

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091211 (13) A1

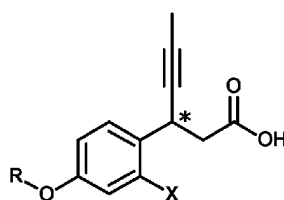
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.11.19(22) Дата подачи заявки
2019.01.07(51) Int. Cl. A61P 3/10 (2006.01)
C07C 57/42 (2006.01)
C07C 57/60 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 3-ФЕНИЛ-4-ГЕКСИНОВОЙ КИСЛОТЫ КАК АГОНИСТЫ GPR40

(31) PL424227; PL425625
(32) 2018.01.08; 2018.05.18
(33) PL
(86) PCT/EP2019/050194
(87) WO 2019/134984 2019.07.11
(71) Заявитель:
ЦЕЛОН ФАРМА С.А. (PL)(72) Изобретатель:
Мах Матеуш, Дзида Радослав, Смуга
Дамиан, Стельмах Филип, Матлока
Миколай, Базыдло Катажина,
Дубель Кшиштоф, Вечорек Мацей,
Печиколян Ежи (PL)(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Предложено соединение формулы (I), где R представляет собой неразветвленную или разветвленную первичную или вторичную ациклическую углеводородную C₃-C₁₅-группу, которая может быть насыщенной или ненасыщенной, или неразветвленную или разветвленную первичную или вторичную ациклическую углеводородную C₃-C₁₅-группу, которая может быть насыщенной или ненасыщенной, и где один или более атомов водорода заменены на атом фтора; X представляет собой атом водорода или атом галогена и * означает хиральный центр, и его соли. Указанное соединение подходит для лечения заболеваний, опосредованных GPR40, в частности диабета II типа.



(I)

A1

202091211

202091211

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ 3-ФЕНИЛ-4-ГЕКСИНОВОЙ КИСЛОТЫ КАК АГОНИСТЫ GPR40

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым производным 3-фенил-4-гексиновой кислоты, проявляющим активность в качестве агонистов рецептора GPR40, к
5 фармацевтическим композициям, содержащим указанные производные, и к их применению для лечения GPR40-опосредованных заболеваний, в частности диабета 2 типа.

Уровень техники

Рецепторы, сопряженные с G-белком (GPCR), представляют собой интегральные
10 мембранные белки, отвечающие за передачу сигнала через двойной липидный слой в эффекторные участки внутри клетки. Они участвуют в сигнальных каскадах посредством многих сигнальных молекул: гормонов, нейронных трансмисмиттеров, белков малого размера, коротких пептидных цепей, аминов, липидов, нуклеотидов или производных аминокислот и жирных кислот. Для каждой сигнальной молекулы
15 существует рецептор или группа рецепторов, способных связываться с определенной молекулой, инициируя в результате передачу сигнала через клеточную мембрану. GPCR играют роль во многих физиологических процессах, участвующих в регуляции работы, метаболизма, роста и иммунологической защиты клетки.

Сопряженный с G-белком рецептор 40 (GPCR40), также известный как рецептор
20 свободных жирных кислот 1 (FFA1), представляет собой белок, экспрессируемый в бета-клетках островков поджелудочной железы и в меньшей степени в головном мозге. Указанный рецептор активируется жирными кислотами и опосредует инсулинотропную активность, проявляемую жирными кислотами непосредственно на бета-клетках поджелудочной железы. Инсулинотропное действие GPR40 является
25 инсулинозависимым. Его активация приводит к усилению секреции инсулина бета-клетками только в присутствии повышенных концентраций глюкозы, что уменьшает риск гипогликемии.

Проведены масштабные исследовательские работы по поиску низкомолекулярных лигандов GPR40 и возможности их применения в фармакологической терапии,
30 главным образом, для лечения диабета 2 типа (Takafumi Hara, Ligands at Free Fatty Acid Receptor 1, Handbook of Experimental Pharmacology, Springer International Publishing AG 2016). Такие лиганды могут представлять собой потенциальные противодиабетические агенты, действующие в качестве антигипергликемических

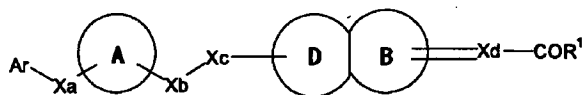
агентов без риска гипогликемии. Некоторые соединения доведены до фазы клинических испытаний, однако несмотря на их активность в отношении GPR40, обнаружено, что они являются потенциально гепатотоксичными или проявляют другие побочные эффекты, или вызывают повышение уровня инсулина без снижения уровня глюкозы. Поскольку GPR40 не экспрессируется в печени, то молекулярный механизм гепатотоксичности, вероятно, напрямую не связан с активацией GPR40, но, возможно, может иметь место ниже по каскаду передачи сигналов, активируемому после связывания лиганда. Такой механизм предположительно связан с ингибированием активности транспорта желчных кислот и нарушением гомеостаза желчных кислот.

Соединения, обладающие модулирующей активностью в отношении GPR40, в качестве общего структурного фрагмента обычно содержат кислотную головную группу, обычно карбоксильную группу в скелете фенилпропановой кислоты, которая предположительно отвечает за связывание рецептора, и гидрофобную концевую группу, обычно ароматический фрагмент, связанный с головной группой через линкер, обычно длиной 2-4 атома углерода, и предпочтительно через простой эфирный линкер.

Таким образом, в синтетических модуляторах имитирована структура жирных кислот, природных лигандов GPR40. В известных соединениях концевая группа может представлять собой моноциклическую или бициклическую группу.

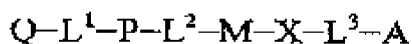
В WO2004/041266 в качестве регуляторов функции GPR40 описаны соединения, определенные лишь наличием фрагмента ароматического кольца и группы, способной высвобождать катион, в частности, карбокси-группы.

В WO2004/106276 в качестве регуляторов функции GPR40 описаны карбоновые кислоты, в которых головная группа представляет собой бициклическую группу формулы:

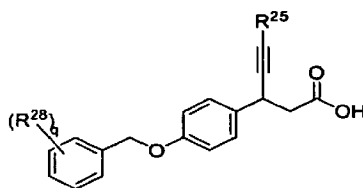


где A может представлять собой бензольное кольцо, Xc может представлять собой атом кислорода, D может представлять собой фенил, тиенил или тиазольное кольцо, B представляет собой 5-7-членное неароматическое кольцо, и Xd может представлять собой связь, CH или CH₂.

В WO2005/086661 описаны модуляторы GPR40 для регулирования уровней инсулина следующей формулы:

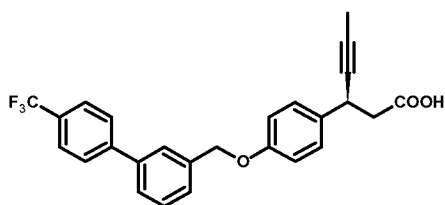


В частности, в WO2005/086661 в качестве модуляторов GPR40 описаны, среди прочих, карбоновые кислоты на основе скелета фенилпропановой кислоты, содержащие этинильный заместитель в бета-положении относительно карбокси-группы, имеющие



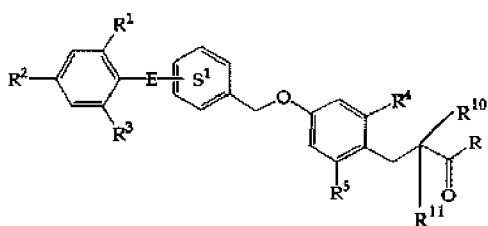
где R^{25} представляет собой водород или алкильную, оксиалкильную, арильную или гетероарильную группу, в частности, метильную группу, и R^{28} представляет собой фенильную или бензильную группу, необязательно замещенную различными заместителями, или пиридинильную или пирильную группу. В WO2005/086661 описано также соединение (3*R/S*)-3-[4-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]гекс-4-иновая кислота (соединение № 17.38), которая не охватывается представленными выше формулами, и для которой не представлена информация о биологической активности.

Одно из соединений, детально описанных в WO2005/086661, представляет собой (3*S*)-1-пропин-1-ил-4-[[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-ил]метокси]бензолпропановую кислоту (также известную под кодом AMG-837) следующей структурной формулы:

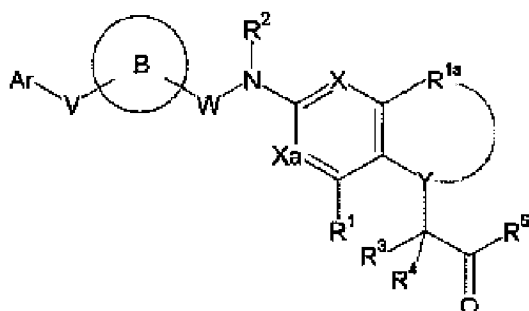


Согласно имеющимся данным, указанное соединение в фазе I клинических испытаний продемонстрировало увеличение уровня инсулина в плазме („Free Fatty Acid Receptors” Handbook of Experimental Pharmacology, том 236, ISBN 978-3-319-50692-0, DOI 10.1007/978-3-319-50693-7, Springer International Publishing AG 2017, с. 11). Однако дальнейшие исследования прекращены.

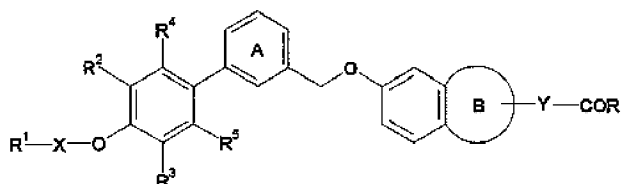
В WO2005/063729 в качестве модуляторов GPR40 описаны соединения с небикалической головной группой следующей формулы:



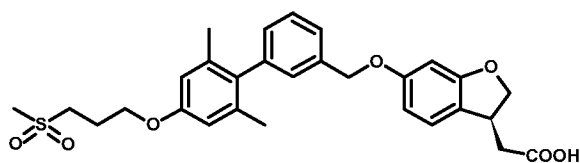
В WO2005/087710 описаны соединения с бициклической головной группой и азотным линкером формулы:



- 5 В WO2008/001931 в качестве модуляторов функции GPR40 описаны соединения формулы:



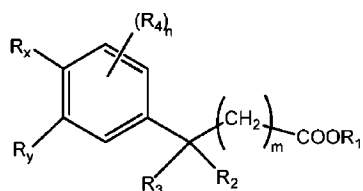
- с бициклической головной группой, где R¹ представляет собой алкилсульфонильную группу, R представляет собой гидрокси-группу, и В предпочтительно представляет собой тетрагидропирановое кольцо. Одно из описанных соединений представляет собой 2-[(3S)-6-[[3-[2,6-диметил-4-(3-метилсульфонилпропокси)фенил]фенил]-метокси]-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]уксусную кислоту (также известную как фазиглифам или TAK-875) следующей структурной формулы:



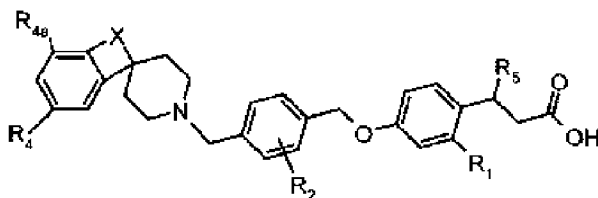
- 15 В фазе 3 клинических испытаний указанное соединение продемонстрировало способность снижать уровни глюкозы у пациентов с диабетом 2 типа. Однако

дальнейшие исследования были прекращены вследствие побочных эффектов для печени, связанных с ингибирующей активностью в отношении транспорта желчных кислот и нарушением гомеостаза желчных кислот (A. Mancini et al., „GPR40 agonists for the treatment of type 2 diabetes: life after “TAKing” a hit”, Diabetes Obesity and Metabolism 2015, том 17, с. 622–629).

В WO2013/128378 в качестве модуляторов функции GPR40 описаны соединения на основе скелета фенилпропановой кислоты, содержащие гетероциклический заместитель в бета-положении относительно карбокси-группы, следующей формулы:



В WO2011/046851 в качестве активаторов GPR40 описаны соединения, представляющие собой карбоновые кислоты на основе скелета фенилпропановой кислоты, содержащие этинильный заместитель в бета-положении относительно карбокси-группы и спиропиперидиновый заместитель в ароматическом концевом фрагменте, следующей формулы:

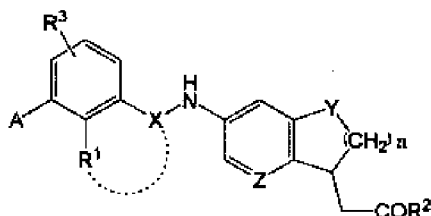


В WO2013/025424 описаны активаторы GPR40 на основе скелета фенилпропановой кислоты, содержащие этинильный заместитель в бета-положении относительно карбокси-группы и 1-(тиофен-2-илметил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин в качестве ароматического фрагмента.

В WO2015/105786 описаны активаторы GPR40 на основе скелета фенилпропановой кислоты, содержащие этинильный заместитель в бета-положении относительно карбокси-группы и бициклический триазолопиридиновый фрагмент в качестве ароматического фрагмента.

В WO2012/011125 описаны активаторы GPR40 на основе скелета фенилпропановой кислоты, содержащие циано-заместитель в бета-положении относительно карбоксигруппы и ароматический фрагмент с оксимной функциональной группой.

В WO2010/143733 описаны активаторы GPR40 формулы:

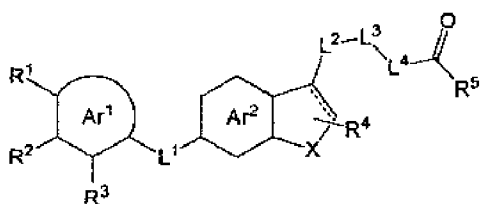


5

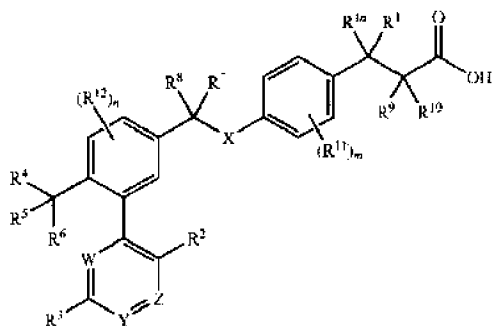
где линкер типа простого эфира заменен на линкер аминного типа, Y представляет собой CH₂, NH или O, Z представляет собой CH или N, и X представляет собой CH₂ или вместе с R₁ может образовывать алициклическое кольцо.

В WO2013/0125732 описаны ингибиторы грелин-О-ацетилтрансферазы (GOAT) формулы:

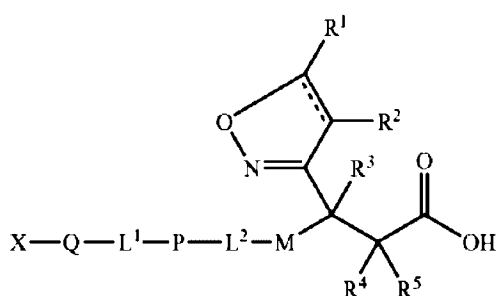
10



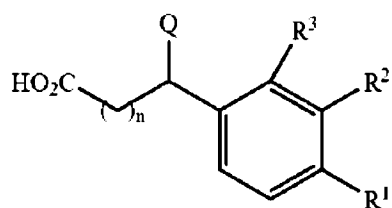
В US2009/0111859 в качестве ингибиторов GPR40 описаны соединения формулы:



В US2008/0090840 в качестве модуляторов GPR40 описаны соединения формулы:

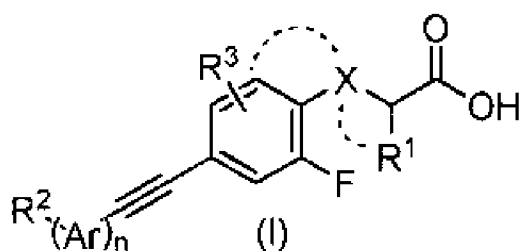


В US2008/0176912 в качестве модуляторов GPR40 описаны соединения формулы:



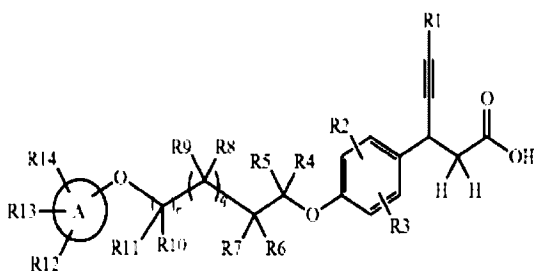
где Q представляет собой фенил или 5-членное гетероциклическое кольцо.

