40 мл) при -15°C порциями добавляют п-толуолсульфонилхлорид (11,4 г, 60 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч. Добавляют воду (10 x 0,5 мл) и смесь вливают в смесь концентрированного раствора HCl (65 мл) и льда (200 гм). Продукт экстрагируют Et_2O и органический раствор сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют, получая желтое масло. Масло добавляют к смеси NaI (9 г, 60 ммоль) в ацетоне (70 мл) и реакционную смесь перемешивают в течение 15 ч. Нерастворимые вещества удаляют фильтрованием и фильтрат концентрируют в вакууме. Очистка флэш-хроматографией (смесь гексанов) приводит к указанному в заглавии соединению (7,2 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d 7.30 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.04 (m, 1H), 3.19 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.14 (m, 2H).

Препарат НН1. Гидрохлорид метилового эфира 3-(3-аминопропил)бензойной кислоты.

Стадия А. Метилловый эфир 3-(3-трет-бутоксикарбониламинопроп-1-инил)бензойной кислоты. Следуя основной методике, описанной в стадии А препарата В1, трет-бутиловый эфир проп-2-инилкарбаминовой кислоты подвергают реакции сочетания с 3-бромметилбензоатом, получая указанное в заглавии соединение. МС 307 (M+18).

Стадия Б. Метилловый эфир 3-(3-трет-бутоксикарбониламинопропил)бензойной кислоты. Следуя основной методике, описанной в стадии Б препарата В1, метилловый эфир 3-(3-трет-бутоксикарбониламинопроп-1-инил)бензойной кислоты гидрируют, получая указанное в заглавии соединение. МС 311 (M+18).

Стадия В. Гидрохлорид метилового эфира 3-(3-аминопропил)бензойной кислоты. Раствор метилового эфира 3-(3-трет-бутоксикарбонил-

аминопропил)бензойной кислоты (565 мг) в MeOH (25 мл) охлаждают до 0°C и раствор насыщают хлороводородом. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч и концентрируют в вакууме, получая указанный в заглавии амин (399 мг). МС 194 (M+1).

Препарат ОО1. трет-Бутиловый эфир [3-(2-метансульфониламиноэтил)фенил]уксусной кислоты.

Стадия А. трет-Бутиловый эфир 3-бромфенил уксусной кислоты. Смесь 3-бромфенил уксусной кислоты (5,00 г, 23,24 ммоль), трет-буанола (1,89 г, 25,57 ммоль), DMAP (3,12 г, 25,57 ммоль) и ЦКД (5,27 г, 25,57 ммоль) в CH₂Cl₂ (150 мл) перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в EtOAc и смесь фильтруют. Органический раствор последовательно промывают 5,5%-ным раствором HCl, водой, насыщенным раствором NaHCO₃ и рассолом. Органический раствор сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют, получая указанное в заглавии соединение (5,64 г).

Стадия Б. трет-Бутиловый эфир {2-[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)винил]фенил}уксусной кислоты. Смесь трет-бутилового эфира 3-бромфенил уксусной кислоты (5,64 г, 20,80 ммоль), N-винилфталимида (3,60 г, 20,80 ммоль), диизопропилэтиламина (3,63 г, 20,80 ммоль), ацетата палладия (107 мг, 0,478 ммоль) и три-о-толилфосфина (475 мг, 1,56 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивают при 90°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют ледяную воду (50 мл). Добавляют EtOAc (50 мл) и органический раствор промывают 5,5%-ным раствором HCl, а затем рассолом. Органический раствор сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка флэш-хроматографией (смесь гексанов:EtOAc от 9:1 до 4:1) приводит к указанному в заглавии соединению (1,95 г). МС 381 (M+18).

Стадия В. трет-Бутиловый эфир {2-[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)этил]фенил}уксусной кислоты. К раствору трет-бутилового эфира {2-[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)винил]фенил}уксусной кислоты (1,95 г) в ТГФ (50 мл) добавляют 10% Pd на угле (1,00 г) и реакцию смесь гидрируют на шейкере Парра при 344,738 кПа (50 пси) в течение 24 ч. Катализатор удаляют фильтрованием через целит (Celite) при помощи ТГФ. Летучие вещества удаляют в вакууме, получая указанное в заглавии соединение (1,97 г). МС 383 (M+18).

Стадия Г. трет-Бутиловый эфир [2-(2-аминоэтил)фенил]уксусной кислоты. Раствор трет-бутилового эфира {2-[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)винил]фенил}уксусной кислоты (1,97 г) и гидрата гидразина (1,97 мл) в EtOH (75 мл) нагревают с обратным холодиль-

ником в течение 90 мин. Твердые вещества удаляют фильтрованием и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в EtOAc (50 мл) и раствор промывают насыщенным раствором NaHCO₃, а затем рассолом. Органический раствор сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка флэш-хроматографией (CHCl₃:MeOH от 97,5:2,5, затем 95:5 до 9:1) приводит к указанному в заглавии соединению (853 мг). МС 236 (M+1).

Стадия Д. трет-Бутиловый эфир [3-(2-метансульфониламиноэтил)фенил]уксусной кислоты. Смесь трет-бутилового эфира [2-(2-аминоэтил)фенил]уксусной кислоты (422,5 г, 1,795 ммоль), триэтиламина (908 мг, 8,977 ммоль) и метансульфонилхлорида (226,2 мг, 1,975 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) объединяют и перемешивают при 0°C в течение 18 ч. Органический раствор последовательно промывают разбавленным раствором HCl, водой, насыщенным раствором NaHCO₃ и рассолом. Органический раствор сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют, получая указанный сульфонамид (535 мг). МС 331 (M+18).

Препарат ПП1. Метилловый эфир 5-(3-метансульфониламинопропил)фуран-2-карбоновой кислоты.

К раствору гидрохлорида метилового эфира 5-(3-аминопропил)фуран-2-карбоновой кислоты (препарат ГГ2) (150 мг, 0,683 ммоль) и триэтиламина (0,313 мл, 2,25 ммоль) в CH₂Cl₂ (15 мл) при 0°C добавляют метансульфонилхлорид (86 мг, 0,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Органический раствор последовательно промывают разбавленным раствором HCl, водой, насыщенным раствором NaHCO₃ и рассолом. Органический раствор сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют, получая указанный в заглавии сульфонамид (156 мг). МС 262 (M+1).

Препарат РР1. Гидрохлорид метилового эфира 5-(3-аминопропил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты.

Стадия А. Метилловый эфир 5-(3-трет-бутоксикарбониламинопроп-1-инил)фуран-2-карбоновой кислоты. Указанное в заглавии соединение получают способом, описанным в стадии А препарата ГГ1.

Стадия Б. Метилловый эфир 5-(3-трет-бутоксикарбониламинопропил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты и метилловый эфир 5-(3-трет-бутоксикарбониламинопроп-1-инил)фуран-2-карбоновой кислоты (1,69 г) в MeOH (50 мл) добавляют 10% палладия на угле (850 мг) и смесь гидрируют на шейкере Парра при 344,738 кПа (50 пси) в течение 18 ч. Катализатор удаляют фильтрованием через целит (Celite) и летучие вещества концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (смесь гекса-

нов:EtOAc 4:1) приводит к метиловому эфиру 5-(3-трет-бутоксикарбониламинопропил)фуран-2-карбоновой кислоты (422 мг, МС 284 М+), а затем к метиловому эфиру 5-(3-трет-бутоксикарбониламинопропил)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (903 мг).