5 В WO2012/136221 в качестве модуляторов GPR40 описаны соединения формулы:



В US2012/004166 описаны арилоксиалкилен-замещенные производные гидроксибензилгексиновой кислоты следующей формулы, где А представляет собой (С6-С10)-арил, (С3-С10)циклоалкил или 4-12-членный гетероцикл и, в частности, фенил или пиридил, обладающие активностью в отношении активации GPR40 и

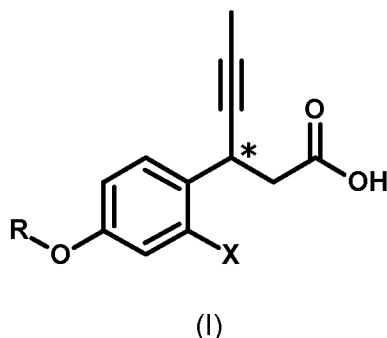
10 снижения уровня глюкозы в плазме, с возможным применением для лечения диабета.



Существует потребность в новых соединениях, демонстрирующих агонистическую активность в отношении GPR40 и потенциально подходящих для лечения метаболических заболеваний, особенно диабета 2 типа, предпочтительно без влияния на печень, в частности, без ингибирования секреции желчных кислот.

5 Сущность изобретения

Объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I):



где:

- R представляет собой:

10 неразветвленную или разветвленную, первичную или вторичную ациклическую углеводородную C3–C15 группу, которая может быть насыщенной или ненасыщенной, или

 неразветвленную или разветвленную, первичную или вторичную ациклическую углеводородную C3-C15 группу, которая может быть насыщенной или
15 ненасыщенной, и в которой один или более атомов водорода заменены уf атом фтора;

- X представляет собой атом водорода или атом галогена,

- * означает хиральный центр,

и его соли, в частности, фармацевтически приемлемые соли,

20 при условии, что формула (I) не включает 3-(4-{{(2E,3Z)-2-пропилиденпент-3-ен-1-ил}окси}фенил)гекс-4-иновую кислоту и (3R/S)-3-[4-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]гекс-4-иновую кислоту.

3-(4-{{(2E,3Z)-2-Пропилиденпент-3-ен-1-ил}окси}фенил)гекс-4-иновая кислота
является соединением, включенным в базу данных Национального центра
25 биотехнологической информации. PubChem Substance Database; SID=344303732,

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/344303732> (доступ 20 октября, 2017). Информация о его биологической активности или применении не представлена. (3*R/S*)-3-[4-(Проп-2-ин-1-илокси)фенил]гекс-4-иновая кислота описана в WO2005/086661, но информация о ее активности не представлена.

5 В отличие от модуляторов GPR40, известных из уровня техники, соединения согласно настоящему изобретению не содержат ароматическое или (гетеро)циклическое кольцо в концевом фрагменте, но при этом демонстрируют модулирующую активность в отношении рецептора GPR40. Соединения согласно настоящему изобретению не обладают активностью в отношении ингибирования транспортеров желчных кислот, и, следовательно, возможно, не будут проявлять гепатотоксическое действие.

Соединения согласно настоящему изобретению, будучи соединениями со свободной карбокси-группой, при нормальных условиях могут существовать в виде жидкостей (сиропов, маслянистых веществ), и, следовательно, отсутствует риск их кристаллизации в гепатоцитах, что отмечено в случае известных активаторов GPR40 с высокой молекулярной массой, как, например, в случае TAK-875 (Wolenski F.S., 2017, "Fasiglifam (TAK-875) Alters Bile Acid Homeostasis in Rats and Dogs: A Potential Cause of Drug Induced Liver Injury", TOXICOLOGICAL SCIENCES, 157(1), 2017, 50–61).

В то же время эти соединения могут быть превращены в подходящие фармацевтически приемлемые твердые соли, которые благодаря своему физическому состоянию являются более удобной и практичной формой для получения и очистки соединений согласно настоящему изобретению при получении активного ингредиента фармацевтической композиции (АФИ).

Соединения согласно настоящему изобретению имеют более низкую молекулярную массу (ММ) по сравнению с эталонным соединением (фазиглифам, TAK-875), но имеют сопоставимую или более высокую активность (значение EC₅₀), чем указанное эталонное соединение. Это означает более высокий «молекулярный выход» (англ. «molecular yield») (т.е. значение эффективности лиганда (LE)). Другими словами, при использовании меньшего количества атомов для конструирования лиганда-агониста GPR40 по сравнению с эталонным соединением, соединения согласно настоящему изобретению обеспечивают возможность достижения сопоставимого или более высокого биологического эффекта. Это также означает, что с одной стороны повышается экономическая эффективность производства, а с другой стороны может быть потенциально снижено количество побочных эффектов благодаря одновременному уменьшению липофильности, связанной со снижением молекулярной массы.

Соединения формулы (I) как лиганды рецепторов GPR40 обладают активностью в отношении модулирующей способности рецептора GPR40 (являются агонистами) и могут находить применение при лечении GPR40-опосредованных заболеваний.

5 В другом аспекте объектом настоящего изобретения также является соединение формулы (I), описанное выше, для применения в качестве лекарственного средства.

В дополнительном аспекте объектом настоящего изобретения также является фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), описанное выше, вместе с фармацевтическими вспомогательными веществами.

10 В дополнительном аспекте объектом настоящего изобретения также является применение соединения формулы (I), описанное выше, для получения лекарственного средства для лечения GPR40-опосредованных заболеваний.

В дополнительном аспекте объектом настоящего изобретения также является способ лечения заболеваний, опосредованных GPR40, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества соединения формулы (I), описанного выше.

В дополнительном аспекте объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I), описанное выше, для применения в способе лечения заболеваний, опосредованных GPR40, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества указанного соединения.

Заболевания, опосредованные GPR40, включают раковые и метаболические заболевания, включая такие заболевания, как диабет, диабет 2 типа, ожирение, гипергликемия, непереносимость глюкозы, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гиперхолестеринемия, нейропатии и метаболический синдром.

25 Подробное описание изобретения

Предпочтительные варианты реализации настоящего изобретения описаны в следующем подробном описании и прилагаемой формуле изобретения. В настоящем описании более точно определены различные аспекты настоящего изобретения. Каждый из описанных аспектов можно комбинировать с любым другим аспектом или аспектами, если специально не указано иное. В частности, любые признаки, указанные как предпочтительные или преимущественные, можно комбинировать с любым другим признаком или признаками, указанными как предпочтительные или преимущественные.

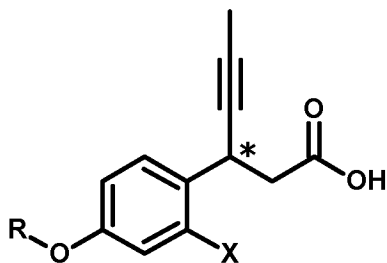
В данном описании ссылка на «один из вариантов реализации» или «один вариант реализации» означает, что определенный признак, структура или характеристики, описанные в отношении указанного варианта реализации, включены в по меньшей мере один вариант реализации настоящего изобретения. Таким образом, выражения

5 «в одном из вариантов реализации» или «в одном варианте реализации» в различных положениях настоящего описания не обязательно относятся к одному и тому же варианту реализации, но могут относиться к нему. Кроме того, конкретные признаки, структуры или характеристики можно комбинировать любым подходящим образом, как будет понятно специалисту в данной области техники, в один или более вариантов

10 реализации. Кроме того, несмотря на то, что некоторые варианты реализации, описанные в настоящем документе, содержат одни, но не другие признаки, содержащиеся в других вариантах реализации, комбинации признаков из различных вариантов реализации могут входить в объем настоящего изобретения и образовывать различные примеры реализации настоящего изобретения, как будет понятно

15 специалисту в данной области техники. Например, в прилагаемой формуле изобретения могут быть использованы любые заявленные варианты реализации в любой комбинации.

В первом аспекте объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I)



(I)

где:

- R представляет собой:

неразветвленную или разветвленную, первичную или вторичную ациклическую углеводородную C3–C15 группу, которая может быть насыщенной или

25 ненасыщенной, или

неразветвленную или разветвленную, первичную или вторичную ациклическую углеводородную C3-C15 группу, которая может быть насыщенной или

ненасыщенной, и в которой один или более атомов водорода заменены на атом фтора;

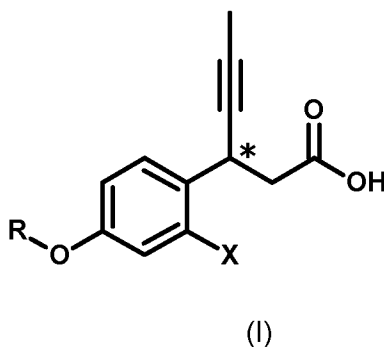
- X представляет собой атом водорода или атом галогена,

- * означает хиральный центр,

и его соли, в частности, фармацевтически приемлемые соли,

при условии, что формула (I) не включает 3-(4-[[*(2E,3Z)*-2-пропилиденпент-3-ен-1-ил]окси]фенил)гекс-4-иновую кислоту и (*3R/S*)-3-[4-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]гекс-4-иновую кислоту.

В дополнительном аспекте объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I)



где:

- R представляет собой:

неразветвленную или разветвленную, первичную или вторичную ациклическую углеводородную C₄–C₁₅ группу, которая может быть насыщенной или ненасыщенной, или

неразветвленную или разветвленную, первичную или вторичную ациклическую углеводородную C₄–C₁₅ группу, которая может быть насыщенной или ненасыщенной, и в которой один или более атомов водорода заменены на атом фтора;

- X представляет собой атом водорода или атом галогена,

- * означает хиральный центр,

и его соли, в частности, фармацевтически приемлемые соли,

при условии, что формула (I) не включает 3-(4-[[*(2E,3Z)*-2-пропилиденпент-3-ен-1-ил]окси]фенил)гекс-4-иновую кислоту.

В одном из вариантов реализации обоих аспектов соединений формулы (I) R представляет собой неразветвленную или разветвленную ациклическую углеводородную C4-C15 группу, в частности, C4–C12 группу, которая может быть насыщенной или ненасыщенной.

- 5 В одном из вариантов реализации обоих аспектов соединений формулы (I) R представляет собой неразветвленную или разветвленную насыщенную ациклическую углеводородную C4-C15 группу, в частности, C4–C12 группу.

Предпочтительная неразветвленная насыщенная углеводородная группа представляет собой *n*-бутил.

- 10 Другая предпочтительная неразветвленная насыщенная углеводородная группа представляет собой *n*-пентил.

Другая предпочтительная неразветвленная насыщенная углеводородная группа представляет собой *n*-гексил.

- 15 Другая предпочтительная неразветвленная насыщенная углеводородная группа представляет собой *n*-гептил.

Предпочтительная разветвленная насыщенная углеводородная группа представляет собой 3-метилбутил.

Другая предпочтительная разветвленная насыщенная углеводородная группа представляет собой *изо*-бутил.

- 20 Другая предпочтительная разветвленная насыщенная углеводородная группа представляет собой *втор*-бутил.

Другая предпочтительная разветвленная насыщенная углеводородная группа представляет собой 2-метил-1-бутил.

- 25 Другая предпочтительная разветвленная насыщенная углеводородная группа представляет собой 2-этил-1-бутил.

Другая предпочтительная разветвленная насыщенная углеводородная группа представляет собой 2-пентил.

Другая предпочтительная разветвленная насыщенная углеводородная группа представляет собой 3-метил-2-бутил.

- 30 В одном из вариантов реализации обоих аспектов соединений формулы (I) согласно настоящему изобретению R представляет собой неразветвленную или разветвленную

ненасыщенную ациклическую углеводородную C4-C15 группу, в частности, C4-C12 группу.

Указанная неразветвленная или разветвленная ненасыщенная ациклическая углеводородная C3-C15 или C4-C15 группа, в частности, C4-C12 группа может
 5 содержать одну двойную связь или более одной двойной связи в сопряженной или несопряженной системе в стереохимической конфигурации *E* или *Z*. Предпочтительно, указанная углеводородная C3-C15 или C4-C15 группа, в частности, C4-C12 группа содержит две двойные связи в несопряженной или сопряженной системе. Указанная
 10 неразветвленная или разветвленная ненасыщенная ациклическая углеводородная C3-C15 или C4-C15 группа, в частности, C4-C12 группа также может содержать одну или более тройных связей, предпочтительно одну тройную связь.

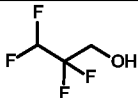
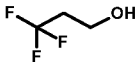
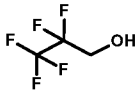
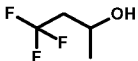
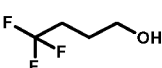
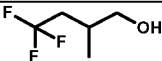
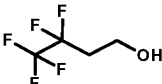
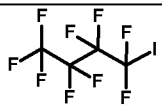
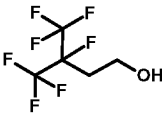
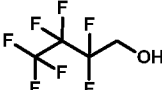
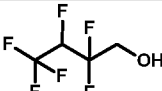
Предпочтительно, во всех группах, подгруппах и вариантах реализации, описанных выше, указанная ненасыщенная ациклическая углеводородная группа в качестве ненасыщенных связей содержит только двойные связи.

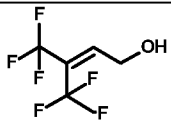
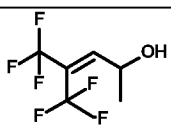
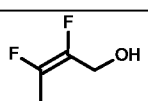
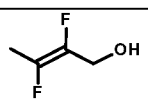
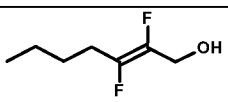
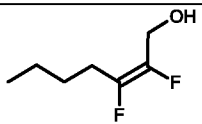
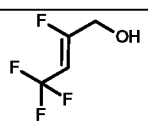
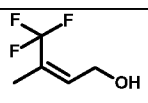
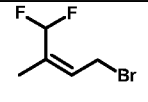
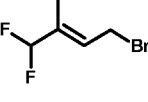
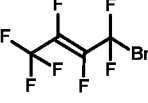
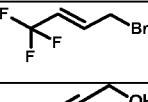
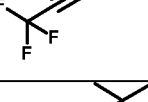
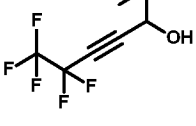
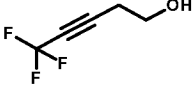
15 Предпочтительные ненасыщенные ациклические углеводородные C3-C15 и C4-C15 группы представляют собой (2*E*)-2-гексен-1-ил, (2*E*,4*E*)-2,4-гексадиен-1-ил, 3-метил-2-бутен-1-ил, 3-метил-3-бутен-1-ил, 2,3-диметил-2-бутен-1-ил и (2*E*)-3,7-диметил-2,6-октадиен-1-ил.

В одном из вариантов реализации один или более атомов водорода у насыщенных или
 20 ненасыщенных атомов углерода ациклической углеводородной C3-C15 или C4-C15 группы, в частности, C4-C12 группы могут быть заменены на один или более одного атомов фтора, например, один, два или три атома водорода у одного атома углерода могут быть заменены на один, два или три атома фтора с образованием группы CH₂F, CHF₂ или CF₃, соответственно.

25 Примеры частично фторированных и перфторированных соединений (спиртов и алкилгалогенидов), доступных в продаже, которые можно использовать в качестве исходного вещества для получения ациклической, частично фторированной или перфторированной группы R в соединении формулы (I), представлены в таблице 1. Специалистам в данной области техники понятно, что структурные мотивы частичного
 30 замещения на атом или атомы фтора для более мелких фрагментов, представленных в таблице 1, могут аналогичным образом повторяться для любой структурной части ациклической углеводородной C3-15 или C4-C15 группы.

ТАБЛИЦА 1:

Структура	CAS № или поставщик	Название
	Sigma - Aldrich	3-Фтор-1-пропанол
	76-37-9	2,2,3,3-Тетрафтор-1-пропанол
	Sigma - Aldrich	3,3,3-Трифтор-1-пропанол
	422-05-9	2,2,3,3,3-Пентафтор-1-пропанол
	754-34-7	Перфторпропилиодид
	Sigma – Aldrich	4,4,4-Трифтор-2-бутанол
	461-18-7	4,4,4-Трифтор-1-бутанол
	Sigma – Aldrich	4,4,4-Трифтор-2-метил-1-бутанол
	Sigma – Aldrich	3,3,4,4,4-Пентафтор-1-бутанол
	423-39-2	Нонафтор-1-иодбутан
	Sigma - Aldrich	3,4,4,4-Тетрафтор-3-(трифторметил)бутан-1-ол
	375-01-9	2,2,3,3,4,4,4-Гептафтор-1-бутанол
	382-31-0	2,2,3,4,4,4-Гексафтор-1-бутанол

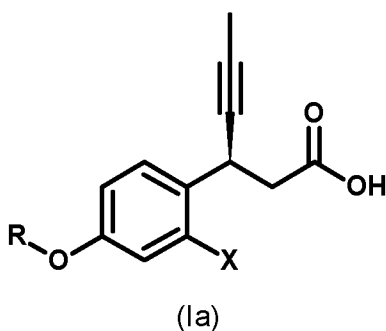
	102710-48-5	4,4,4-Трифтор-3-(трифторметил)-2-бутен-1-ол
	656-80-4	5,5,5-Трифтор-4-трифторметил-3-пентен-2-ол
	123028-48-8	(Z)-3-Метил-2,3-дифтораллиловый спирт
	123028-47-7	(E)-3-Метил-2,3-дифтораллиловый спирт
	123028-51-3	(E)-3-бутил-2,3-дифтораллиловый спирт
	123028-52-4	(Z)-3-бутил-2,3-дифтораллиловый спирт
	91600-37-2	2,4,4,4-Тетрафтор-2-бутен-1-ол
	59867-95-7	4,4,4-Трифтор-3-метил-2-бутен-1-ол
	104715-02-8	(Z)-1-Бром-3-(дифторметил)-2-бутен
	104715-03-9	(E)-1-Бром-3-(дифторметил)-2-бутен
	72990-82-0	<i>транс</i> -1-бромгептафтор-2-бутен
	31450-13-2	1,1,1-Трифтор-4-бром-2-бутен
	113439-92-2	4,4,4-Трифтор-2-бутин-1-ол
	103245-51-8	6,6,7,7,7-Пентафтор-2,2-диметил-4-гептин-3-ол
	27611-20-7	5,5,5-Трифтор-3-пентин-1-ол

В одном из вариантов реализации X представляет собой атом водорода.

В другом варианте реализации X представляет собой атом галогена, особенно предпочтительным является атом фтора.

- 5 Настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I) в форме одного энантиомера, одного диастереоизомера, рацемата или смеси энантиомеров или диастереоизомеров.

В конкретном и предпочтительном варианте реализации соединение, описанное выше, представляет собой один энантиомер или диастереоизомер, имеющий структуру (Ia)



Определения

- Термин «неразветвленная или разветвленная ациклическая углеводородная группа» в данном контексте относится к углеводородной группе, имеющей неразветвленную
- 15 или разветвленную цепь, соединенную одинарными углерод-углеродными связями, с количеством атомов углерода, указанным в соответствующем определении. Количество или диапазон количества, указанный после символа атома углерода (C), относится к количеству атомов углерода, которое может содержать указанная группа. Например, C3-C15 алкил означает ациклическую углеводородную группу, содержащую
- 20 от 3 до 15 атомов углерода, C4-C15 алкил означает ациклическую углеводородную группу, содержащую от 4 до 15 атомов углерода, C4-C12 алкил означает ациклическую углеводородную группу, содержащую от 4 до 12 атомов углерода, и C4-C10 алкил означает ациклическую углеводородную группу, содержащую от 4 до 10 атомов углерода, и т.д. Указанный термин не включает углеводородные группы, имеющие
- 25 кольцевую структуру. Специалистам в данной области техники понятно, что первичная ациклическая углеводородная группа представляет собой группу, в которой атом углерода в точке ее присоединения связан только с одним другим атомом углерода, а вторичная ациклическая углеводородная группа представляет собой группу, в которой атом углерода в точке ее присоединения связан только с двумя другими атомами
- 30 углерода. Атомы углерода в цепи ациклической углеводородной группы связаны

только с одинарными углерод-углеродными связями в случае насыщенной ациклической углеводородной группы, и могут содержать одну или более двойных или тройных углерод-углеродных связей в случае ненасыщенной ациклической углеводородной группы. Не включены третичные ациклические углеводородные группы, в которых атом углерода в точке их присоединения связан с тремя другими атомами углерода.

Иллюстративные насыщенные ациклические углеводородные C3-C15 группы представляют собой пропил, *изо*-пропил, *н*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *н*-пентил, 3-метилбут-1-ил, 2-метилбут-1-ил, пент-2-ил, пент-3-ил, 3-метил-бут-2-ил, 2,2-диметилпроп-1-ил (*нео*-пентил), *н*-гексил, гекс-2-ил, гекс-3-ил, 2-метилпент-1-ил, 3-метилпент-1-ил, 4-метилпент-1-ил, 3-метилпент-2-ил, 4-метилпент-2-ил, 2-метилпент-3-ил, 2,2-диметилбут-1-ил, 2,3-диметилбут-1-ил, 3,3-диметилбут-1-ил, 3,3-диметилбут-2-ил, 2-этилбут-1-ил и аналогичные возможные C7 - C15 изомеры, за исключением третичных групп.

Иллюстративные ненасыщенные ациклические углеводородные C3-C15 группы представляют собой аллил, 2-пропин-1-ил, 3-бутен-1-ил, (2*E*)-2-бутен-1-ил, (2*Z*)-2-бутен-1-ил, 3-бутен-2-ил, 3-бутин-1-ил, 2-бутин-1-ил, 3-бутин-2-ил, 4-пентен-1-ил, (3*E*)-3-пентен-1-ил, (3*Z*)-3-пентен-1-ил, (2*E*)-2-пентен-1-ил, (2*Z*)-2-пентен-1-ил, (2*E*)-2,4-пентадиен-1-ил, (2*Z*)-2,4-пентадиен-1-ил, 3-метил-3-бутен-1-ил, 3-метил-2-бутен-1-ил, 2-метил-3-бутен-1-ил, (2*E*)-2-метил-2-бутен-1-ил, (2*Z*)-2-метил-2-бутен-1-ил, 2-метиленбутан-1-ил, 4-пентен-2-ил, (3*E*)-3-пентен-2-ил, (3*Z*)-3-пентен-2-ил, 3-метил-3-бутен-2-ил, 1-пентен-3-ил, 1,4-пентадиен-3-ил, 4-пентин-1-ил, 3-пентин-1-ил, 2-пентин-1-ил, (2*E*)-пент-2-ен-4-ин-1-ил, (2*Z*)-пент-2-ен-4-ин-1-ил, пент-4-ен-2-ин-1-ил, 2-метил-3-бутин-1-ил, 2-метилен-3-бутин-1-ил, 4-пентин-2-ил, 3-пентин-2-ил, 1-пентин-3-ил, 1,4-пентадиин-3-ил, 5-гексен-1-ил, (4*E*)-4-гексен-1-ил, (4*Z*)-4-гексен-1-ил, (3*E*)-3-гексен-1-ил, (3*Z*)-3-гексен-1-ил, (2*E*)-2-гексен-1-ил, (2*Z*)-2-гексен-1-ил, (3*E*)-3,5-гексадиен-1-ил, (3*Z*)-3,5-гексадиен-1-ил, (2*E*,4*E*)-2,4-гексадиен-1-ил, (2*Z*,4*Z*)-2,4-гексадиен-1-ил, (2*E*,4*Z*)-2,4-гексадиен-1-ил, (2*Z*,4*E*)-2,4-гексадиен-1-ил, (2*E*)-2,5-гексадиен-1-ил, (2*Z*)-2,5-гексадиен-1-ил, 5-гексен-2-ил, (4*E*)-4-гексен-2-ил, (4*Z*)-4-гексен-2-ил, (3*E*)-3-гексен-2-ил, (3*Z*)-3-гексен-2-ил, (3*E*)-3,5-гексадиен-2-ил, (3*Z*)-3,5-гексадиен-2-ил, 5-гексен-3-ил, (4*E*)-4-гексен-3-ил, (4*Z*)-4-гексен-3-ил, 1-гексен-3-ил, 1,5-гексадиен-3-ил, (4*E*)-1,4-гексадиен-3-ил, 2-метил-4-пентен-1-ил, (3*E*)-2-метил-3-пентен-1-ил, (3*Z*)-2-метил-3-пентен-1-ил, (2*E*)-2-метил-2-пентен-1-ил, (2*Z*)-2-метил-2-пентен-1-ил, 2-метиленпентан-1-ил, (2*E*)-2-метил-2,4-пентадиен-1-ил, (2*Z*)-2-метил-2,4-пентадиен-1-ил, 2-метилен-4-пентен-1-ил, (3*E*)-2-метилен-3-пентен-1-ил, (3*Z*)-

2-метилен-3-пентен-1-ил, 3-метил-4-пентен-1-ил, (3E)-3-метил-3-пентен-1-ил, (3Z)-3-метил-3-пентен-1-ил, (2E)-3-метил-2-пентен-1-ил, (2Z)-3-метил-2-пентен-1-ил, 3-метиленпентан-1-ил, 3-метилен-4-пентен-1-ил, (2E)-3-метил-2,4-пентадиен-1-ил, (2Z)-3-метил-2,4-пентадиен-1-ил, 4-метил-4-пентен-1-ил, 4-метил-3-пентен-1-ил, (2E)-4-метил-2-пентен-1-ил, (2Z)-4-метил-2-пентен-1-ил, (2E)-4-метил-2,4-пентадиен-1-ил, (2Z)-4-метил-2,4-пентадиен-1-ил, 3-метил-4-пентен-2-ил, (3E)-3-метил-3-пентен-2-ил, (3Z)-3-метил-3-пентен-2-ил, 3-метиленпентан-2-ил, 3-метилен-4-пентен-2-ил, 4-метил-4-пентен-2-ил, 4-метил-3-пентен-2-ил, 4-метил-1-пентен-3-ил, 2-метил-1-пентен-3-ил, 2-метил-1,4-пентадиен-3-ил, 2,2-диметил-3-бутен-1-ил, 2,3-диметил-3-бутен-1-ил, 2,3-диметил-2-бутен-1-ил, 3-метил-2-метиленбутан-1-ил, 3-метил-2-метилен-3-бутен-1-ил, 2-этил-3-бутен-1-ил, (2E)-2-этил-2-бутен-1-ил, (2Z)-2-этил-2-бутен-1-ил, (2E)-2-этилен-3-бутен-1-ил, (2Z)-2-этилен-3-бутен-1-ил, 2-этилен-3-бутен-1-ил, 5-гексин-1-ил, 4-гексин-1-ил, 3-гексин-1-ил, 2-гексин-1-ил, 3,5-гексадин-1-ил, 2,5-гексадин-1-ил, 2,4-гексадин-1-ил, (3E)-гекс-3-ен-5-ин-1-ил, (3Z)-гекс-3-ен-5-ин-1-ил, (2E)-гекс-2-ен-5-ин-1-ил, (2Z)-гекс-2-ен-5-ин-1-ил, (2E)-гекс-2-ен-4-ин-1-ил, гекс-5-ен-3-ин-1-ил, гекс-5-ен-2-ин-1-ил, (4E)-гекс-4-ен-2-ин-1-ил, (4Z)-гекс-4-ен-2-ин-1-ил, 5-гексин-2-ил, 4-гексин-2-ил, 3-гексин-2-ил, 3,5-гексадин-2-ил, (3E)-гекс-3-ен-5-ин-2-ил, (3Z)-гекс-3-ен-5-ин-2-ил, гекс-5-ен-3-ин-2-ил, 5-гексин-3-ил, 4-гексин-3-ил, 1-гексин-3-ил, 1,5-гексадин-3-ил, 1,4-гексадин-3-ил, гекс-1-ен-5-ин-3-ил, гекс-5-ен-1-ин-3-ил, (4E)-гекс-4-ен-1-ин-3-ил, (4Z)-гекс-4-ен-1-ин-3-ил, гекс-1-ен-4-ин-3-ил, 2-метил-4-пентин-1-ил, 2-метил-3-пентин-1-ил, (2E)-2-метилпент-2-ен-4-ин-1-ил, (2Z)-2-метилпент-2-ен-4-ин-1-ил, 2-метилен-4-пентин-1-ил, 2-метилен-3-пентин-1-ил, 3-метил-4-пентин-1-ил, 3-метилен-4-пентин-1-ил, (2E)-3-метилпент-2-ен-4-ин-1-ил, (2Z)-3-метилпент-2-ен-4-ин-1-ил, 4-метил-2-пентин-1-ил, 4-метилпент-4-ен-2-ин-1-ил, 3-метил-4-пентин-2-ил, 3-метиленпент-4-ин-2-ил, 4-метил-1-пентин-3-ил, 2-метилпент-1-ен-4-ин-3-ил, 2,2-диметил-3-бутин-1-ил, 2-этил-3-бутин-1-ил, 2-этилен-3-бутин-1-ил, (2E)-2-этилен-2-бутен-1-ил, (2Z)-2-этилен-2-бутен-1-ил, 2-этилен-3-бутен-1-ил и аналогичные возможные C7 - C15 изомеры, за исключением третичных групп.

Галоген означает атом фтора (F), хлора (Cl), брома (Br) или иода, в частности, атом фтора.

Соединения формулы (I) содержат карбокси-группу и могут образовывать соли с металлами, аммиаком и с органическими основаниями, включая, без ограничения, фармацевтически приемлемые соли и соли с основными ионообменными смолами (например, холестирамином). Соли металлов включают, в частности, соли щелочных металлов, включая соли натрия, калия и лития, соли щелочноземельных металлов,

включая, в частности, соли кальция, магния и бария. Соли с органическими основаниями включают соли с аминами, особенно с алифатическими аминами, такими как триметиламин, триэтиламин, циклогексиламин, *трет*-бутиламин, *N*-(фенилметил)бензолэтиламин, *N,N'*-дибензилэтилендиамин, холин, 2-(диметиламино)этанол, диэтанолламин, диэтиламин, 2-(диэтиламино)этанол, этанолламин, этилендиамин, *N*-метилглюкамин, гидрабамин, морфолин, 4-(2-гидроксиэтил)морфолин, пиперазин, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин, триэтанолламин, 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол, с аминокислотами, такими как аргинин, лизин, гистидин или орнитин, с ароматическими аминами, такими как анилин, метиланилин, нафтиламин, или с гетероциклическими аминами, такими как, например, 1*H*-имидазол или пиридин.

Следует понимать, что объем настоящего изобретения включает также соли, отличные от фармацевтически приемлемых солей, которые могут быть пригодны, в частности, в качестве промежуточных продуктов в процессе получения, выделения и очистки соединений согласно настоящему изобретению. Соли соединений формулы (I) могут быть получены непосредственным объединением соединения формулы (I) с амином (алифатическим, ароматическим, гетероциклическим) в протонном или апротонном растворителе или в смеси растворителей, например, в ацетоне, ацетонитриле или толуоле. В случае самопроизвольной кристаллизации в таких условиях, полученный твердый осадок отфильтровывают и сушат. В случае отсутствия самопроизвольной кристаллизации в таких условиях, раствор соли можно концентрировать или упаривать досуха. Такой процесс также можно осуществлять без растворителя, непосредственным растиранием соответствующих компонентов. Неорганические соли соединений формулы (I) также могут быть получены растворением исходной кислоты формулы (I) в водном или содержащем воду растворе соответствующего гидроксида, содержащего воду, например, гидроксида натрия или калия, или гидроксида аммония, или также соответствующих нестабильных карбонатов или бикарбонатов щелочных металлов. Требуемая соль может быть получена из такого раствора таким же способом, как в случае органических аминов, или указанный раствор можно объединять с другой солью (неорганической или органической) с получением требуемой соли по реакции обмена. В случае реакционноспособных металлов, таких как натрий или калий, можно получить соответствующую соль прямым взаимодействием соединения формулы (I) с металлом в присутствии инертного растворителя или без растворителя. Соли соединений формулы (I) могут быть превращены в соединения формулы (I) со свободной карбокси-группой посредством подкисления раствора соли кислотой, например, хлористоводородной, серной,

фосфорной или лимонной кислотой, и последующей экстракции подходящим органическим растворителем, например, диэтиловым эфиром, этилацетатом, хлороформом или дихлорметаном. В процессе экстракции соль соединения формулы (I), нейтрализованная до формы свободной кислоты, переходит в органическую фазу, которую затем отделяют, сушат и концентрируют.