Стадия В. Гидрохлорид метилового эфира 5-(3-аминопропил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты. Указанное в заглавии соединение получают из метилового эфира 5-(3-трет-бутоксикарбониламинопропил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты, следуя методике, описанной в стадии В для препарата ГГ2.

Препарат СС1. 3-(1Н-индол-3-ил)пропил-амин.

Описан способ получения указанного в заглавии реагента (Jackson, J. Am. Chem. Soc., 52, 5029-5033, 1990).

Препарат ТГ1. 2-(Бифенил-2-илокси) этиламин.

Указанный в заглавии реагент может быть получен известным способом (GB 521575).

Препарат УУ1. 2-(3-Хлорфенилсульфанил)этиламин.

Указанный в заглавии реагент может быть получен известным способом (Fed. Rep. Ger. Sci. Pharm., 56, 4, 229-234, 1988).

Препарат ФФ1. 2-(4-Хлорфенилсульфанил)этиламин.

Указанный в заглавии реагент может быть получен известным способом (Can. J. Chem., 37, 325-329, 1959).

Препарат ХХ1. 3-(4-Хлорфенил)пропил-амин.

Указанный в заглавии реагент может быть получен известным способом (J. Med. Chem., 39, 25, 4942-4951, 1996).

Препарат ЦЦ1. 4-Фенетилсульфанилбензальдегид.

Указанный в заглавии реагент может быть получен известным способом (EP 332331).

Препарат ЧЧ1. 4-(2-Оксопирролидин-1-ил)бензальдегид.

Указанный в заглавии реагент может быть получен известным способом (Kukalenko, Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Trans.), 8, 43, 1972).

Препарат ШШ1. 4-Циклогексилбензил-амин.

Указанный в заглавии реагент может быть получен известным способом (Meglio and co-workers, Farmaco Ed. Sci.; IT; 35, 3, 191-202, 1980).

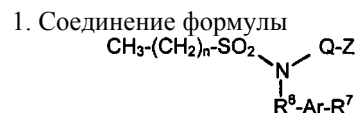
Препарат ЩЩ1. 3-Гидрокси-4-пропокси-бензальдегид.

Указанный в заглавии реагент может быть получен известным способом (Beke, Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 14, 325-8, 1958).

Препарат ЯЯ1. 5-Фенилфуран-2-карбальдегид.

Указанный в заглавии реагент может быть получен известным способом (D'Auria and co-workers, Heterocycles, 24, 6, 1575-1578, 1986).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ



или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

где n равно числу от 0 до 5;

группировка $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-$ возможно моно-, ди- или тризамещена по углероду независимо гидрокси, (C_1-C_4) алкилом или галогеном-;

Q представляет собой

$-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкилен-W- (C_1-C_3) алкилен-,

$-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ алкилен-, причем указанный $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ алкилен- возможно замещен заместителями в количестве вплоть до четырех, независимо выбранными из фтора- или (C_1-C_4) алкила,

$-\text{X}-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ алкилен-,

$-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ алкилен-X-,

$-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ алкилен-X- (C_1-C_3) алкилен-,

$-(\text{C}_2-\text{C}_4)$ алкилен-W-X- (C_0-C_3) алкилен-,

$-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ алкилен-X-W- (C_1-C_3) алкилен-,

$-(\text{C}_2-\text{C}_5)$ алкилен-W-X-W- (C_1-C_3) алкилен-,

где два присутствующих W не зависят друг от друга,

$-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкиленэтенилен- (C_1-C_4) алкилен-,

$-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкиленэтенилен- (C_0-C_2) алкилен-

X- (C_0-C_5) алкилен-,

$-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкиленэтенилен- (C_0-C_2) алкилен-

X-W- (C_1-C_3) алкилен-,

$-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкиленэтинилен- (C_1-C_4) алкилен-

или

$-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкиленэтинилен-X- $(\text{C}_0-$

$\text{C}_3)$ алкилен-;

W представляет собой окси, тио, сульфино, сульфони, аминосульфони-, -моно-N- (C_1-C_4) алкиленаминоссульфонил-, сульфониамино, N- (C_1-C_4) алкиленсульфониамино, карбоксамидо, N- (C_1-C_4) алкиленкарбоксамидо, карбоксамидоокси, N- (C_1-C_4) алкиленкарбоксамидоокси, карбамоил, -моно-N- (C_1-C_4) алкиленкарбамоил, карбамоилокси или -моно-N- (C_1-C_4) алкиленкарбамоилокси, где указанные алкильные группы W возможно замещены по углероду атомами фтора в количестве от одного до трех;

X представляет собой 5- или 6-членное ароматическое кольцо, которое возможно имеет один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы; причем указанное кольцо возможно моно- или дизамещено независимо галогеном-, (C_1-C_3) алкилом, трифторметилом, трифторметилокси, дифторметилокси, гидроксилом, (C_1-C_4) алкокси или карбамоилом;

Z представляет собой карбоксил, (C_1-C_6) алкоксикарбонил, тетразолил, 1,2,4-оксадиазолил, 5-оксо-1,2,4-оксадиазолил, (C_1-C_4) алкилсульфонилкарбамоил или фенилсульфонилкарбамоил;

R^6 представляет собой связь, (C_1-C_8) алкилен, тио (C_1-C_4) алкилен или окси (C_1-C_4) алкилен, причем указанный (C_1-C_8) алкилен является воз-

можно мононенасыщенным и где R^6 возможно моно-, ди- или тризамещен независимо фтором-, метилом или хлором-;

Ag является частично насыщенным, полностью насыщенным или полностью ненасыщенным 5-8-членным кольцом, которое возможно имеет от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, или бициклическим кольцом, состоящим из двух конденсированных частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных 5- или 6-членных колец, взятых независимо, которое возможно имеет от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

R^7 представляет собой -H, -V-Ag², -S-Ag² или -O-Ag², где Ag² является частично насыщенным, полностью насыщенным или полностью ненасыщенным 5-8-членным кольцом, которое возможно имеет от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, или бициклическим кольцом, состоящим из двух конденсированных частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных 5- или 6-членных колец, взятых независимо, которое возможно имеет от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

указанные группировки Ag и Ag² возможно замещены по углероду на одном кольце, если группировка является моноциклической, или на одном или обоих кольцах, если группировка является бициклической, заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из R^1 , R^2 и R^3 , где R^1 , R^2 и R^3 представляют собой гидрокси, нитро, галоген-, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкокси(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкоксикарбонил, (C₁-C₇)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₄)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₄)алканойл, формил, (C₁-C₈)алканойл, (C₁-C₆)алканойл(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₄)алканойламино, (C₁-C₄)алкоксикарбониламино, сульфониламино, (C₁-C₄)алкилсульфониламино, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₄)алкиламино, карбамоил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₄)алкилкарбамоил, циано-, тиол, (C₁-C₆)алкилтио, (C₁-C₆)алкилсульфинил, (C₁-C₄)алкилсульфонил или моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₄)алкиламиносульфинил;

R^1 , R^2 и R^3 возможно моно-, ди- или тризамещены по углероду независимо галогеном- или гидрокси и

V представляет собой связь или (C₁-C₃)алкилен, который возможно моно- или дизамещен независимо гидрокси или фтором-,

при условии, что когда R^6 представляет собой (C₂-C₄)алкилен, а R^7 представляет собой -H и Ag представляет собой циклопент-1-ил, циклогекс-1-ил, циклогепт-1-ил или циклоокт-1-ил, тогда указанные (C₅-C₈)циклоалкильные заместители не замещены по положению один гидрокси.