Соединения согласно настоящему изобретению содержат хиральный центр у атома углерода, к которому присоединен пропин-1-ильный (метилацетиленовый) заместитель. Таким образом, указанные соединения могут существовать в форме энантиомеров или смесей энантиомеров в различных соотношениях, в частности, в рацемических смесях (рацематах). Следует понимать, что энантиомер соединения формулы (I) является по существу оптически чистым, но обычно может содержать определенное процентное количество противоположного энантиомера, например, до 10%, 5%, 3%, 2%, 1% или 0,5% противоположного энантиомера.

Соединения согласно настоящему изобретению содержат дополнительный(е) прохиральный(е) центр(ы), присутствующий(е) в углеводородной группе C3-C15, и, следовательно, могут существовать в форме энантиомеров, смесей энантиомеров в различных соотношениях, в частности, в рацемических смесях (рацематах), а также в форме диастереоизомеров и их смесей.

Энантиомеры соединений формулы (I) могут быть получены асимметрическим синтезом из соответствующего хирального исходного вещества. Альтернативно, энантиомеры соединений формулы (I) могут быть получены разделением рацемической смеси с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области техники, включая препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), хроматографическое ВЭЖХ разделение на хиральной неподвижной фазе, или посредством получения оптически активных диастереоизомерных производных с использованием хиральных вспомогательных веществ и фракционированной кристаллизации диастереоизомерных пар и удаления хирального вспомогательного вещества. Например, рацемическая смесь может быть разделена хиральной ВЭЖХ на два энантиомера: энантиомер А с более коротким временем удерживания и энантиомер В с более продолжительным временем удерживания. Время удерживания в процессе хиральной хроматографии в данной системе неподвижной фазы и элюента является физическим параметром, определяющим энантиомер. Затем может быть установлена абсолютная стереохимия энантиомера с использованием известных методов.

Конкретные соединения согласно настоящему изобретению выбраны из группы, состоящей из следующих соединений и их солей, в частности, фармацевтически приемлемых солей:

- 1) (3*S*)-3-(4-пропоксифенил)гекс-4-иновая кислота
- 5 2) (3*R*)-3-(4-пропоксифенил)гекс-4-иновая кислота
- 3) (3*S*)-3-(4-бутоксифенил)гекс-4-иновая кислота
- 4) (3*R*)-3-(4-бутоксифенил)гекс-4-иновая кислота
- 5) (3*S*)-3-[4-(пентилокси)фенил]гекс-4-иновая кислота
- 6) (3*R*)-3-[4-(пентилокси)фенил]гекс-4-иновая кислота
- 10 7) (3*S*)-3-[4-(гексилокси)фенил]гекс-4-иновая кислота
- 8) (3*R*)-3-[4-(гексилокси)фенил]гекс-4-иновая кислота
- 9) (3*S*)-3-[4-(гептилокси)фенил]гекс-4-иновая кислота
- 10) (3*R*)-3-[4-(гептилокси)фенил]гекс-4-иновая кислота
- 11) (3*S*)-3-(4-[[*(2E)*-3,7-диметил окта-2,6-диен-1-ил]окси}фенил)гекс-4-иновая
15 кислота
- 12) (3*R*)-3-(4-[[*(2E)*-3,7-диметил окта-2,6-диен-1-ил]окси}фенил)гекс-4-иновая
кислота
- 13) (3*S*)-3-(4-[[*(3R)*-3,7-диметил окт-6-ен-1-ил]окси}фенил)гекс-4-иновая кислота
- 14) (3*R*)-3-(4-[[*(3R)*-3,7-диметил окта-6-ен-1-ил]окси}фенил)гекс-4-иновая кислота
- 20 15) (3*S*)-3-(4-[[*(3S)*-3,7-диметил окт-6-ен-1-ил]окси}фенил)гекс-4-иновая кислота
- 16) (3*R*)-3-(4-[[*(3S)*-3,7-диметил окт-6-ен-1-ил]окси}фенил)гекс-4-иновая кислота
- 17) (3*S*)-3-(4-[[*(2Z)*-3,7-диметил окта-2,6-диен-1-ил]окси}фенил)гекс-4-иновая
кислота
- 18) (3*R*)-3-(4-[[*(2Z)*-3,7-диметил окта-2,6-диен-1-ил]окси}фенил)гекс-4-иновая
25 кислота
- 19) (3*R*)-3-(4-[[*(2E,6E)*-3,7,11-триметил додека-2,6,10-триен-1-ил]окси}фенил)гекс-4-
иновая кислота
- 20) (3*S*)-3-(4-[[*(2E,6E)*-3,7,11-триметил додека-2,6,10-триен-1-ил]окси}фенил)гекс-4-
иновая кислота
- 30 21) (3*S*)-3-[4-(2-метилпропокси)фенил]гекс-4-иновая кислота
- 22) (3*R*)-3-[4-(2-метилпропокси)фенил]гекс-4-иновая кислота
- 23) (3*S*)-3-(4-[[*(2R)*-3-метилбутан-2-ил]окси}фенил)гекс-4-иновая кислота
- 24) (3*R*)-3-(4-[[*(2R)*-3-метилбутан-2-ил]окси}фенил)гекс-4-иновая кислота
- 25) (3*S*)-3-(4-[[*(2S)*-3-метилбутан-2-ил]окси}фенил)гекс-4-иновая кислота
- 35 26) (3*R*)-3-(4-[[*(2S)*-3-метилбутан-2-ил]окси}фенил)гекс-4-иновая кислота

- 27) (3*S*)-3-{4-[(2*R*)-бутан-2-илокси]фенил}гекс-4-иновая кислота
- 28) (3*R*)-3-{4-[(2*R*)-бутан-2-илокси]фенил}гекс-4-иновая кислота
- 29) (3*S*)-3-{4-[(2*S*)-бутан-2-илокси]фенил}гекс-4-иновая кислота
- 30) (3*R*)-3-{4-[(2*S*)-бутан-2-илокси]фенил}гекс-4-иновая кислота
- 5 31) (3*S*)-3-{4-[(2*S*)-пентан-2-илокси]фенил}гекс-4-иновая кислота
- 32) (3*R*)-3-{4-[(2*S*)-пентан-2-илокси]фенил}гекс-4-иновая кислота
- 33) (3*S*)-3-{4-[(2*R*)-пентан-2-илокси]фенил}гекс-4-иновая кислота
- 34) (3*R*)-3-{4-[(2*R*)-пентан-2-илокси]фенил}гекс-4-иновая кислота
- 35) (3*S*)-3-[4-(пентан-3-илокси)фенил]гекс-4-иновая кислота
- 10 36) (3*R*)-3-[4-(пентан-3-илокси)фенил]гекс-4-иновая кислота
- 37) (3*S*)-3-{4-[(2*E*)-гекс-2-ен-1-илокси]фенил}гекс-4-иновая кислота
- 38) (3*R*)-3-{4-[(2*E*)-гекс-2-ен-1-илокси]фенил}гекс-4-иновая кислота
- 39) (3*S*)-3-{4-[(2*E*,4*E*)-гекса-2,4-диен-1-илокси]фенил}гекс-4-иновая кислота
- 40) (3*R*)-3-{4-[(2*E*,4*E*)-гекса-2,4-диен-1-илокси]фенил }гекс-4-иновая кислота
- 15 41) (3*S*)-3-[4-(пент-4-ен-1-илокси)фенил]гекс-4-иновая кислота
- 42) (3*R*)-3-[4-(пент-4-ен-1-илокси)фенил]гекс-4-иновая кислота
- 43) (3*S*)-3-[4-(пент-3-ин-1-илокси)фенил]гекс-4-иновая кислота
- 44) (3*R*)-3-[4-(пент-3-ин-1-илокси)фенил]гекс-4-иновая кислота
- 45) (3*S*)-3-[4-(пент-2-ин-1-илокси)фенил]гекс-4-иновая кислота
- 20 46) (3*R*)-3-[4-(пент-2-ин-1-илокси)фенил]гекс-4-иновая кислота
- 47) (3*R*)-3-[4-(3-метилбутокс)фенил]гекс-4-иновая кислота
- 48) (3*S*)-3-[4-(3-метилбутокс)фенил]гекс-4-иновая кислота
- 49) (3*S*)-3-[4-(2-этилбутокс)фенил]гекс-4-иновая кислота
- 50) (3*R*)-3-[4-(2-этилбутокс)фенил]гекс-4-иновая кислота
- 25 51) (3*R*)-3-[4-(2,2-диметилпропокс)фенил]гекс-4-иновая кислота
- 52) (3*S*)-3-[4-(2,2-диметилпропокс)фенил]гекс-4-иновая кислота
- 53) (3*S*)-3-[4-(3,3-диметилбутокс)фенил]гекс-4-иновая кислота
- 54) (3*R*)-3-[4-(3,3-диметилбутокс)фенил]гекс-4-иновая кислота
- 55) (3*S*)-3-{4-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновая кислота
- 30 56) (3*R*)-3-{4-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновая кислота
- 57) (3*S*)-3-{4-[(3-метилбут-3-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновая кислота
- 58) (3*R*)-3-{4-[(3-метилбут-3-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновая кислота
- 59) (3*R*)-3-{2-Фтор-4-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновая кислота
- 60) (3*S*)-3-{2-Фтор-4-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновая кислота
- 35 61) (3*S*)-3-{4-[(2,3-диметилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновая кислота
- 62) (3*R*)-3-{4-[(2,3-диметилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновая кислота

- 63) (3S)-3-(4-[[*(2E)*-4-метилпента-2,4-диен-1-ил]окси]фенил)гекс-4-иновая кислота
- 64) (3*R*)-3-(4-[[*(2E)*-4-метилпента-2,4-диен-1-ил]окси]фенил)гекс-4-иновая кислота
- 65) (3S)-3-{4-[(*2R*)-2-метилбутоксифенил]гекс-4-иновая кислота
- 66) (3*R*)-3-{4-[(*2R*)-2-метилбутоксифенил]гекс-4-иновая кислота
- 5 67) (3S)-3-{4-[(*2S*)-2-метилбутоксифенил]гекс-4-иновая кислота
- 68) (3*R*)-3-{4-[(*2S*)-2-метилбутоксифенил]гекс-4-иновая кислота
- 69) (3S)-3-{4-[(*2R*)-2,3-диметилбутоксифенил]гекс-4-иновая кислота
- 70) (3*R*)-3-{4-[(*2R*)-2,3-диметилбутоксифенил]гекс-4-иновая кислота
- 71) (3S)-3-{4-[(*2S*)-2,3-диметилбутоксифенил]гекс-4-иновая кислота
- 10 72) (3*R*)-3-{4-[(*2S*)-2,3-диметилбутоксифенил]гекс-4-иновая кислота
- 73) (3S)-3-(4-[[*(3R)*-3-метилпентил]окси]фенил)гекс-4-иновая кислота
- 74) (3*R*)-3-(4-[[*(3R)*-3-метилпентил]окси]фенил)гекс-4-иновая кислота
- 75) (3S)-3-(4-[[*(3S)*-3-метилпентил]окси]фенил)гекс-4-иновая кислота
- 76) (3*R*)-3-(4-[[*(3S)*-3-метилпентил]окси]фенил)гекс-4-иновая кислота
- 15 77) (3S)-3-[4-(4,4,4-трифторбутоксифенил)гекс-4-иновая кислота
- 78) (3*R*)-3-[4-(4,4,4-трифторбутоксифенил)гекс-4-иновая кислота
- 79) (3S)-3-{4-[(*5,5,5*-трифторпентил)окси]фенил}гекс-4-иновая кислота и
- 80) (3*R*)-3-{4-[(*5,5,5*-трифторпентил)окси]фенил}гекс-4-иновая кислота.

Таким образом, в дополнительном аспекте объектом настоящего изобретения также является соединение формулы (I), описанное выше, в соответствии с любым из описанных вариантов реализации для применения в качестве лекарственного средства.

Таким образом, в дополнительном аспекте объектом настоящего изобретения также является фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), описанное выше, в соответствии с любым из описанных вариантов реализации, в качестве активного ингредиента, в комбинации с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Соединения формулы (I), описанные выше, могут находить применение при лечении заболеваний, опосредованных GPR40.

Таким образом, объектом настоящего изобретения является также соединение формулы (I), описанное выше, в соответствии с любым из описанных вариантов реализации для применения в способе лечения заболеваний, опосредованных GPR40, у млекопитающих, включая людей.

Объектом настоящего изобретения является также применение соединения формулы (I), описанного выше, в соответствии с любым из описанных вариантов реализации для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, опосредованных GPR40, у млекопитающих, включая людей.

- 5 Объектом настоящего изобретения является также способ лечения заболеваний, опосредованных GPR40, у млекопитающих, включая людей, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанного выше, в соответствии с любым из описанных вариантов реализации, или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение, описанное выше.
- 10 Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены способом, представленным на схеме 1.

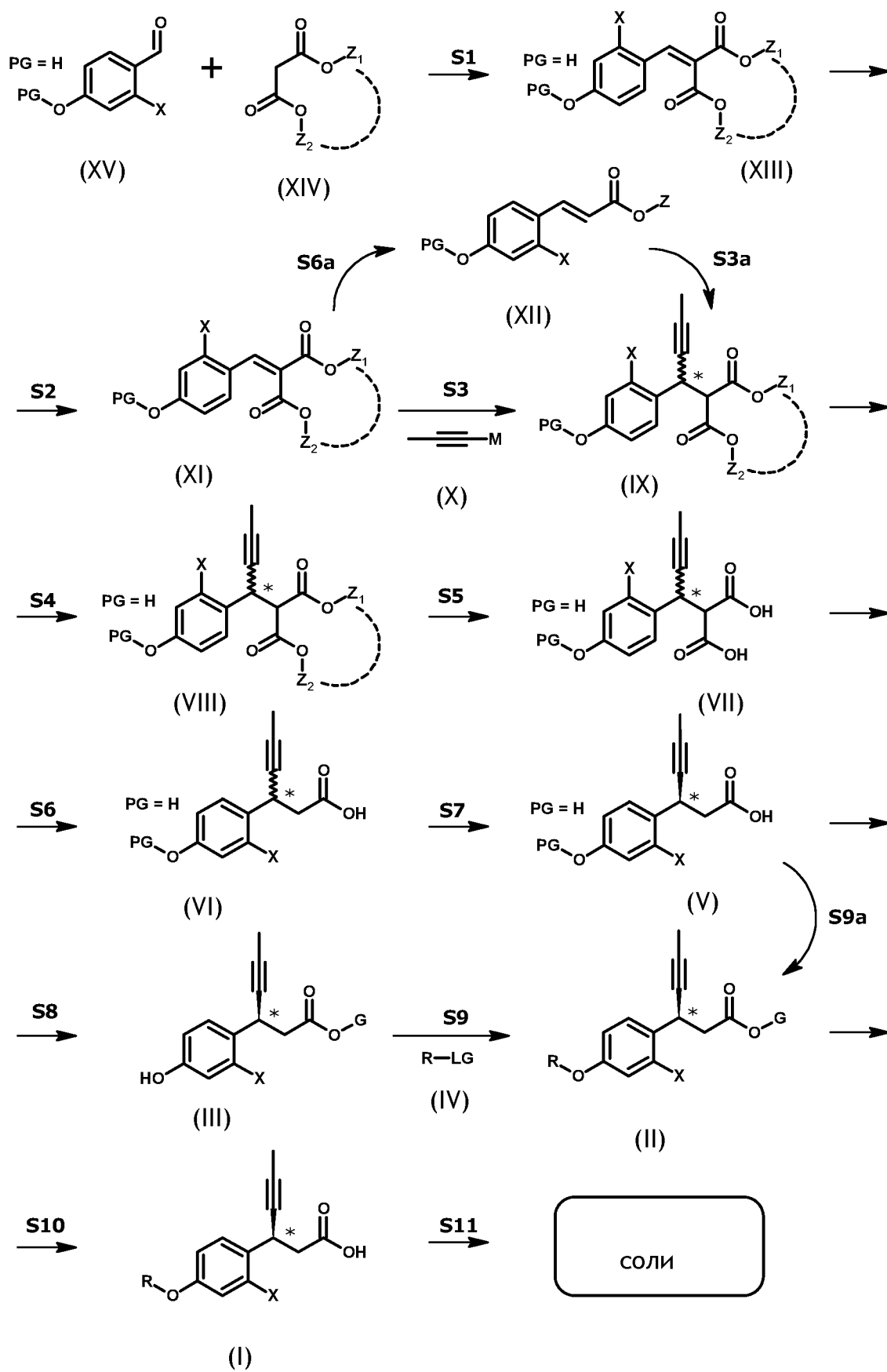
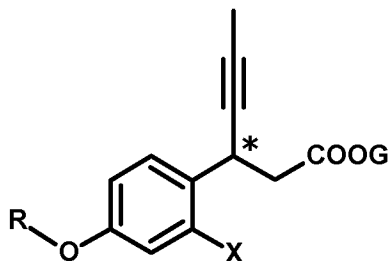


Схема 1

Соединение формулы (I), где R является таким, как описано выше, может быть получено гидролизом сложноэфирной группы в соединении формулы (II), представленным как стадия (S10) на схеме 1.



(II)

В соединении формулы (I) G вместе с атомом кислорода, к которому он присоединен, представляет собой подходящий для синтеза спиртовой остаток сложноэфирной группы. Предпочтительными являются сложные эфиры с низкой молекулярной массой, например, алкильные группы C1-C4, поскольку они имеют низкую молекулярную массу и являются экономически эффективными, а также поскольку вследствие их преимущественных физико-химических свойств, например, способности к кристаллизации, их можно использовать в производственном процессе и одновременно упрощать процесс выделения или очистки.

В зависимости от используемых условий гидролиза, продукт гидролиза может представлять собой соединение формулы (I) со свободной карбокси-группой или соединение в форме соли, например, соли металла. Как правило, реакцию гидролиза проводят в протонном растворителе, например, в спирте, таком как метанол, этанол или *изо*-пропанол, часто с добавлением воды и других растворителей, которые улучшают растворимость, таких как, например, тетрагидрофуран, ацетонитрил, *N,N*-диметилформамид, диоксан, в щелочной среде, в широком диапазоне температур, в зависимости от используемых растворителей, обычно при температуре от 0 до 100 °C. В таких условиях образуется соответствующая соль соединения формулы (I), которая может быть конечной формой соединения или которую можно превратить в свободную кислоту или преобразовать по реакции обмена (представленной как стадия (S11) на схеме 1) в другую соль, например, в соль магния или кальция. При получении свободной кислоты реакция на стадии (S11) представляет собой способ получения соответствующей соли непосредственно из свободной кислоты с использованием любого подходящего способа, известного из уровня техники. Например, соль соединения формулы (I) может быть получена непосредственно из свободной кислоты

после объединения с соответствующим амином, гидроксидом, гидридом, солью металла или металлом, таким как, например, натрий.

Соединение формулы (II), где G вместе с атомом кислорода, через который он присоединен, представляет собой подходящий для синтеза спиртовой остаток сложноэфирной группы, может быть получено по реакции этерификации, представленной как стадия (S9) на схеме 1, между соединением (III) и соединением R-LG (IV), где R является таким, как указано выше для соединения формулы (I), и LG представляет собой уходящую группу. Уходящая группа может представлять собой атом галогена, например, атом хлора, брома или иода, или также сложноэфирную группу, такую как, например, метансульфоная, п-толуолсульфоная или трифторметансульфоная группа. В таких случаях реакцию проводят в апротонном органическом растворителе, таком как, например, ацетон, ацетонитрил или диметилформамид, в присутствии соединения, способного нейтрализовать побочный продукт - кислоту LG-H, которая в соответствии с уравнением реакции образуется в реакции. Такое соединение может представлять собой, например, карбонат калия, карбонат цезия, органический амин или металлоорганическое соединение, такое как, например, *n*-бутиллитий, или также гидрид натрия. Уходящая группа (LG) также может представлять собой гидрокси-группу. В таких случаях соединение формулы (II) может быть эффективно получено, например, в условиях реакции Мицунобу. Реакции получения соединения (II) можно проводить в широком диапазоне температур, в зависимости от используемого растворителя; обычно от 0 до 100 °C. Таким образом, предпочтительное соединение R-LG представляет собой соответствующий спирт или галогенид, для которого R является таким, как указано ранее для соединения формулы (I), и LG представляет собой гидрокси-группу или атом галогена, соответственно. Кроме того, соединение формулы (II) может быть получено любым другим способом синтеза простых эфиров, известным в данной области техники. Поскольку для получения сложных эфиров можно использовать такие же условия реакции, как для получения простых эфиров, то соединение (II) может быть получено непосредственно из соединения (V), где PG представляет собой атом водорода, по реакции, представленной на схеме 1 как стадия (S9a). Такой способ может быть экономически целесообразным, и тогда заместитель G идентичен заместителю R.

Стадия, представленная на схеме 1 как стадия (S8), представляет собой способ получения соединения (III) из соединения (V). Он относится, главным образом, к получению сложного эфира, в котором G вместе с атомом кислорода, к которому он присоединен, является подходящим для синтеза спиртовым остатком сложноэфирной

группы. Особенно предпочтительными являются сложные эфиры с низкой молекулярной массой, например, содержащие цепь длиной C1-C4, поскольку они являются экономически выгодными, а также поскольку вследствие их преимущественных физико-химических свойств, например, способности к кристаллизации, их можно использовать в процессе получения и одновременно упрощать процесс выделения или очистки. Соединение (III) может быть получено стандартными способами получения сложного эфира из свободной кислоты, например, непосредственно в равновесной реакции в присутствии избытка спирта, предпочтительно с одновременным удалением воды, или с использованием любого другого способа получения сложного эфира, известного из общих знаний области техники, и выбора подходящих условий и синтетических эквивалентов вышеуказанных спиртов, которые обеспечивают получение требуемого сложного эфира. Второй аспект реакции на стадии (S8) представляет собой получение свободной фенольной группы в соединении (III). Если указанная реакция, в зависимости от использованного типа защитной группы PG, не была осуществлена ранее, ее необходимо осуществить не позднее данной стадии, поскольку это необходимо для осуществления процесса на стадии (S9). Предпочтительно, удаление защитной группы PG и процесс образования сложного эфира можно осуществлять одновременно. Например, известно, что тетрагидропиранильный и силильный простые эфиры, которые могут быть использованы в указанном процессе в качестве защитной группы PG, подвергаются гидролизу, например, в метаноле в кислотных условиях. С другой стороны, таких условий может быть достаточно для образования метилового сложного эфира.

Процесс на стадии (S7) относится к хиральному разделению рацемата (VI) и получению одного из активных оптических антиподов, представленных формулой (V). Указанный процесс можно предпочтительно осуществлять на той стадии, когда свободная карбокси-группа соединения (VI) позволяет получать диастереоизомерные соли с использованием оптически чистых аминов, с последующей очисткой указанных солей фракционированной кристаллизацией, с последующим подкислением с получением соединения (V) в форме, обогащенной требуемым оптическим изомером. Такой способ является классическим в данной области техники. Другим способом получения соединения (V) является хроматографическое разделение с использованием хиральных неподвижных фаз. Такое разделение можно осуществлять и для аналитических, и для синтетических целей. Следует подчеркнуть, что для получения соединения (I) стадию разделения на оптические антиподы можно осуществлять в качестве элемента синтеза на любой из стадий (S4) - (S11), сразу с

момента появления в процессе синтеза хирального атома углерода, обозначенного звездочкой (*). Можно также предположить, что в соответствии со способами, известными из уровня техники, существует возможность вторичной рацемизации смеси, обогащенной фармакологически неактивным оптическим изомером, с помощью

5 подходящей химической или ферментативной реакции и, следовательно, повышения выхода получения требуемого изомера. В том случае, если оба из двух оптических антиподов обладают требуемой фармакологической активностью, оптическое разделение можно, вероятно, опустить, и соединение формулы (I) можно использовать в виде рацемической смеси или после обогащения одним из оптических изомеров

10 можно использовать в виде смеси оптических изомеров, имеющей подходящее конечное соотношение изомеров, которое можно регулировать посредством добавления соответствующего количества одного из изомеров или подходящей смеси двух изомеров в предварительно определенном соотношении.

Менее активные оптические изомеры соединений формулы (I) согласно настоящему

15 изобретению также являются важными вследствие того факта, что в момент выбора оптимального способа получения и конечного состава активных фармацевтических ингредиентов, они одновременно становятся аналитическими стандартами указанного процесса, обеспечивающими возможность качественного и количественного контроля оптической чистоты.

20 Соединение (VI) получают по реакции декарбоксилирования одной из карбокси-групп соединения (VII), представленной на схеме 1 как стадия (S6). Для указанного процесса обычно необходима повышенная температура, в диапазоне от 50 до 200 °C, и его можно проводить в различных протонных и апротонных органических растворителях, с добавлением воды, а также в процессе без использования растворителей (в

25 неразбавленном виде). В качестве катализаторов могут выступать кислоты или основания, а также присутствие солей металлов и пониженное давление.

На стадии (S5) указанный способ получения относится к гидролизу фрагментов Z_1 и Z_2 в соединении (VIII) с получением дикарбокси-соединения (VII). Его можно проводить в условиях, описанных ранее для стадии (S10).

30 Во время стадии (S4) происходит удаление защитной группы PG в соединении (IX) с образованием соединения (VIII). В зависимости от типа защитной группы, указанную стадию можно осуществлять в условиях, известных из уровня техники, соответствующих реакционной способности введенной группы PG. Например, для удаления сложноэфирной защиты необходимы протонные основные условия, а для

35 удаления тетрагидропиранильной защиты необходимы протонные кислотные условия,

тогда как силильную эфирную защитную группу можно удалять в протонных кислотных условиях или в присутствии источника фторид-анионов F^- . Следует подчеркнуть, что удаление защитной группы, в зависимости от экономической целесообразности процесса получения, можно осуществлять также на любой из последующих стадий (S4) – (S8), или его можно опустить в том случае, если PG образует с соединением (IX) простую эфирную связь, и PG идентична заместителю R. В такой конкретной ситуации соединение (V) может быть идентично соединению (I) или может становиться им в результате превращения на стадиях (S9a)/(S10)/(S11) в соответствии с уравнением реакции.

Стадия (S3) получения соединения (IX) включает присоединение металлорганического соединения (X) к соединению (XI). Указанный процесс является высоко экзотермическим и требует охлаждения до температуры от -76 до $+50$ °C. Вследствие нестабильности соединения (X), стадию (S3) необходимо проводить в безводных условиях, в апротонном растворителе, например, в тетрагидрофуране, преимущественно в атмосфере инертного газа, например, аргона или азота. Металлорганическое соединение (X) доступно в продаже как 1-пропинилмагнийбромид. Однако для получения соединения (IX) можно использовать также другие типы металлорганических соединений, например, 1-пропиниллитий. Металлорганическое соединение можно получать заранее и хранить в виде раствора, или его можно получать *in situ*, непосредственно перед указанной реакцией. В реакции присоединения металлорганического соединения (X) к соединению (XI) в соединении (IX) образуется хиральный атом углерода, обозначенный звездочкой (*). Таким образом, с этого момента можно осуществлять разделение на оптические антиподы, как описано ранее. Можно также получать соединение (IX) энантиоселективным присоединением металлорганического соединения (X), в результате чего получают смесь, уже обогащенную требуемым оптическим изомером. Указанный процесс можно осуществлять с использованием промежуточного соединения (XII) (где Z вместе с атомом кислорода представляет собой спиртовой остаток сложноэфирной группы), которое может быть получено декарбоксилированием (стадия S6a), описанным, например, в публикации *Mohite, A.R., Mete, T.B., Bhat, R.G., An Expedient Stereoselective Synthesis of (E)- α,β -Unsaturated Esters and Thioesters Using $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, Tetrahedron Letters (2017)*, с последующим осуществлением одной из реакций (стадия S3a), описанных, например, в публикации *PATAI, Chemistry of Functional Groups in 2009, John Wiley & Sons, Ltd. c. 772-800; DOI: 10.1002/9780470682531.pat0416*.

Получение соединения (XI) из соединения (XIII) включает стадию (S2) защиты фенольной группы ($PG = H$). Существует множество защитных групп PG, которые можно использовать для указанного процесса, таких как, например, ацильные группы (сложный эфир), тетрагидропиранил (ацетальная защита), силильные простые эфиры или простые эфиры (например, метокси или этокси-группа), обычно используемые для защиты фенольных групп. Поскольку в соединении (I) R вместе с атомом кислорода, через который он присоединен, в соответствии с уравнением реакции образует также простую эфирную связь, может случиться так, что PG в соединении (XI) идентична группе R в соединении (I), и в таком случае стадия снятия защиты с фенольной группы не является необходимой. Другими словами, фрагмент R в соединении (I), вместе с атомом кислорода может образовывать защитную связь уже на стадии (S2), хотя она не относится к типичным защитным эфирным группам, известным в данной области техники. Вследствие различных химических свойств возможных защитных групп, способы их образования и окончательного выделения свободной фенольной функциональной группы являются разными, но, тем не менее, подробно описанными в литературных источниках, например, в публикации *P.J. Kocienski, Protecting Groups, 3е издание, Hydroxyl Protecting Groups, с. 187*. Защитная группа PG может быть введена в способ получения соединения (I) на данной стадии или может уже присутствовать, например, в соединении (XV), используемом в качестве исходного вещества для реакции на стадии (S1). Защитную группу PG можно удалять на разных стадиях синтеза схемы 1 получения соединения (I). Важно, чтобы она присутствовала в промежуточном соединении (XI) до осуществления реакции с металлоорганическим соединением на стадии (S3) и была удалена из соединения (V) перед осуществлением реакции этерификации на стадии (S9). Таким образом, схема 1 включает оба варианта, когда защитная группа PG должна присутствовать в промежуточном соединении на данной стадии синтеза, и вариант, когда в зависимости от удобства синтеза она может быть удалена ($PG = H$).

Стадия (S1) относится к получению соединения (XIII) из доступных в продаже соединений (XV) и (XIV) по реакции конденсации Кнёвенагеля, известной в данной области техники. Соединение (XV) представляет собой альдегид, где X представляет собой атом водорода или фтора в положении 2 (*орто*). Кроме того, указанное соединение содержит фенольную функциональную группу в положении 4 (*пара* -OH), которая с момента начала синтеза может быть защищена подходящей защитной группой (PG) или на данной стадии синтеза может оставаться незащищенной ($PG = H$). Соединение (XIV) является классической C-H кислотой, где Z_1 и Z_2 вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены, представляют собой спиртовые остатки

образованных сложноэфирных групп. Z_1 и Z_2 могут быть одинаковыми или различными, предпочтительно одинаковыми. В частности, Z_1 и Z_2 могут связываться друг с другом с образованием циклического соединения. Примерами соединения (XIV) являются диэтилмалонат или кислота Мельдрума. Стадия (S1) может протекать

5 самопроизвольно или на основных катализаторах в подходящем протонном или апротонном растворителе. Поскольку реакция Кнёвенагеля может быть равновесной реакцией, предпочтительно выбирать такие растворители, которые обеспечивают кристаллизацию продукта и, следовательно, его очистку и одновременное удаление из состояния равновесия.