2. Соединение по п.1,

где группировка CH₃-(CH₂)_n- возможно моно-, ди- или тризамещена по углероду фтором-;

X представляет собой фенил, тиенил или тиазолил, причем указанные фенил, тиенил или тиазолил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом, метокси, дифторметокси или трифторметокси;

W представляет собой окси, тио или сульфонил;

Z представляет собой карбоксил, (C₁-C₄)алкоксикарбонил или тетразолил;

R^6 представляет собой метилен или этилен; каждый из Ag и Ag² независимо друг от друга представляет собой (C₅-C₇)циклоалкил, фенил, тиенил, тиазолил, пиридил, пиримидил, оксазолил, фуранил, имидазолил, изоксазолил, пиазинил или пиазолил;

R^1 представляет собой галоген-, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₇)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил или (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₄)алкил, причем указанные (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₇)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил или (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₄)алкил возможно моно-, ди- или тризамещены независимо гидрокси, фтором- или хлором- и

R^2 и R^3 представляют собой хлор-, фтор-, метил, метокси, дифторметокси, трифторметокси или трифторметил.

3. Соединение по п.2,

где n равно числу от 0 до 2,

Q представляет собой

-(C₂-C₆)алкилен-W-(C₁-C₃)алкилен-,

-(C₄-C₈)алкилен-, причем указанный -(C₄-C₈)алкилен- возможно замещен заместителями в количестве вплоть до четырех, независимо выбранными из фтора- или (C₁-C₄)алкила, -X-(C₂-C₃)алкилен-,

-(C₁-C₅)алкилен-X-,

-(C₁-C₃)алкилен-X-(C₁-C₃)алкилен-,

-(C₂-C₄)алкилен-W-X-(C₀-C₃)алкилен- или

-(C₀-C₄)алкилен-X-W-(C₁-C₃)алкилен-;

R^7 представляет собой -V-Ag² или -O-Ag²;

каждый из Ag и Ag² независимо друг от друга представляет собой фенил, пиридил или тиенил;

V представляет собой связь или (C₁-C₂)алкилен;

R^1 представляет собой хлор-, фтор-, (C₁-C₄)алкил или (C₁-C₄)алкокси, причем указанные (C₁-C₄)алкил и (C₁-C₄)алкокси возможно моно-, ди- или тризамещены независимо гидрокси или фтором- и

каждый из R^2 и R^3 независимо друг от друга представляет собой хлор- или фтор-.

4. Соединение по п.3, где соединение представляет собой

7-[(2'-гидроксиметилбифенил-4-илметил)метансульфониламино]энантовую кислоту,

7-{[4-(3-гидроксиметилтиофен-2-ил)бензил]метансульфониламино}энантовую кислоту или

- 7-[(2'-хлорбифенил-4-илметил)метансульфониламино]энантовую кислоту.
5. Соединение по п.3,
где n равно 0,
Q представляет собой n -гексилен,
Z представляет собой карбоксил,
 R^6 представляет собой метилен и группировка $-Ag-R^7$ представляет собой 4-(2-гидроксиметилфенил)фенил.
6. Соединение по п.3,
где n равно 0,
Q представляет собой n -гексилен,
Z представляет собой карбоксил,
 R^6 представляет собой метилен и группировка $-Ag-R^7$ представляет собой 4-(3-гидроксиметилтиен-2-ил)фенил.
7. Соединение по п.3,
где n равно 0;
Q представляет собой n -гексилен;
Z представляет собой карбоксил;
 R^6 представляет собой метилен; и группировка $-Ag-R^7$ представляет собой 4-(2-хлорфенил)фенил.
8. Соединение по п.1, где n равно числу от 0 до 5;
X представляет собой фенил, тиенил или тиазолил, причем указанные фенил, тиенил или тиазолил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом, метокси, дифторметокси или трифторметилокси;
- W представляет собой окси, тио или сульфони́л;
Z представляет собой карбоксил, (C_1-C_4) алкоксикарбонил или тетразолил;
 R^6 представляет собой (C_1-C_8) алкилен или окси (C_1-C_4) алкилен, причем указанный (C_1-C_8) алкилен возможно является мононенасыщенным, и где R^6 возможно моно-, ди- или тризамещен независимо метилом, фтором- или хлором-;
 R^7 представляет собой -H;
Ag представляет собой фенил, тиенил, пиридил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, нафталинил, бензо[b]фуранил, бензо[b]тиофенил, инданил, фуранил, бензо[1,3]диоксилил, бензимидазолил, бензизоксазолил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, 2,3-дигидробензофуранил, пирозолил, пиримидил, имидазолил, хинолинил, изохинолинил, бензоксазолил, бензотиазолил, индолил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил, циклогексил, циклопентил, циклобутил, циклогептил или хроманил;
 R^1 представляет собой галоген-, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_7) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, (C_1-C_7) алканоил или (C_3-C_7) циклоалкил (C_1-C_4) алкил, причем указанные (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_7) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, (C_1-C_7) алканоил или (C_3-C_7) циклоалкил (C_1-C_4) алкил возможно моно-, ди- или тризамещены независимо гидрокси, фтором- или хлором-; и

- каждый из R^2 и R^3 независимо друг от друга представляет собой гидрокси, галоген-, трифторметил, (C_1-C_7) алкил, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_5) алканоил, циано, (C_3-C_7) циклоалкил, (C_3-C_7) циклоалкил (C_1-C_4) алкил, формил, дифторметокси, трифторметокси или карбамоил.
9. Соединение по п.8,
где R^6 представляет собой метилен;
 n равно числу от 0 до 2;
 R^7 представляет собой -H;
Ag представляет собой фенил, тиазолил, пиридил, тиенил, оксазолил, фуранил, циклопентил или циклогексил, где Ag замещен, по меньшей мере, R^1 ;
 R^1 представляет собой (C_1-C_7) алкил или (C_1-C_5) алкокси, причем указанные (C_1-C_7) алкил или (C_1-C_5) алкокси возможно моно-, ди- или тризамещены независимо гидрокси или фтором- и
каждый из R^2 и R^3 независимо друг от друга представляет собой хлор-, фтор-, метил, дифторметокси, трифторметокси или трифторметил.
10. Соединение по п.9, где соединение представляет собой
7-{{4-(1-гидроксигексил)бензил}метансульфониламино}энантовую кислоту,
7-{{(4-бутилбензил)метансульфониламино}энантовую кислоту,
7-{{5-(1-гидроксигексил)тиофен-2-илметил}метансульфониламино}энантовую кислоту или
(3-{{(4-бутилбензил)метансульфонил-амино}метил}фенил)уксусную кислоту.
11. Соединение по п.9, где Q представляет собой $-(C_2-C_6)$ алкилен-W- (C_1-C_3) алкилен- и W представляет собой окси.
12. Соединение по п.9, где Q представляет собой $-(C_3-C_8)$ алкилен-, причем указанный $-(C_3-C_8)$ алкилен- возможно замещен атомами фтора в количестве от одного до четырех.
13. Соединение по п.12,
где n равно 0,
Q представляет собой n -гексилен,
Z представляет собой карбоксил,
 R^6 представляет собой метилен и группировка $-Ag-R^7$ представляет собой 4-(1-гидрокси- n -гексилен-1-ил)фенил.
14. Соединение по п.12,
где n равно 0,
Q представляет собой n -гексилен,
Z представляет собой карбоксил,
 R^6 представляет собой метилен и группировка $-Ag-R^7$ представляет собой 4-(n -бутилен-1-ил)фенил.
15. Соединение по п.12,
где n равно 0;
Q представляет собой n -гексилен;
Z представляет собой карбоксил;
 R^6 представляет собой метилен и группировка $-Ag-R^7$ представляет собой 5-(1-гидрокси- n -гексилен-1-ил)тиен-2-ил.

16. Соединение по п.9, где Q представляет собой $-X-(C_1-C_3)$ алкилен- и X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

17. Соединение по п.9, где Q представляет собой $-(C_1-C_3)$ алкилен-X- и X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

18. Соединение по п.9, где Q представляет собой $-(C_1-C_3)$ алкилен-X- (C_1-C_3) алкилен- и X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

19. Соединение по п.18, где n равно 0, Q представляет собой 3-метиленилфенилметил, Z представляет собой карбоксил, R^6 представляет собой метиленил и группировка $-Ar-R^7$ представляет собой 4-(н-бутилен-1-ил)фенил.

20. Соединение по п.9, где Q представляет собой $-(C_2-C_4)$ алкилен-W-X- (C_0-C_3) алкилен-, X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси и W представляет собой окси.

21. Соединение по п.9, где Q представляет собой $-(C_0-C_4)$ алкилен-X-W- (C_1-C_3) алкилен-, X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси и W представляет собой окси.

22. Соединение по п.9, где Q представляет собой $-(C_2-C_4)$ алкилен-W-X-W- (C_1-C_3) алкилен-, W представляет собой окси и X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

23. Соединение по п.9, где Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкиленэтилен- (C_1-C_4) алкилен-, R^7 представляет собой -H и Ag представляет собой фенил, тиазолил, пиридил или тиенил.

24. Соединение по п.9, где Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкиленэтилен- (C_0-C_2) алкилен-X- (C_0-C_3) алкилен- и X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

25. Соединение по п.9, где Q представляет собой $-(C_1-C_3)$ алкиленэтилен- (C_0-C_2) алкилен-X-W- (C_1-C_3) алкилен-, W представляет собой окси и X представляет собой тиенил или фенил,

причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

26. Соединение по п.9, где Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкиленэтилен- (C_1-C_4) алкилен-.

27. Соединение по п.9, где Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкиленэтилен-X- (C_0-C_3) алкилен- и X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

28. Соединение по п.8,

где n равно числу от 0 до 2;

R^6 представляет собой (C_1-C_8) алкилен;

Ag представляет собой фенил, тиазолил, пиридил, тиенил, бензофуранил, бензо[1,3]диоксолил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин, 2,3-дигидробензофуранил, бензимидазолил, бензо[b]тиофенил, циклопентил или циклогексил и каждый из R^1 , R^2 и R^3 независимо друг от друга представляет собой гидрокси, галоген-, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (C_1-C_4) алкокси или (C_1-C_7) алкил.

29. Соединение по п.28, где соединение представляет собой

7- $\{[3-(3\text{-хлорфенил})\text{пропил}]$ метансульфониламино $\}$ энантовую кислоту,

7- $\{[3-(3,5\text{-дихлорфенил})\text{пропил}]$ метансульфониламино $\}$ энантовую кислоту или

5-(3- $\{[3-(3\text{-хлорфенил})\text{пропил}]$ метансульфониламино $\}$ пропил)тиофен-2-карбоновую кислоту.

30. Соединение по п.28, где Q представляет собой $-(C_2-C_6)$ алкилен-W- (C_1-C_3) алкилен- и W представляет собой окси.

31. Соединение по п.28, где Q представляет собой $-(C_3-C_8)$ алкилен-, причем указанный $-(C_3-C_8)$ алкилен- возможно замещен атомами фтора в количестве от одного до четырех.

32. Соединение по п.31,

где n равно 0,

Q представляет собой н-гексиленил,

Z представляет собой карбоксил,

R^6 представляет собой пропилен и

группировка $-Ar-R^7$ представляет собой 3-хлорфенил.

33. Соединение по п.31,

где n равно 0,

Q представляет собой н-гексиленил,

Z представляет собой карбоксил,

R^6 представляет собой пропилен и

группировка $-Ar-R^7$ представляет собой 3,5-дихлорфенил.

34. Соединение по п.28, где Q представляет собой $-X-(C_1-C_3)$ алкилен- и X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

35. Соединение по п.28, где Q представляет собой $-(C_1-C_3)$ алкилен-X- и X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фе-

нил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

36. Соединение по п.35, где n равно 0, Q-Z представляет собой 3-(2-карбоксилтиен-5-ил)- n -пропилен, R^6 представляет собой пропилен и группировка $-Ar-R^7$ представляет собой 3-хлорфенил.

37. Соединение по п.28, где Q представляет собой $-(C_1-C_3)$ алкилен-X- (C_1-C_3) алкилен- и X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

38. Соединение по п.28, где Q представляет собой $-(C_2-C_4)$ алкилен-W-X- (C_0-C_3) алкилен-, X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси и W представляет собой окси.

39. Соединение по п.28, где Q представляет собой $-(C_0-C_4)$ алкилен-X-W- (C_1-C_3) алкилен-, X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси и W представляет собой окси.

40. Соединение по п.28, где Q представляет собой $-(C_2-C_4)$ алкилен-W-X-W- (C_1-C_3) алкилен-, W представляет собой окси и X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

41. Соединение по п.28, где Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкиленэтилен- (C_1-C_4) алкилен-, R^7 представляет собой -H и Ag представляет собой фенил, тиазолил, пиридил или тиенил.

42. Соединение по п.28, где Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкиленэтилен- (C_0-C_2) алкилен-X- (C_0-C_3) алкилен- и X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

43. Соединение по п.28,

где Q представляет собой $-(C_1-C_3)$ алкилен-этилен- (C_0-C_2) алкилен-X-W- (C_1-C_3) алкилен-, W представляет собой окси и

X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

44. Соединение по п.28, где Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкиленэтилен- (C_1-C_4) алкилен-.

45. Соединение по п.28, где Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкиленэтилен-X- (C_0-C_3) алкилен- и X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил воз-

можно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

46. Соединение по п.8, где n равно числу от 0 до 2, R^6 представляет собой окси- (C_1-C_4) алкилен, Ag представляет собой фенил, тиенил, тиазолил, пиридил, бензо[1,3]диоксолил, циклопентил или циклогексил и каждый из R^1 , R^2 и R^3 независимо друг от друга представляет собой гидроксид, галоген-, трифторметил, дифторметоксид, трифторметоксид, (C_1-C_4) алкоксид или (C_1-C_7) алкил.

47. Соединение по п.46, где соединение представляет собой

7- $\{[2-(3,5-дихлорфенокси)этил]метансульфониламино\}$ энантиомерную кислоту,

5-(3- $\{[2-(3,5-дихлорфенокси)этил]метансульфониламино\}$ пропил)тиофен-2-карбоновую кислоту или

N-[2-(3,5-дихлорфенокси)этил]-N-[6-(1H-тетразол-5-ил)гексил]метансульфонамид.

48. Соединение по п.46, где Q представляет собой $-(C_2-C_6)$ алкилен-W- (C_1-C_3) алкилен- и W представляет собой окси.