10 Способ получения соединения (I), представленный на схеме 1, предусматривает образование одного хирального центра, обозначенного звездочкой (*). Таким образом, соединение (I) может быть получено в виде рацемата, чистого энантиомера или смеси энантиомеров. Однако в случае получения солей, для которых необходимо наличие более одного аниона соединения (I), в конечном соединении согласно настоящему

15 изобретению также может присутствовать более одного центра хиральности. В таком случае указанное соединение (соль) следует рассматривать как чистый диастереоизомер или диастереоизомерную смесь. Такая же ситуация может возникать, если фрагмент R в соединении (I) содержит один или более хиральных атомов углерода. Однако присутствие более одного хирального центра в соединении

20 (I) не влияет на способ его получения, поскольку в случае диастереоизомерных смесей можно использовать аналогичные способы очистки, описанные выше для энантиомерных смесей.

Следует подчеркнуть, что способ получения соединений формулы (I) является иллюстративным способом осуществления настоящего изобретения. Если это

25 экономически оправдано, очередность предложенных стадий может быть соответствующим образом изменена, или их можно объединять, опуская стадии выделения промежуточных соединений.

Объектом настоящего изобретения также является фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), описанное выше, в качестве активного

30 ингредиента, в комбинации с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Если это фармакологически обосновано и является преимущественным по терапевтическим соображениям, то не исключено применение более чем одного соединения формулы (I) в фармацевтической композиции согласно настоящему

35 изобретению.

Соединения формулы (I) можно вводить для лечения в форме фармацевтической композиции или в фармацевтической лекарственной форме, содержащей его.

Для лечения заболеваний, упомянутых выше, соединения формулы (I) можно вводить в виде химического соединения, но обычно их используют в виде фармацевтической композиции или фармацевтической лекарственной формы, содержащей соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями и вспомогательными веществами.

Для лечения расстройств, заболеваний и патологических состояний, упомянутых выше, фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно вводить любым подходящим способом, предпочтительно, пероральным, парентеральным способом или посредством ингаляции, и она представлена в форме препарата, предназначенного для применения в медицине, в зависимости от предполагаемого способа введения.

Композиции для перорального введения могут иметь форму твердых или жидких препаратов. Твердые препараты могут иметь, например, форму таблетки или капсулы, полученной традиционным способом из фармацевтически приемлемых неактивных вспомогательных веществ, таких как связующие вещества (например, прежелатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, сахароза, карбоксиметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); разрыхлители (например, кросповидон, кукурузный крахмал или крахмалгликолят натрия); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния), смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия). Таблетки могут иметь покрытия, известные в данной области техники, такие как простые покрытия, покрытия для замедленного/контролируемого высвобождения или энтеросолюбильные покрытия. Жидкие препараты для перорального введения могут быть в форме, например, растворов, сиропов или суспензий, или могут иметь форму сухого твердого продукта для разведения в воде или другом подходящем носителе перед применением. Такие жидкие препараты могут быть получены традиционными способами из фармацевтически приемлемых неактивных вспомогательных веществ, таких как суспендирующие агенты (например, сироп сорбита, производные целлюлозы или гидрированные пищевые масла), эмульгаторы (например, лецитин или

гуммиарабик), неводные носители (например, миндальное масло, сложные эфиры масел, этиловый спирт или фракционированные растительные масла) и консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоат или сорбиновая кислота). Препараты также могут содержать подходящие буферные агенты, ароматизаторы, окрашивающие агенты и подсластители.

Препараты для перорального введения могут быть приготовлены таким образом, чтобы достигалось контролируемое высвобождение активного соединения с применением способов, известных специалистам в данной области техники.

Парентеральный способ введения включает введение внутримышечными и внутривенными инъекциями, а также внутривенными инфузиями. Композиции для парентерального введения могут, например, иметь форму единичной лекарственной формы, такой как ампулы, или многодозовых контейнеров с добавлением консерванта. Композиции могут иметь форму суспензии, раствора или эмульсии в масляной или водной среде и могут содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Альтернативно, активный ингредиент может быть приготовлен в виде лекарственной формы порошка для разведения перед применением подходящим носителем, например, стерильной апиrogenной водой.

Композиции для введения посредством ингаляции могут иметь форму, подходящую для ингаляций, и могут быть введены посредством распыления. Такие препараты содержат активное соединение и вспомогательное вещество(а), которые вводят в форме аэрозоля, т.е. системы тонкоизмельченных мелких частиц твердого или жидкого вещества, взвешенных в газе. Вспомогательные вещества, используемые для распыления, могут представлять собой, например, хлорид натрия в качестве агента изотоничности, неорганические кислоты и гидроксиды в качестве регуляторов pH и стабилизаторов, хлорид бензалкония, в качестве консерванта, цитрат натрия в качестве буферного агента, полисорбат 80 в качестве поверхностно-активного вещества, этанол и пропиленгликоль в качестве соразтворителя, и соединения серы в качестве антиоксидантов. Препараты для введения посредством ингаляции могут иметь форму средств для ингаляции под давлением или сухих порошковых ингаляторов.

Способ лечения с применением соединений согласно настоящему изобретению включает введение терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

- 5 Предполагаемая доза соединений согласно настоящему изобретению составляет от 0,1 до примерно 1000 мг в сутки, в однократной дозе или в дробных дозах. Специалистам в данной области техники понятно, что выбор дозы, необходимой для достижения требуемого биологического эффекта, зависит от многих факторов, например, конкретного соединения, показания, способа введения, возраста и
- 10 состояния пациента, и что точную дозу, в конечном итоге, определяет лечащий врач.

Примеры

Примеры, приведенные ниже, представлены с целью иллюстрации и отображают общепринятые способы синтеза промежуточных соединений, используемых для

15 получения соединений согласно настоящему изобретению, конечных соединений (согласно настоящему изобретению) и эталонных соединений.

Ниже представлено значение сокращений, использованных в примерах:

ЯМР представляет собой результат спектроскопии ядерного магнитного резонанса (δ означает значение химического сдвига в м.д.). Для спектров ^1H ЯМР в качестве

20 внутреннего стандарта использовали тетраметилсилан (ТМС). Для спектров ^{13}C ЯМР в качестве внутреннего стандарта использовали значение химического сдвига сигнала растворителя, которое для дейтерохлороформа (CDCl_3) составляет 77,16 м.д., а для гексадейтеродиметилсульфоксида (DMSO-d_6) составляет 39,52 м.д.

МС является результатом масс-спектропии, представленным как отношение m/z . Измерения проводили с использованием технологии электрораспылительной

25 ионизации (ИЭР), и образовавшиеся ионы обнаруживали как положительные ионы (ИЭР+) или отрицательные ионы (ИЭР-). Символ М для каждого соединения означает молекулярный ион, полученный для анализируемой молекулы без фрагментации.

ВЭЖХ означает высокоэффективную жидкостную хроматографию.

ТСХ означает тонкослойную хроматографию на пластинке.

30 ТФК означает трифторуксусную кислоту.

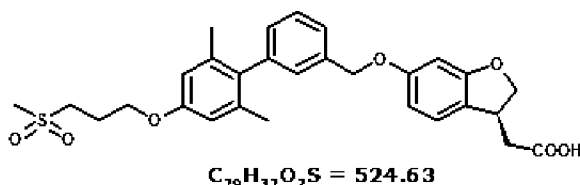
CD означает измерение кругового дихроизма.

Эталонные соединения:

Использовали два эталонных соединения: TAK-875 (фазиглифам, пример R1) и AMG-837 (пример R2). TAK-875 представляет собой соединение, которое среди известных агонистов рецептора GPR40 доведено до фазы III клинических испытаний, поэтому часто обсуждается в литературных источниках и имеет хорошие предпосылки для проведения сравнительных экспериментов. В свою очередь, AMG-837 демонстрирует наибольшее сходство со структурой головного фрагмента соединений согласно настоящему изобретению.

Соединение R1: 2-[(3S)-6-({3-[4-(3-метансульфонилпропокси)-2,6-диметилфенил]-фенил}метокси)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]уксусная кислота (TAK-875, фазиглифам)

TAK-875 (фазиглифам)



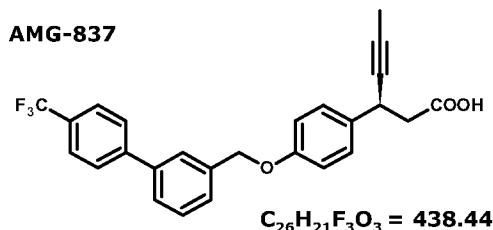
Получали в соответствии со способом, описанным в публикации „Discovery of TAK-875: A Potent, Selective, and Orally Bioavailable GPR40 Agonist”, ACS Medicinal Chemistry Letters, 2010, 1, с. 290–294. Спектральный анализ полученного соединения полностью соответствовал литературным данным.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,50 – 7,30 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,12 – 6,98 (м, 2H), 6,64 (с, 2H), 6,51 – 6,46 (м, 2H), 5,06 (с, 2H), 4,76 (т, $J = 9,1$ Гц, 1H), 4,29 (дд, $J = 9,2, 6,1$ Гц, 1H), 4,12 (т, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,90 – 3,65 (м, 1H), 3,40 – 3,14 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,81 (дд, $J = 16,9, 5,3$ Гц, 1H), 2,61 (дд, $J = 16,9, 9,3$ Гц, 1H), 2,41 – 2,29 (м, 2H), 1,99 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 177,45, 161,08, 159,95, 157,09, 140,93, 137,63, 137,12, 134,82, 129,16, 128,70, 128,59, 125,65, 124,35, 121,25, 113,21, 107,41, 97,52, 77,50, 70,28, 65,35, 51,85, 40,85, 39,42, 37,52, 22,72, 21,18.

МС (ИЭР+): $m/z = 547,2$ $[M+Na]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 523,1$ $[M-H]^-$, 559,1 $[M+Cl]^-$.

Соединение R2: (3S)-3-[4-({3-[4-(трифторметил)фенил]фенил}метокси)фенил]гекс-4-иновая кислота (AMG-837)



Указанное соединение получали так, как описано ниже в следующем примере E1, используя метиловый эфир (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (0,733 г, 3,36 ммоль, пример I15), 1-[3-(хлорметил)фенил]-4-(трифторметил)бензол (1,0 г, 3,69 ммоль, пример I1) и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях, и используя в отношении продукта описанную выше методику (1,4 г) из примера F1, используя другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях. Указанное в заголовке соединение получали в виде аморфного вещества (1,35 г, общий выход 91,8%).

Спектральные данные соответствовали литературным данным: James Y. Hamilton, „*Iridium-Catalyzed Enantioselective Allylic Alkynylation*”, *Angewandte Chemie Int.*, англ. ред. 52 (9) (2013), с. 7532-7535:

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,68 (с, 4H), 7,65 (с, 1H), 7,55 (дт, $J = 6,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,51 – 7,44 (м, 2H), 7,34 – 7,28 (м, 2H), 6,98 – 6,92 (м, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,10 – 4,00 (м, 1H), 2,76 (ддд, $J = 22,5, 15,7, 7,6$ Гц, 2H), 1,83 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H).

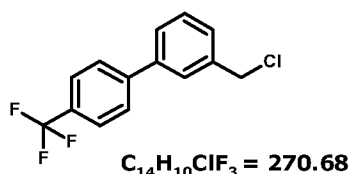
Промежуточные соединения:

Промежуточные соединения для получения соединений согласно настоящему изобретению получали так, как описано ниже.

Промежуточные соединения, перед номером которых стоит буква I, относятся к синтетическим фрагментам, связанным с синтезом головного фрагмента или

концевого фрагмента соединений согласно настоящему изобретению. Промежуточные соединения, перед номером которых стоит буква E, относятся к предпоследним сложноэфирным соединениям, которые являются непосредственными предшественниками соединений согласно настоящему изобретению.

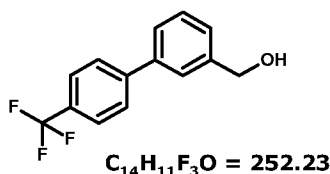
Пример I1: 1-[3-(Хлорметил)фенил]-4-(трифторметил)бензол



{3-[4-(Трифторметил)фенил]фенил}метанол, полученный так, как описано ниже в примере 12 (1,5 г, 5,95 ммоль), растворяли в атмосфере аргона в 10 мл безводного дихлорметана, к которому при перемешивании медленно, по каплям добавляли 1,29 мл (17,8 ммоль) тионилхлорида. После перемешивания в течение ночи растворители и избыток тионилхлорида отгоняли при пониженном давлении. После очистки хроматографией (силикагель 60, 230 - 400 меш, элюент: градиент от 100% *n*-гексана до смеси *n*-гексан-дихлорметан 4:1) получали бесцветное твердое вещество (1,04 г, выход 65%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7,69 (с, 4H), 7,61 (с, 1H), 7,55 (дт, $J = 7,3, 1,8$ Гц, 1H), 7,50 – 7,40 (м, 2H), 4,65 (с, 2H).

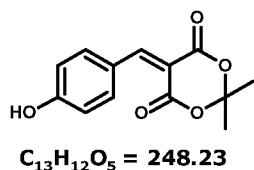
Пример 12: {3-[4-(трифторметил)фенил]фенил}метанол



Получали в соответствии со способом, описанным в публикации J. B. Houze et al., „AMG 837: A potent, orally bioavailable GPR40 agonist”, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 22 (2012), с. 1267–1270. Спектральные данные соответствовали литературным данным, например, WO 2005/118542 A1, пример 11, страница 50:

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7,68 (с, 4H), 7,60 (с, 1H), 7,51 (дт, $J = 7,5, 1,6$ Гц, 1H), 7,48 – 7,36 (м, 2H), 4,76 (с, 2H).

Пример 13: 5-[(4-гидроксифенил)метилен]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион



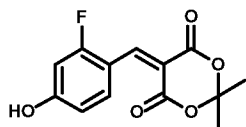
Доступный в продаже 4-гидроксибензальдегид (500,0 г, 3,89 моль, CAS [128-08-0]) и доступный в продаже 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (700 г, 4,76 моль, CAS [2033-24-1]) загружали в реактор объемом 10 л, добавляли 700 мл толуола и 5,0 л воды и перемешивали смесь при 20-33°C в течение 6 часов. После охлаждения реактора до комнатной температуры отфильтровывали образовавшееся во время реакции твердое вещество интенсивно-желтого цвета, промывали водой и сушили под вакуумом (+50 °C, 5 мбар (0,5 кПа)) до постоянной массы. Завершение реакции определяли анализом ТСХ (гептан-этилацетат, 3:1) по отсутствию исходного вещества (4-гидроксибензальдегида). Выход: 960 г (97,4%).

Температура плавления: 192,5 – 193,4 °С (с разложением).

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ : 10,95 (с, 1H); 8,26 (с, 1H); 8,23 – 8,13 (м, 2H); 6,97 – 6,86 (м, 2H); 1,73 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DMCO-d_6) δ : 163,67; 163,39; 160,27; 157,03; 137,94; 123,06; 115,84; 109,89; 103,94; 26,87.

Пример 14: 5-[(2-Фтор-4-гидроксифенил)метилен]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион



$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FO}_5 = 266.22$

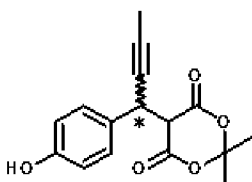
Указанный в заголовке продукт (18,2 г, выход 985) получали таким же образом, как в примере 13, из доступного в продаже фтор-4-гидроксibenзальдегида (10,0 г, 70 ммоль, CAS [348-27-6]) и доступного в продаже 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (12,1 г, 82,5 ммоль, CAS [2033-24-1]).

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ : 11,23 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,21 (т, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,73 (ддд, $J = 15,1, 10,8, 2,4$ Гц, 2H), 1,75 (с, 6H).

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ : -106,10 (дд, $J = 12,7, 9,0$ Гц).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DMCO-d_6 , DEPT 135°) δ : 147,32 (д, $J_{\text{C-F}} = 5,9$ Гц), 134,68, 112,38, 102,67 (д, $J_{\text{C-F}} = 24,6$ Гц), 26,87 (с).

Пример 15: 5-[1(*R/S*)-1-(4-гидроксифенил)бут-2-ин-1-ил]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион



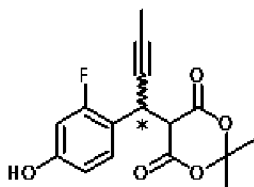
(* рацемат) $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5 = 288.30$

5-[(4-Гидроксифенил)метилен]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион, полученный в примере 13 (2,5 г, 10,1 ммоль), растворяли в сухом тетрагидрофуране (40 мл) в атмосфере аргона. Добавляли 4-метилморфолин (1,23 г, 12,2 ммоль) при перемешивании и охлаждении до 0 °С и медленно, по каплям добавляли ацетилхлорид (0,8 мл, 11,1 ммоль). Через 30 минут перемешивания при комнатной температуре отфильтровывали полученный гидрохлорид 4-метилморфолина и промывали 10 мл сухого тетрагидрофурана. Полученный фильтрат охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли 22,0 мл доступного в продаже 1-пропинилимагнийбромида (0,5 М раствор в

тетрагидрофуране, 22,0 мл, 11,0 ммоль, CAS [16466-97-0]) в атмосфере аргона и перемешивали смесь в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем добавляли 20 мл 2 М водного раствора гидроксида натрия и нагревали смесь еще 30 минут при 60 °С. Затем реакционную смесь снова охлаждали до 0 °С и подкисляли 10 мл 5 М водного раствора соляной кислоты. Продукт выделяли посредством добавления воды (50 мл) и экстракции толуолом с добавлением этилацетата (10% об./об.). Органическую фазу промывали 1% раствором соляной кислоты и насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали. Продукт получали в виде маслянистого вещества янтарного цвета (3,0 г, количественный выход).

10 МС (ИЭР+): $m/z = 311,1$ $[M+Na]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 287,1$ $[M-H]^-$.

Пример I6: 5-[1(*R/S*)-1-(2-фтор-4-гидроксифенил)бут-2-ин-1-ил]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион

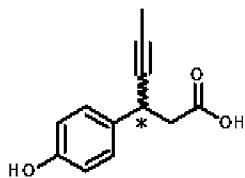


(* рацемат) $C_{16}H_{15}FO_5 = 306.29$

15 Указанный в заголовке продукт получали таким же образом, как в примере I5, из 5-[(2-фтор-4-гидроксифенил)метилен]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (8,2 г, 30,8 ммоль), полученного в примере I4, 4-метилморфолина (4,6 г, 45,5 ммоль), ацетилхлорида (3,0 мл, 41,8 ммоль) и доступного в продаже пропинилмагнийбромида (0,5 М раствор в тетрагидрофуране, 22,0 мл, 11,0 ммоль, CAS [16466-97-0]).

МС (ИЭР+): $m/z = 329,1$ $[M+Na]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 305,1$ $[M-H]^-$.

20 Пример I7: (3*R/S*)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновая кислота



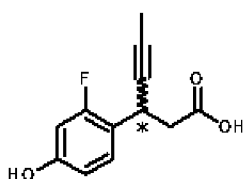
(* рацемат) $C_{12}H_{12}O_3 = 204.22$

5-[1(*R/S*)-1-(4-Гидроксифенил)бут-2-ин-1-ил]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион, полученный в примере I5 (64,0 г, 222 ммоль), растворяли в смеси *N,N'*-диметилформамида (300 мл) и воды (30 мл) и нагревали при 90 °С в течение 18 часов. Во время данного процесса можно наблюдать декарбоксилирование по пузырькам диоксида углерода, выделяющимся из раствора. Затем реакционную смесь

охлаждали, разбавляли водой (1 л), насыщенным соевым раствором (0,5 л) и подкисляли 100 мл 5% водным раствором соляной кислоты, и выделяли продукт реакции метил-*трет*-бутиловым эфиром (4 x 0,5 л). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили и очищали остаток
 5 хроматографией (силикагель 60, 230 - 400 меш, элюент: градиент гептан-этилацетат от 10:1 до 1:3) с получением 33,2 г указанного в заголовке соединения в виде прозрачного сиропообразного вещества (выход 73%).

МС (ИЭР-): $m/z = 203,1 [M-H]^-$, $239,0 [M+Cl]^-$.

Пример 18: (3*R/S*)-3-(2-Фтор-4-гидроксифенил)гекс-4-иновая кислота

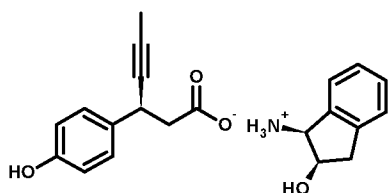


10 (* рацемат) $C_{12}H_{11}FO_3 = 222.21$

Указанный в заголовке продукт получали в виде сиропообразного вещества (43 г, выход 99%) таким же образом, как в примере 17, из 5-[1(*R/S*)-1-(2-фтор-4-гидроксифенил)бут-2-ин-1-ил]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона, полученного в
 примере 16 (6,0 г, 19,6 ммоль).

15 МС (ИЭР-): $m/z = 221,1 [M-H]^-$, $257,1 [M+Cl]^-$.

Пример 19: (3*S*)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновая кислота, соль с (1*S*,2*R*)-1-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-олом



$C_{21}H_{23}NO_4 = 353.41$

Рацемическую (3*R/S*)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновую кислоту, полученную в
 20 примере 17 (187,4 г, 0,918 моль), растворяли в 2,0 л ацетонитрила и добавляли доступный в продаже (1*S*,2*R*)-(-)-*цис*-1-аминоиндан-2-ол (69,8 г, 0,467 моль, CAS [126456-43-7]) при перемешивании и нагревании при 70 °С. Перемешивание и нагревание при той же температуре продолжали еще 4 часа, затем суспензию полученной соли оставляли остывать до комнатной температуры. После охлаждения
 25 до +5 °С суспензию отфильтровывали и промывали 2x 200 мл холодного (0 °С) ацетонитрила. Полученный осадок заливали 1,1 л смеси ацетонитрил/вода, 10:1, и

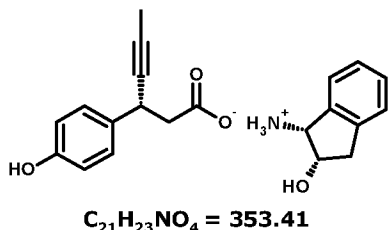
нагревали до 70 °С при перемешивании, а затем охлаждали, фильтровали и промывали холодным ацетонитрилом с получением кристаллов с высокой оптической чистотой. Последнюю стадию перекристаллизации повторяли еще два раза, проводя перекристаллизацию последовательно с 0,8 л и 0,6 л смеси ацетонитрил/вода, 10:1.

Наконец, получали 102,4 г соли с диастереомерным избытком >98% в виде бесцветного твердого вещества (выход 63%). Оптическую чистоту определяли хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak Daicel IB-U 100 x 3,0 мм; 1,6 мкм; изократическая фаза 92:8 (гексан + 0,2% ТФК : этанол + 0,2% ТФК); указанный в заголовке преобладающий изомер с $R_t = 5,67$ мин. (содержание 99,2%); противоположный изомер с $R_t = 4,94$ мин. (содержание 0,8%). На основании литературных данных (Shawn D. Walker "Development of a Scalable Synthesis of a GPR40 Receptor Agonist", Organic Process Research and Development, 15, (2011), с. 570–580) и активности производных указанного соединения в отношении рецептора GPR40 *in vitro*, установили, что указанный в заголовке оптический изомер 3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты имеет конфигурацию S.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ : 7,45 – 7,35 (м, 1H), 7,28 – 7,17 (м, 3H), 7,17 – 7,06 (м, 2H), 6,73 – 6,62 (м, 2H), 4,41 (тд, $J = 5,6, 3,2$ Гц, 1H), 4,27 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 3,90 (тд, $J = 7,4, 2,5$ Гц, 1H), 3,03 (дд, $J = 16,2, 5,8$ Гц, 1H), 2,84 (дд, $J = 16,2, 3,1$ Гц, 1H), 2,39 (ддд, $J = 22,0, 14,9, 7,1$ Гц, 2H), 1,76 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DMCO-d_6) δ : 174,32, 155,94, 141,28, 140,83, 132,55, 128,16, 128,03, 126,41, 124,90, 114,98 (x2), 82,18, 77,05, 71,30, 57,52, 45,69, 39,07, 33,42, 3,35.

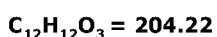
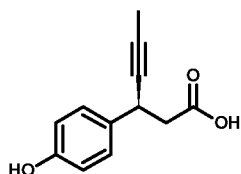
Пример 110: (3R)-3-(4-Гидроксифенил)гекс-4-иновая кислота, соль с (1R,2S)-1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-2-олом



Указанное соединение получали таким же образом, как в примере 19, используя рацемическую (3R/S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновую кислоту, полученную в примере 17 (120,0 г, 0,588 моль), доступный в продаже (1R,2S)-*цис*-1-аминоинден-2-ол (43,8 г, 0,294 моль, CAS [136030-00-7]) и растворители в соотношениях, соответствующих количествам реагентов. Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного твердого вещества с оптической чистотой >98% диастереомерного избытка (57,2 г, выход 55%). Поскольку соединения из примера 19 и примера 110

являются взаимными изомерами, их спектральные данные идентичны. Таким же образом установили, что указанный в заголовке оптический изомер является *R*-изомером.

Пример I11: (3*S*)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновая кислота



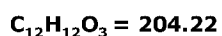
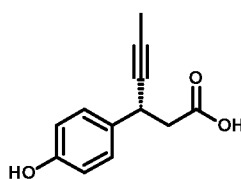
5

Соль (3*S*)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты с (1*S*,2*R*)-1-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-олом, полученную в примере I9 (35,3 г, 0,1 моль), при комнатной температуре заливали при перемешивании 200 мл 1 М раствора соляной кислоты и 100 мл метил-*трет*-бутилового эфира. Через 30 минут исходная соль растворилась, полученный гидрохлорид амина остался растворенным в водной фазе, а продукт в форме свободной кислоты перешел в органическую фазу. Водную и органическую фазы разделяли. Водную фазу дополнительно экстрагировали 3 x 50 мл метил-*трет*-бутилового эфира. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором и концентрировали с количественным получением (20,4 г) продукта со спектральными данными, идентичными продукту в примере I7. Отсутствие вторичной рацемизации подтверждали повторным ВЭЖХ анализом на хиральной фазе, как в примере I9. Оптическая чистота: >98%.

10

15

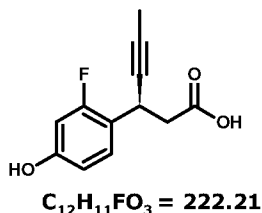
Пример I12: (3*R*)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновая кислота



20

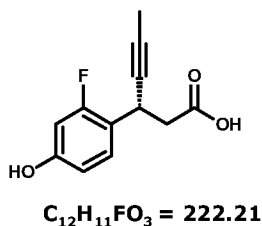
Указанный в заголовке продукт количественно получали из соли (1*R*,2*S*)-1-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ола с (3*R*)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислотой, полученной в примере I10, используя условия и способы, описанные в примере I11.

Пример I13: (3*R*)-3-(2-Фтор-4-гидроксифенил)гекс-4-иновая кислота



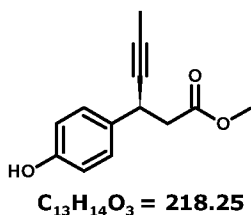
Рацемическую (3*R/S*)-3-(2-фтор-4-гидроксифенил)гекс-4-иновую кислоту, полученную в примере 18, разделяли на оптические изомеры посредством ВЭЖХ разделения на хиральной фазе с использованием полупрепаративной колонки Chiralpak Daicel IG 250 x 30 мм; 5,0 мкм и изократическая фаза 92:8 (гексан + 0,2% ТФК : этанол + 0,2% ТФК). Контроль разделения осуществляли с использованием аналогичных условий в отношении подвижной фазы и аналитической колонки Chiralpak Daicel IG-3 250 x 2,1 мм; 3,0 мкм. Время удерживания данного изомера составило $R_t = 3,551$ мин. На основании активности производных данного соединения в отношении рецептора GPR40 *in vitro*, установили, что данный изомер 3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты имеет конфигурацию *R*-изомера. Получали 50 мг соединения с оптической чистотой >98% э.и., спектральные данные идентичны данным из примера 18.

Пример 114: (3*S*)-3-(2-Фтор-4-гидроксифенил)гекс-4-иновая кислота



Указанный в заголовке продукт с оптической чистотой >98% э.и. получали таким же образом, как в примере 113, в количестве 45 мг. Время удерживания данного изомера $R_t = 3,118$ мин. (аналитическая колонка Chiralpak Daicel IG-3 250 x 2,1 мм; 3,0 мкм, изократическая фаза 92:8 (гексан + 0,2% ТФК : этанол + 0,2% ТФК). На основании активности производных данного соединения в отношении рецептора GPR40 *in vitro*, установили, что указанный в заголовке изомер (3*S*)-3-(2-фтор-4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты имеет конфигурацию *S*-изомера. Спектральные данные идентичны данным из примера 18.

Пример 115: Метилловый эфир (3*S*)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты



Соль (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты с (1S,2R)-1-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-олом, полученную в примере I9 (25,1 г, 71 ммоль), заливали 125 мл холодного (+4 °C) раствора газообразного хлороводорода в метаноле (58 г газообразного хлороводорода/865 мл метанола) и перемешивали в течение 18 часов при 25 °C. За это время весь исходный материал растворился. Реакционный раствор выпаривали до появления белого твердого вещества, которое заливали 200 мл метил-*трет*-бутилового эфира. Полученный осадок гидрохлорида амина отфильтровывали и промывали метил-*трет*-бутиловым эфиром (50 мл) и гептаном (50 мл). Фильтрат переносили в делительную воронку, промывали водой (2х 100 мл), 6% водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором, сушили и концентрировали. Указанный в заголовке продукт количественно получали (15,5 г) в виде светло-желтого сиропообразного вещества.

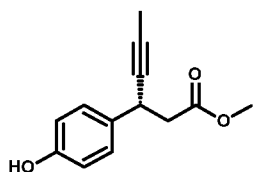
Тот же продукт может быть получен с использованием описанных выше условий и (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты из примера I11 в качестве исходного вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7,25 – 7,18 (м, 2H), 6,81 – 6,73 (м, 2H), 5,73 (с (ш), 1H), 4,04 (ддд, *J* = 8,2, 4,9, 2,4 Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,71 (кд, *J* = 15,2, 7,7 Гц, 2H), 1,82 (д, *J* = 2,4 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 172,21, 154,90, 133,12, 128,60, 115,56, 79,70, 79,02, 52,01, 43,58, 33,58, 3,76.

МС (ИЭР+): *m/z* = 241,1 [M+Na]⁺.

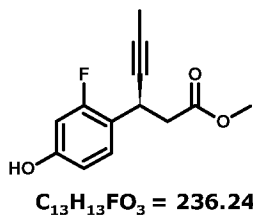
Пример I16: Метилый эфир (3*R*)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты



C₁₃H₁₄O₃ = 218.25

Указанный в заголовке продукт получали, используя соль (3*R*)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты с (1*R*,2*S*)-1-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-олом, полученную в примере I10, в качестве исходного вещества и условия, описанные в примере I15. Спектральные данные идентичны данным из примера I15.

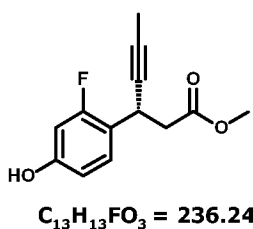
Пример I17: Метилый эфир (3*R*)-3-(2-фтор-4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты



Указанный в заголовке продукт получали, используя (3*R*)-3-(2-фтор-4-гидроксифенил)гекс-4-иновую кислоту, полученную в примере 113, в качестве исходного вещества и условия, описанные в примере 115.