49. Соединение по п.46, где Q представляет собой $-(C_3-C_8)$ алкилен-, причем указанный $-(C_3-C_8)$ алкилен- возможно замещен атомами фтора в количестве от одного до четырех.

50. Соединение по п.49, где n равно 0, Q представляет собой n -гексил, Z представляет собой карбоксил, R^6 представляет собой оксиэтилен и группировка $-Ar-R^7$ представляет собой 3,5-дихлорфенил.

51. Соединение по п.46, где Q представляет собой X- (C_1-C_5) алкилен- и X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

52. Соединение по п.46, где Q представляет собой $-(C_1-C_5)$ алкилен-X- и X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

53. Соединение по п.52, где n равно 0; Q-Z представляет собой 3-(2-карбоксилтиен-5-ил)- n -пропилен; R^6 представляет собой оксиэтилен и группировка $-Ar-R^7$ представляет собой 3,5-дихлорфенил.

54. Соединение по п.46, где Q представляет собой $-(C_1-C_3)$ алкилен-X- (C_1-C_3) алкилен- и X представляет собой тиенил или фенил; причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

55. Соединение по п.46, где Q представляет собой $-(C_2-C_4)$ алкилен-W-X- (C_0-C_3) алкилен-; X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси, и W представляет собой окси.

56. Соединение по п.46, где Q представляет собой $-(C_0-C_4)$ алкилен-X-W- (C_1-C_3) алкилен-, X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси, и W представляет собой окси.

57. Соединение по п.46, где

Q представляет собой $-(C_2-C_4)$ алкилен-W-X-W- (C_1-C_3) алкилен-, W представляет собой окси и X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

58. Соединение по п.46, где Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкиленэтилен- (C_1-C_4) алкилен-, R^7 представляет собой -H и Ag представляет собой фенил, тиазолил, пиридил или тиенил.

59. Соединение по п.46, где Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкиленэтилен (C_0-C_2) алкилен-X- (C_0-C_3) алкилен- и X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

60. Соединение по п.46, где Q представляет собой $-(C_1-C_3)$ алкиленэтилен- (C_0-C_2) алкилен-X-W- (C_1-C_3) алкилен-, W представляет собой окси и X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

61. Соединение по п.46, где Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкиленэтилен- (C_1-C_4) алкилен-.

62. Соединение по п.46, где Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкиленэтилен-X- (C_0-C_3) алкилен- и X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

63. Соединение по п.8, где n равно числу от 0 до 2, R^6 представляет собой (C_3-C_8) алкилен, причем указанный (C_3-C_8) алкилен является моносубstituted, Ag представляет собой фенил, тиенил, тиазолил, пиридил, циклопентил или циклогексил и каждый из R^1 , R^2 и R^3 независимо друг от друга представляет собой гидрокси, галоген-, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (C_1-C_4) алкокси или (C_1-C_7) алкил.

64. Соединение по п.63, где соединение представляет собой

транс-4- $\{[3-(3,5-дихлорфенил)аллил]метансульфониламино\}$ бутокси)уксусную кислоту,

транс-N-[3-(3,5-дихлорфенил)аллил]-N-[6-(1H-тетразол-5-ил)гексил]метансульфонамид,

транс-5-(3- $\{[3-(3,5-дихлорфенил)аллил]метансульфониламино\}$ пропил)тиофен-2-карбоновую кислоту или

транс-[3- $\{[3-(3,5-дихлорфенил)аллил]метансульфониламино\}$ метил)фенил]уксусную кислоту.

65. Соединение по п.63, где Q представляет собой $-(C_2-C_6)$ алкилен-W- (C_1-C_3) алкилен- и W представляет собой окси.

66. Соединение по п.65, где n равно 0, Q представляет собой метилокси-n-бутилен, Z представляет собой карбоксил, R^6 представляет собой транс-2-n-пропенилен и группировка -Ar- R^7 представляет собой 3,5-дихлорфенил.

67. Соединение по п.63, где Q представляет собой $-(C_3-C_8)$ алкилен-, причем указанный $-(C_3-C_8)$ алкилен- возможно замещен атомами фтора в количестве от одного до четырех.

68. Соединение по п.67, где n равно 0, Q представляет собой n-гексилен, Z представляет собой 5-(1H-тетразолил), R^6 представляет собой транс-2-n-пропенилен и группировка -Ar- R^7 представляет собой 3,5-дихлорфенил.

69. Соединение по п.63, где Q представляет собой -X- (C_1-C_5) алкилен- и X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

70. Соединение по п.63, где Q представляет собой $-(C_1-C_3)$ алкилен-X- и X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

71. Соединение по п.70, где n равно 0, Q-Z представляет собой 3-(2-карбоксилтиен-5-ил)-n-пропилен, R^6 представляет собой транс-2-n-пропенилен, и группировка -Ar- R^7 представляет собой 3,5-дихлорфенил.

72. Соединение по п.63, где Q представляет собой $-(C_1-C_5)$ алкилен-X- (C_1-C_3) алкилен- и X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

73. Соединение по п.63, где Q представляет собой $-(C_2-C_4)$ алкилен-W-X- (C_0-C_3) алкилен-, X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси и W представляет собой окси.

74. Соединение по п.63, где Q представляет собой $-(C_0-C_4)$ алкилен-X-W- (C_1-C_3) алкилен-, X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси и W представляет собой окси.

75. Соединение по п.63, где Q представляет собой $-(C_2-C_4)$ алкилен-W-X-W- (C_1-C_3) алкилен-, W представляет собой окси и X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены

ны независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

76. Соединение по п.63, где Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкиленэтилен (C_1-C_4) алкилен-, R^7 представляет собой -H и Ag представляет собой фенил, тиазолил, пиридил или тиенил.

77. Соединение по п.63, где Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкиленэтилен (C_0-C_2) алкилен-X- (C_0-C_3) алкилен- и X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

78. Соединение по п.63, где Q представляет собой $-(C_1-C_3)$ алкиленэтилен $-(C_0-C_2)$ алкилен-X-W- (C_1-C_3) алкилен-, W представляет собой окси и X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

79. Соединение по п.63, где Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкиленэтилен $-(C_1-C_4)$ алкилен-.

80. Соединение по п.63, где Q представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкиленэтилен-X- (C_0-C_3) алкилен- и X представляет собой тиенил или фенил, причем указанные фенил и тиенил возможно моно- или дизамещены независимо фтором-, хлором-, трифторметилом или метокси.

81. Соединение по п.49, где n равно 0, Q представляет собой n-гексилен, Z представляет собой 5-(1H-тетразолил), R^6 представляет собой оксиэтил и группировка -Ag- R^7 представляет собой 3,5-дихлорфенил.

82. Соединение по п.72, где n равно 0, Q представляет собой 3-метиленфенилметил, Z представляет собой карбоксил, R^6 представляет собой транс-2-n-пропенилен и группировка -Ag- R^7 представляет собой 3,5-дихлорфенил.

83. Соединение по п.1,
где n равно числу от 0 до 2;

Q представляет собой $-(C_3-C_3)$ алкилен-O- (C_1-C_3) алкилен-, $-(C_5-C_7)$ алкилен-, причем указанный $-(C_5-C_7)$ алкилен- возможно замещен заместителями в количестве вплоть до четырех, независимо выбранными из фтора- или (C_1-C_4) алкила, $-(C_2-C_4)$ алкилен-X-, $-(CH_2)$ -метафенилен-O- (CH_2) -, который возможно моно- или дизамещен независимо метокси, трифторметилом, дифторметокси, трифторметокси, хлором- или фтором-, или

$-(CH_2)$ -метафенилен- (CH_2) -, который возможно моно- или дизамещен независимо метокси, трифторметилом, дифторметокси, трифторметокси, хлором- или фтором-;

R^7 представляет собой -V-Ag² или -O-Ag²;

V представляет собой связь или -CH₂-;

Z представляет собой карбоксил, (C_1-C_4) алкоксикарбонил или тетразолил;

X представляет собой тиенил, тиазолил или фуранил;

R^6 представляет собой метилен;

Ag представляет собой фенил, (C_5-C_7) циклоалкил, фуранил, тиенил, тиазолил или пиридил;

Ag² представляет собой (C_5-C_7) циклоалкил, фенил, тиенил, тиазолил, пиридил, пиримидил, оксазолил, фуранил, имидазолил, изоксазолил, пиразинил, триазолил или пиразолил;

R^1 представляет собой хлор-, фтор-, (C_1-C_4) алкил или (C_1-C_4) алкокси, причем указанные (C_1-C_4) алкил и (C_1-C_4) алкокси возможно моно-, ди- или тризамещены независимо гидроксидом или фтором- и

каждый из R^2 и R^3 независимо друг от друга представляет собой метокси, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, хлор- или фтор-.

84. Соединение по п.83, где

Q представляет собой $-(CH_2)$ -метафенилен- (CH_2) -;

R^7 представляет собой -Ag²;

Ag представляет собой фенил;

Ag² представляет собой (C_5-C_7) циклоалкил, фенил, тиенил, тиазолил, пиридил, пиримидил, оксазолил, фуранил, имидазолил, изоксазолил, пиразинил или пиразолил, причем указанный Ag² возможно моно- или дизамещен независимо R^1 или R^2 ;

R^1 представляет собой хлор-, фтор-, метил, метокси, трифторметил, дифторметокси или трифторметокси и

R^2 представляет собой метокси, хлор- или фтор-.

85. Соединение по п.83,

где Q представляет собой $-(CH_2)$ -метафенилен-O- (CH_2) -

R^7 представляет собой -Ag²;

Ag представляет собой фенил;

Ag² представляет собой (C_5-C_7) циклоалкил, фенил, тиенил, тиазолил, пиридил, пиримидил, оксазолил, фуранил, имидазолил, изоксазолил, пиразинил или пиразолил, причем указанный Ag² возможно моно- или дизамещен независимо R^1 или R^2 ;

R^1 представляет собой хлор-, фтор-, метил, метокси, трифторметил, дифторметокси или трифторметокси и

R^2 представляет собой метокси, хлор- или фтор-.

86. Соединение по п.84, где n равно 0, Z представляет собой карбоксил и группировка -Ag- R^7 представляет собой 4-(циклогексил) фенил.

87. Соединение по п.84, где n равно 0, Z представляет собой карбоксил и группировка -Ag- R^7 представляет собой 4-(тиазол-2-ил)фенил.

88. Соединение по п.84, где n равно 0, Z представляет собой карбоксил и группировка -Ag- R^7 представляет собой 4-(пиразин-2-ил)фенил.

89. Соединение по п.84, где соединение представляет собой

а) 3-{{(4-циклогексилбензил)метансульфонил}амино}метил}фенил}уксусную кислоту;

б) 3-{{метансульфонил-(4-тиазол-2-илбензил)амино}метил}фенил}уксусную кислоту или

в) 3-{{метансульфонил-(4-пиразин-2-илбензил)амино}метил}фенил}уксусную кислоту.

90. Соединение по п.1,

где n равно числу от 0 до 2;

Q представляет собой $-(C_2-C_4)$ алкилен-X-;

X представляет собой тиазолил или фуранил, причем указанные тиазолил или фуранил возможно моно- или дизамещены независимо метилом, метокси, фтором-, хлором-, трифторметилом, дифторметокси или трифторметокси;

R^6 представляет собой оксиэтилен или пропилен, причем указанный пропилен возможно является мононенасыщенным;

R^7 представляет собой -H;

Ar представляет собой фенил, тиенил, пиридил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиримидил, имидазолил, циклогексил, циклопентил, циклобутил или циклогептил;

R^1 представляет собой галоген-, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_7) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, (C_1-C_7) алканоил или (C_3-C_7) циклоалкил (C_1-C_4) алкил, причем указанные (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_7) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, (C_1-C_7) алканоил или (C_3-C_7) циклоалкил (C_1-C_4) алкил возможно моно-, ди- или тризамещены независимо гидроксидом, фтором- или хлором- и

каждый из R^2 и R^3 независимо друг от друга представляет собой метокси, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, фтор- или хлор-.

91. Соединение по п.90,

где n равно 0,

Z представляет собой карбоксил или (C_1-C_4) алкоксикарбонил,

Q представляет собой -пропилен-X-,

X представляет собой тиазолил,

R^6 представляет собой оксиэтилен или пропилен,

группировка -Ar- R^7 представляет собой фенил, который возможно моно- или дизамещен независимо фтором-, хлором-, метокси, метилом, дифторметокси, трифторметокси или трифторметилом.

92. Соединение по п.91, где Z представляет собой карбоксил, R^6 представляет собой пропилен и группировка -Ar- R^7 представляет собой 3-(хлор)фенил.

93. Соединение по п.91, где Z представляет собой карбоксил, R^6 представляет собой оксиэтилен и группировка -Ar- R^7 представляет собой 3,5-дихлорфенил.

94. Соединение по п.90, где соединение представляет собой

а) 2-(3-{{2-(3,5-дихлорфенокси)этил}метансульфонил}амино}пропил)тиазол-4-карбоновую кислоту или

б) 2-(3-{{3-(3-хлорфенил)пропил}метансульфонил}амино}пропил)тиазол-4-карбоновую кислоту.

95. Способ лечения млекопитающего, имеющего состояние, при котором наблюдается низкая костная масса, при котором указанному млекопитающему вводят терапевтически эффективное количество соединения по п.1, или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства.

96. Способ по п.95, где лечат остеопороз, остеопению, детскую идиопатическую потерю кости или потерю кости, связанную с периодонитом.

97. Способ по п.96, где лечат остеопороз у человека.

98. Способ по п.95, где лечат остеопороз, индуцированный глюкокортикоидом, остеопороз, индуцированный гипертиреозом, остеопороз, индуцированный иммобилизацией, остеопороз, индуцированный гепарином, или остеопороз, индуцированный иммуносупрессивным средством.

99. Способ наращивания и сохранения костной массы у млекопитающего, при котором млекопитающему вводят терапевтически эффективное количество соединения по п.1, или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства.

100. Способ по п.99, где осуществляют заживление кости после лицевой реконструкции, верхнечелюстной реконструкции или нижнечелюстной реконструкции, индуцируют вертебральный синостоз или усиливают вытяжение длинных костей, усиливают скорость заживления костного трансплантата или усиливают вращение протеза.

101. Способ по п.99, где лечат перелом кости у человека.

102. Фармацевтическая композиция, которая содержит терапевтически эффективное количество соединения по п.1, или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства и фармацевтически приемлемый носитель.

103. Фармацевтическая композиция по п.102 для лечения остеопороза, где терапевтически эффективным количеством является количество, которое лечит остеопороз.

104. Фармацевтическая композиция для наращивания костной массы, которая содержит количество соединения по п.1, или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства, которое увеличивает костную массу, и фармацевтически приемлемый носитель.

105. Фармацевтическая композиция по п.104 для лечения перелома кости, где используют количество соединения по п.1, или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства, которое лечит перелом кости.

106. Фармацевтическая композиция для лечения состояния, при котором наблюдается низкая костная масса, у млекопитающего, кото-

рая содержит количество соединения по п.1, или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства, которое лечит состояние низкой костной массы, и фармацевтически приемлемый носитель.

107. Фармацевтическая композиция, содержащая

а) терапевтически эффективное количество соединения по п.1, или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства;

б) терапевтически эффективное количество антирезорбтивного агента и

в) фармацевтический носитель.

108. Фармацевтическая композиция по п.107, где антирезорбтивным агентом является

дролоксифен, ралоксифен, тамоксифен, 4-гидрокситамоксифен, торемифен, центхроман, левормелоксифен, идоксифен,

6-(4-гидроксифенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтоксифенил)бензил]нафталин-2-ол,

{4-[2-(2-азабицикло[2.2.1]гепт-2-ил)этоксифенил]}-[6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)бензо[б]тиофен-3-ил]метанон,

цис-6-(4-фторфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтоксифенил)]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол;

(-)-цис-6-фенил-5-[4-(2-пирролидин-1-илэтоксифенил)]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол;

цис-6-фенил-5-[4-(2-пирролидин-1-илэтоксифенил)]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол;

цис-1-[6'-пирролидиноэтоксифенил]-2-фенил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин;

1-(4'-пирролидиноэтоксифенил)-2-(4"-фторфенил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин;

цис-6-(4-гидроксифенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтоксифенил)]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол или

1-(4'-пирролидиноэтоксифенил)-2-фенил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин или их фармацевтически приемлемая соль.

109. Фармацевтическая композиция по п.107, где антирезорбтивным агентом является тилудроновая кислота, алендроновая кислота, ибандроновая кислота, ризедроновая кислота, этидроновая кислота, клодроновая кислота и памидроновая кислота или их фармацевтически приемлемая соль.

110. Способ лечения млекопитающего, имеющего состояние, при котором наблюдается низкая костная масса, при котором указанному млекопитающему вводят:

а) терапевтически эффективное количество соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и

б) терапевтически эффективное количество антирезорбтивного агента.

111. Способ по п.110, где антирезорбтивным агентом является

дролоксифен, ралоксифен, тамоксифен, 4-гидрокситамоксифен, торемифен, центхроман, левормелоксифен, идоксифен,

6-(4-гидроксифенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтоксифенил)бензил]нафталин-2-ол,

{4-[2-(2-азабицикло[2.2.1]гепт-2-ил)этоксифенил]}-[6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)бензо[б]тиофен-3-ил]метанон,

цис-6-(4-фторфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтоксифенил)]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол;

(-)-цис-6-фенил-5-[4-(2-пирролидин-1-илэтоксифенил)]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол;

цис-6-фенил-5-[4-(2-пирролидин-1-илэтоксифенил)]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол;

цис-1-[6'-пирролидиноэтоксифенил]-2-фенил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин;

1-(4'-пирролидиноэтоксифенил)-2-(4"-фторфенил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин;

цис-6-(4-гидроксифенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтоксифенил)]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол или

1-(4'-пирролидиноэтоксифенил)-2-фенил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин или их фармацевтически приемлемая соль.

112. Способ по п.110, где антирезорбтивным агентом является тилудроновая кислота, алендроновая кислота, ибандроновая кислота, ризедроновая кислота, этидроновая кислота, клодроновая кислота и памидроновая кислота или фармацевтически приемлемая соль.

113. Набор, содержащий

а) терапевтически эффективное количество соединения по п.1, или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства и фармацевтически приемлемый носитель в первой стандартной лекарственной форме;

б) терапевтически эффективное количество антирезорбтивного агента и фармацевтически приемлемый носитель во второй стандартной лекарственной форме и

в) контейнер, предназначенный для указанных первой и второй лекарственных форм.

114. Набор по п.113, где антирезорбтивным агентом является

дролоксифен, ралоксифен, тамоксифен, 4-гидрокситамоксифен, торемифен, центхроман, левормелоксифен, идоксифен,

6-(4-гидроксифенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтоксифенил)бензил]нафталин-2-ол,

{4-[2-(2-азабицикло[2.2.1]гепт-2-ил)этоксифенил]}-[6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)бензо[б]тиофен-3-ил]метанон,

цис-6-(4-фторфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтоксифенил)]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол;

(-)-цис-6-фенил-5-[4-(2-пирролидин-1-илэтоксифенил)]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол;

цис-6-фенил-5-[4-(2-пирролидин-1-илэтоксифенил)]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол;

цис-1-[6'-пирролидиноэтоксифенил]-2-фенил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ол;

цис-1-[6'-пирролидиноэтокси-3'-пиридил]-2-фенил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин;
1-(4'-пирролидиноэтоксифенил)-2-(4"-фторфенил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин;

цис-6-(4-гидроксифенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол или

1-(4'-пирролидинолэтоксифенил)-2-фенил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин или их фармацевтически приемлемая соль.

115. Набор по п.113, где антирезорбтивным агентом является тилудроновая кислота, алендроновая кислота, ибандроновая кислота, ризедроновая кислота, этидроновая кислота, клодроновая кислота и памидроновая кислота или их фармацевтически приемлемая соль.

116. Фармацевтическая композиция, содержащая

а) терапевтически эффективное количество соединения по п.1, или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства;

б) терапевтически эффективное количество анаболического агента, иного чем соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или пролекарство и

в) фармацевтический носитель.

117. Фармацевтическая композиция по п.116, где анаболическим агентом, иным чем соединение по п.1, является IGF-1, возможно с IGF-1-связывающим белком 3, простагландин, агонист/антагонист простагландина, фторид натрия, паратиреоидный гормон (ПТГ), активные фрагменты паратиреоидного гормона, гормон роста или средства, стимулирующие секрецию гормона роста, или их фармацевтически приемлемая соль.

118. Способ лечения млекопитающего, у которого наблюдается низкая костная масса, при котором указанному млекопитающему вводят

а) терапевтически эффективное количество соединения по п.1, или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства и

б) терапевтически эффективное количество костного анаболического агента, иного чем соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или пролекарство.

119. Способ по п.118, где анаболическим агентом, иным чем соединение по п.1, является IGF-1, простагландин, агонист/антагонист простагландина, фторид натрия, паратиреоидный гормон (ПТГ), активные фрагменты паратиреоидного гормона, гормон роста или средства, стимулирующие секрецию гормона роста, или их фармацевтически приемлемая соль.

120. Набор, включающий в себя

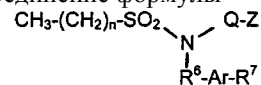
а) терапевтически эффективное количество соединения по п.1, или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства и фармацевтически приемлемый носитель в первой стандартной лекарственной форме;

б) терапевтически эффективное количество анаболического агента, иного чем соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или пролекарство, и фармацевтически приемлемый носитель во второй стандартной лекарственной форме и

в) контейнер, предназначенный для указанных первой и второй лекарственных форм.

121. Набор по п.120, где анаболическим агентом, иным чем соединение по п.1, является IGF-1, простагландин, агонист/антагонист простагландина, фторид натрия, паратиреоидный гормон (ПТГ), активные фрагменты паратиреоидного гормона, гормон роста или средства, стимулирующие секрецию гормона роста, или их фармацевтически приемлемая соль.

122. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, или пролекарство,

где n равно числу от 0 до 5;

группировка $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n$ - возможно моно-, ди- или тризамещена по углероду независимо гидроксильными, (C_1-C_4) алкилом или галогеном-;

Q представляет собой

$-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкилен-W- (C_1-C_3) алкилен-,

$-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ алкилен-, причем указанный $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ алкилен- возможно замещен заместителями в количестве вплоть до четырех, независимо выбранными из фтора- или (C_1-C_4) алкила,

$-\text{X}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ алкилен-,

$-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ алкилен-X-,

$-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ алкилен-X- (C_1-C_3) алкилен-,

$-(\text{C}_2-\text{C}_4)$ алкилен-W-X- (C_0-C_3) алкилен-,

$-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ алкилен-X-W- (C_1-C_3) алкилен-,

$-(\text{C}_2-\text{C}_5)$ алкилен-W-X-W- (C_1-C_3) алкилен-,

где два присутствующих W не зависят друг от друга,

$-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкиленэтилен- (C_1-C_4) алкилен-,

$-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкиленэтилен- (C_0-C_2) алкилен-

X- (C_0-C_3) алкилен-,

$-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкиленэтилен- (C_0-C_2) алкилен-

X-W- (C_1-C_3) алкилен-,

$-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкиленэтилен- (C_1-C_4) алкилен-

или

$-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкиленэтилен-X- (C_0-C_3) алкилен-;

W представляет собой окси, тио, сульфино, сульфонила, аминосульфонил-, -моно-N- (C_1-C_4) алкиленаминоссульфонил-, сульфониламино, N- (C_1-C_4) алкиленсульфониламино, карбоксамидо, N- (C_1-C_4) алкиленкарбоксамидо, карбоксамидоокси, N- (C_1-C_4) алкиленкарбоксамидоокси, карбамоил, -моно-N- (C_1-C_4) алкиленкарбамоил, карбамоилокси или -моно-N- (C_1-C_4) алкиленкарбамоилокси, где указанные алкильные группы W возможно замещены по углероду атомами фтора в количестве от одного до трех;

X представляет собой тетрагидрофуранил или 5- или 6-членное ароматическое кольцо,

которое возможно имеет один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы; причем указанное кольцо возможно моно- или дизамещено независимо галогеном-, (C₁-C₃)алкилом, трифторметилом, трифторметилокси, дифторметилокси, гидроксилом, (C₁-C₄)алкокси или карбамоилом;

Z представляет собой карбоксил, (C₁-C₆)алкоксикарбонил, тетразолил, 1,2,4-оксадиазолил, 5-оксо-1,2,4-оксадиазолил, 5-оксо-1,2,4-тиадиазолил, (C₁-C₄)алкилсульфонилкарбамоил или фенилсульфонилкарбамоил;

R⁶ представляет собой связь, (C₁-C₈)алкилен, тио(C₁-C₄)алкилен или окси(C₁-C₄)алкилен, причем указанные (C₁-C₈)алкилен возможно является мононенасыщенным, и где R⁶ возможно моно-, ди- или тризамещен независимо фтором-, метилом или хлором-;

Ag является частично насыщенным, полностью насыщенным или полностью ненасыщенным 5-8 членным кольцом, которое возможно имеет от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, или бициклическим кольцом, состоящим из двух конденсированных частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных 5- или 6-членных колец, взятых независимо, которое возможно имеет от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

R⁷ представляет собой -H, -V-Ar², -S-Ar², -O-Ar², -S-(C₁-C₃)-Ar², -(C₁-C₃)-S-Ar² или -(C₁-C₃)-S-(C₁-C₃)-Ar², где Ar² является частично насыщенным, полностью насыщенным или полностью ненасыщенным 5-8 членным кольцом, которое возможно имеет от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, или бициклическим кольцом, состоящим из двух конденсированных частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных 5- или 6-членных колец, взятых независимо, которое возможно имеет от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

указанные группировки Ag и Ar² возможно замещены по углероду, азоту или сере на одном кольце, если группировка является моноциклической, или на одном или обоих кольцах, если группировка является бициклической, заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из R¹, R² и R³, где R¹, R² и R³ представляют собой оксо, гидроксид, нитро, галоген-, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкокси(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкоксикарбонил, (C₁-C₇)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₄)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₄)алканоил, формил, (C₁-C₈)алканоил, (C₁-C₆)алканоил(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₄)алканоиламино, (C₁-C₄)алкоксикарбониламино, сульфонамидо, (C₁-C₄)алкилсульфонамидо, амино, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₄)алкиламино, карбамоил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₄)алкилкарбамоил, циано, тиол, (C₁-C₆)алкилтио, (C₁-

C₆)алкилсульфинил, (C₁-C₄)алкилсульфонил или моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₄)алкиламиносульфинил;

R¹, R² и R³ возможно моно-, ди- или тризамещены по углероду независимо галогеном- или гидроксидом и

V представляет собой связь или (C₁-C₃)алкилен, который возможно является мононенасыщенным и возможно моно- или дизамещен независимо гидроксидом или фтором-,

при условии, что когда R⁶ представляет собой (C₂-C₄)алкилен, а R⁷ представляет собой -H и Ag представляет собой циклопент-1-ил, циклогекс-1-ил, циклогепт-1-ил или циклоокт-1-ил, тогда указанные (C₅-C₈)циклоалкильные заместители не замещены по положению один гидроксидом.

123. Фармацевтическая композиция, содержащая

а) терапевтически эффективное количество соединения по п.122 или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства;

б) терапевтически эффективное количество 2-(4-метоксифенил)-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-этоксифеноксид)бензо[b]тиофен-6-ола или его фармацевтически приемлемой соли или 3-[4-(1,2-дифенилбут-1-енил)фенил]акриловой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли и

в) фармацевтический носитель.

124. Способ лечения млекопитающего, имеющего состояние, при котором наблюдается низкая костная масса, при котором указанному млекопитающему вводят:

а) терапевтически эффективное количество соединения по п.122 или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и

б) терапевтически эффективное количество 2-(4-метоксифенил)-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-этоксифеноксид)бензо[b]тиофен-6-ола или его фармацевтически приемлемой соли или 3-[4-(1,2-дифенилбут-1-енил)фенил]акриловой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

125. Набор, включающий в себя

а) терапевтически эффективное количество соединения по п.122 или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фармацевтически приемлемый носитель в первой стандартной лекарственной форме;

б) терапевтически эффективное количество 2-(4-метоксифенил)-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-этоксифеноксид)бензо[b]тиофен-6-ола или его фармацевтически приемлемой соли или 3-[4-(1,2-дифенилбут-1-енил)фенил]акриловой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель во второй стандартной лекарственной форме и

в) контейнер, предназначенный для указанных первой и второй лекарственных форм.

126. Способ лечения млекопитающего, нуждающегося в регенерации почки, при котором указанному млекопитающему вводят терапевтически эффективное количество соедине-

ния по п.122, или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства.

127. Способ лечения млекопитающего, имеющего состояние, при котором наблюдается низкая костная масса, при котором указанному млекопитающему вводят терапевтически эффективное количество соединения по п.122, или

его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства.

128. Фармацевтическая композиция, которая содержит терапевтически эффективное количество соединения по п.122, или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства и фармацевтически приемлемый носитель.