5 МС (ИЭР+): $m/z = 259, 1 [M+Na]^+$.

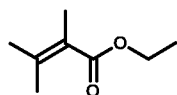
Пример 118: Метилловый эфир (3*S*)-3-(2-фтор-4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты



Указанный в заголовке продукт получали, используя (3*S*)-3-(2-фтор-4-гидроксифенил)гекс-4-иновую кислоту, полученную в примере 114, в качестве исходного вещества и условия, описанные в примере 115.

10 МС (ИЭР+): $m/z = 259, 1 [M+Na]^+$.

Пример 119: Этиловый эфир 2,3-диметилбут-2-еновой кислоты



$C_8H_{14}O_2 = 142.20$

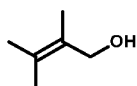
Доступный в продаже триэтил-2-фосфонопропионат (22,5 мл, 103 ммоль, CAS [3699-66-9]) загружали в сухой тетрагидрофуран (65 мл) в атмосфере аргона, охлаждали до -76 °С и медленно, по каплям добавляли 2,5 М раствор *n*-бутиллития в гексанах (39,2 мл, 98 ммоль) при перемешивании. В осадок выпадало бесцветное твердое вещество, и реакционную смесь оставляли нагреваться до 0 °С. К реакционной смеси по каплям добавляли ацетон (14,4 мл, 196 ммоль) и перемешивали содержимое реакционного сосуда при комнатной температуре в течение 24 часов. Продукт реакции выделяли посредством добавления 100 мл 3% водного раствора серной кислоты и экстракции с диэтиловым эфиром. Органический слой отделяли, дважды промывали водой, 6% водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали на испарителе при 30 °С и 400 мбар (40 кПа). Остаток перегоняли

при пониженном давлении, собирая фракцию продукта, кипящую в диапазоне 59-62 °С и в диапазоне давления 5,3-5,6 мбар (0,53-0,56 кПа), с получением 11,2 г бесцветной жидкости (выход 80%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 4,19 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 2,00 (д, J = 1,3 Гц, 3H), 1,85 (с, 3H), 1,80 (с, 3H), 1,30 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 169,90, 142,77, 122,76, 60,09, 22,92, 22,45, 15,75, 14,43.

Пример I20: 2,3-диметилбут-2-ен-1-ол



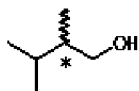
C₆H₁₂O = 100.16

Алюмогидрид лития (5,69 г, 142 ммоль) добавляли в 10 мл сухого тетрагидрофурана в атмосфере аргона и медленно, по каплям добавляли раствор этилового эфира 2,3-диметилбут-2-еновой кислоты, полученного в примере I19 (18,4 г, 129 ммоль) в 30 мл тетрагидрофурана, с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси оставалась немного ниже температуры кипения. После завершения добавления содержимое реакционного сосуда перемешивали еще 10 минут и затем охлаждали до 0 °С и разлагали избыток алюмогидрида лития посредством добавления 200 мл метил-трет-бутилового эфира и постепенного добавления льда (10 г). Реакционную смесь разбавляли дополнительной порцией метил-трет-бутилового эфира (200 мл) и расщепляли нерастворимые соли алюминия посредством добавления 0,5 л 50% водного раствора гидроксида натрия. Реакционную смесь переносили в делительную воронку. Органическую фазу отделяли, промывали 50% водным раствором гидроксида натрия (100 мл), 6% водным раствором бисульфата калия и насыщенным соевым раствором, и сушили. Указанный в заголовке продукт выделяли перегонкой при пониженном давлении с получением 8,2 г бесцветной жидкости (выход 63%, температура кипения 48-49 °С при давлении 2,9 мбар (0,29 кПа).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 4,12 (с, 2H), 1,74 (с, 6H), 1,69 (с, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 129,16, 127,47, 63,89, 20,88, 20,00, 16,60.

Пример I21: (2R/S)-2,3-диметилбутан-1-ол



(* рацемат) C₆H₁₄O = 102.18

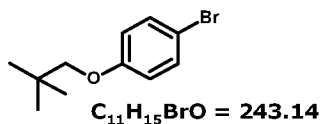
Доступный в продаже 2,3-диметил-1-бутен (6 мл, 4,08 г, 47 ммоль, CAS [563-78-0]) растворяли в сухом тетрагидрофуране (10 мл) и добавляли 100 мл 0,5 раствора 9-

борабицикло[3.3.1]нонана (9-BBN, 50 ммоль) в тетрагидрофуране при перемешивании и охлаждении до 0 °С. Затем содержимое реакционного сосуда перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часа. Реакционную смесь снова охлаждали до 0 °С и осторожно, по каплям добавляли 60 мл 3 М водного раствора гидроксида натрия и 60 мл 30% водного раствора пероксида водорода. Перемешивание продолжали еще 1,5 часа при комнатной температуре. Продукт реакции выделяли экстракцией с диэтиловым эфиром (100 мл). Органическую фазу отделяли, промывали 5 % водным раствором сульфита натрия и насыщенным соевым раствором, сушили и концентрировали при 40 °С и давлении 100 мбар (10 кПа). Остаток перегоняли при пониженном давлении с получением 2,0 г (выход 42%) указанного в заголовке продукта в форме бесцветной жидкости, которую собирали как фракцию, кипящую при 50 °С при давлении 3 мбар (0,3 кПа).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 3,59 (дд, *J* = 10,6, 5,9 Гц, 1H), 3,44 (дд, *J* = 10,6, 7,0 Гц, 1H), 1,70 (дтд, *J* = 13,7, 6,8, 5,1 Гц, 1H), 1,59 – 1,42 (м, 1H), 0,92 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 0,86 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 0,84 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 66,64, 41,56, 28,99, 20,73, 18,12, 12,65.

Пример 122: 1-Бром-4-(2,2-диметилпропокси)бензол



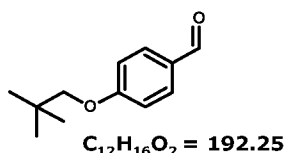
Неопентильный спирт (2,2-диметил-1-пропанол, 2,93 мл, 27 ммоль) растворяли в 50 мл сухого *N,N'*-диметилформамида. Раствор охлаждали до 0 °С и добавляли триэтиламин (3,78 мл, 27 ммоль) при перемешивании, затем медленно, по каплям добавляли метансульфонилхлорид (1,94 мл, 25 ммоль). После образования осадка гидрохлорида триэтиламина содержимое реакционного сосуда перемешивали еще 30 минут без охлаждения и затем добавляли доступный в продаже 4-бромфенол (3,53 г, 20 ммоль, CAS [106-41-2]), иодид тетрабутиламмония (0,923 г, 2,5 ммоль) и карбонат цезия (18,5 г, 56,2 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 80 °С, одновременно пропуская аргон, в течение 15 минут. Затем температуру реакционной смеси повышали до 130 °С и продолжали перемешивание в течение 18 часов. После охлаждения выделяли продукт реакции посредством добавления воды (150 мл) и экстракции диэтиловым эфиром. Органическую фазу отделяли, промывали водой (2x 50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили, концентрировали и очищали хроматографией (силикагель 60, 230 - 400 меш, элюент: градиент гептан-этилацетат, от 20:1 до 8:1). Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного маслянистого

вещества (3,66 г, выход 75%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7,37 – 7,30 (м, 2H), 6,79 – 6,72 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,01 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 158,86, 132,26, 116,46, 112,58, 78,27, 32,03, 26,71.

5 Пример 123: 4-(2,2-диметилпропокси)бензальдегид

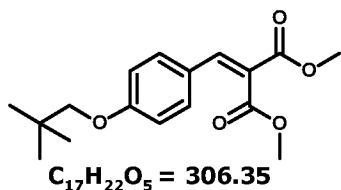


1-Бром-4-(2,2-диметилпропокси)бензол, полученный в примере 122 (4,54 г, 18,7 ммоль), растворяли в атмосфере аргона в 15 мл сухого тетрагидрофурана и охлаждали до 0 °С. При указанной температуре добавляли 1,3 М раствор комплекса изопропилмагнийхлорида с хлоридом лития в тетрагидрофуране (1,64 мл, 6,91 ммоль) и через 20 минут добавляли 2,5 М раствор *n*-бутиллития в гексанах (1,7 мл, 13,8 ммоль). Продолжали перемешивание при той же температуре в течение 1 часа. Затем добавляли 4 мл сухого *N,N'*-диметилформамида и продолжали перемешивание при той же температуре еще один час. Реакцию гасили, добавляя воду (50 мл). Продукт реакции выделяли экстрагированием смесью этилацетат/диэтиловый эфир, 1:1. Органическую фазу отделяли, промывали водой (2х 50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили, концентрировали и очищали хроматографией (силикагель 60, 230 - 400 меш, элюент: градиент гептан-этилацетат, от 20:1 до 4:1). Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного маслянистого вещества (3,40 г, выход 95%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 9,87 (с, 1H), 7,86 – 7,78 (м, 2H), 7,05 – 6,96 (м, 2H), 3,67 (с, 2H), 1,05 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 190,75, 164,66, 131,97, 129,81, 114,83, 78,19, 31,91, 26,55.

25 Пример 124: Диметиловый эфир 2-[[4-(2,2-диметилпропокси)фенил]метилен}пропан-1,3-дионовой кислоты



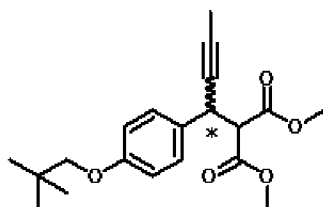
4-(2,2-Диметилпропокси)бензальдегид (3,59 г, 18,7 ммоль), полученный в примере 123, растворяли в бензоле (25 мл), добавляли диэтилмалонат (2,24 мл, 19,6 ммоль),

пиперидин (0,184 мл, 1,87 ммоль) и уксусную кислоту (0,101 мл, 1,77 ммоль) и нагревали всю смесь до кипения при перемешивании, с одновременным удалением воды, образовавшейся в реакции (с насадкой Дина-Старка), в течение 18 часов. Затем реакционную смесь выпаривали и очищали хроматографией (силикагель 60, 230 - 400 меш, элюент: градиент гептан-этилацетат, от 20:1 до 4:1). Указанный в заголовке продукт получали в виде бесцветного маслянистого вещества (1,86 г, выход 31%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7,71 (с, 1H), 7,40 – 7,34 (м, 2H), 6,92 – 6,86 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,61 (с, 2H), 1,03 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 167,70, 164,93, 161,85, 142,81, 131,60, 125,10, 122,67, 114,99, 78,05, 52,63, 52,53, 31,93, 26,61.

Пример 125: Диметиловый эфир 2-[(1*R/S*)-1-[4-(2,2-диметилпропокси)фенил]бут-2-ин-1-ил]пропан-1,3-дионовой кислоты

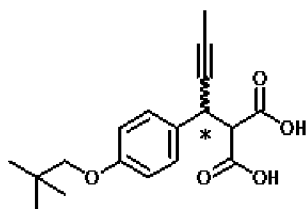


(* рацемат) $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5 = 346.42$

Указанный в заголовке продукт получали из диметилового эфира 2-[[4-(2,2-диметилпропокси)фенил]метилен]пропан-1,3-дионовой кислоты, полученного в примере 124 (830 мг, 2,71 ммоль) в условиях, описанных в примере 15, за исключением того, что пропускали первую стадию ацилирования и использовали другие реагенты в количествах, пропорциональных исходному соединению. Выход 850 мг (91%).

МС (ИЭР+): $m/z = 715,3 [2\text{M}+\text{Na}]^+$.

Пример 126: 2-[(1*R/S*)-1-[4-(2,2-диметилпропокси)фенил]бут-2-ин-1-ил]пропандионовая кислота



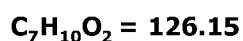
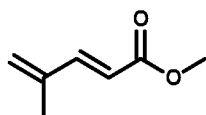
(* рацемат) $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5 = 318.36$

Диметиловый эфир 2-[(1*R/S*)-1-[4-(2,2-диметилпропокси)фенил]бут-2-ин-1-ил]пропан-1,3-дионовой кислоты, полученный в примере 125 (850 мг, 2,45 ммоль), растворяли в смеси тетрагидрофурана (20 мл) и метанола (10 мл), добавляли раствор 1,03 г (24,5

ммоль) моногидрата гидроксида лития в 10 мл воды и перемешивали содержимое реакционного сосуда при 25 °С в течение 18 часов. Образование продукта контролировали по ТСХ (100% этилацетат: исчезает исходное соединение ($R_f = 0,8$) и образуется новый продукт с существенно более высокой полярностью ($R_f = 0,05$)).

- 5 Продукт реакции выделяли после подкисления реакционной смеси 3% водным раствором серной кислоты и тщательной экстракции с использованием этилацетата с добавлением 5% об. метанола. Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенный продукт (730 мг, выход 94%), полученный в виде желтого маслянистого вещества,
- 10 использовали для следующей стадии реакции без очистки.

Пример 127: Метилловый эфир 2(*E*)-4-метилпента-2,4-диеновой кислоты

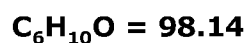
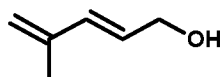


- Метакролеин (6,81 г, 87,4 ммоль, CAS [78-79-5]) и метилловый эфир (трифенилфосфоранилиден)уксусной кислоты (50,0 г, 147 ммоль, CAS [2605-67-6])
- 15 перемешивали и нагревали при 60 °С в течение 24 часов в сухом тетрагидрофуране в атмосфере аргона. Затем выпаривали половину объема тетрагидрофурана (100 мл) при пониженном давлении и заменяли на 200 мл *n*-гексана. Твердые побочные продукты реакции отфильтровывали и промывали 50 мл *n*-гексана, содержащего 5% (об./об.) этилацетата. Фильтрат концентрировали до маслянистого вещества при 40
- 20 °С/150 мбар (15 кПа) в температурном диапазоне 65-70 °С и в диапазоне давления 8-7 мбар (0,8-0,7 кПа). Продукт получали в форме бесцветного маслянистого вещества в количестве 8,66 г (выход 68,6%).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,37 (дд, $J = 15,8, 0,5$ Гц, 1H), 5,88 (д, $J = 15,8$ Гц, 1H), 5,35 (ддд, $J = 5,0, 2,4, 1,2$ Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 1,89 (дд, $J = 1,4, 0,8$ Гц, 3H).

- 25 ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 167,59, 147,29, 140,59, 124,38, 118,42, 51,59, 18,09.

Пример 128: 2(*E*)-4-метилпента-2,4-диен-1-ол



Метилловый эфир 2(*E*)-4-метилпента-2,4-диеновой кислоты, полученный в примере 127 (2,89 г, 22,9 ммоль), растворяли в атмосфере аргона в 70 мл сухого дихлорметана и по

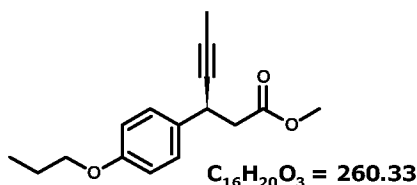
каплям добавляли 71 мл 1 М раствора гидрида диизобутилалюминия в гексанах (71,0 ммоль, CAS [1191-15-7]) при -78 °С при перемешивании. Реакционную смесь выдерживали в указанных условиях в течение 3 часов. В это время ТСХ (гептан/этилацетат, 5:1) показала полное исчезновение исходного соединения.

5 Продукт реакции выделяли экстракцией с диэтиловым эфиром. Органическую фазу после высушивания и концентрирования очищали хроматографией (силикагель 60, 230 - 400 меш, элюент: градиент гептан-этилацетат, от 20:1 до 4:1). Указанный в заголовке продукт получали в виде бесцветной жидкости (2,1 г, выход 93%).

1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 6,43 – 6,25 (м, 1H), 5,90 – 5,72 (м, 1H), 5,06 – 4,93 (м, 2H),
10 4,28 – 4,17 (м, 2H), 1,87 – 1,84 (м, 3H).

13C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 141,48, 134,20, 128,56, 116,91, 63,64, 18,65.

Пример E1: Метилловый эфир (3S)-3-(4-пропоксифенил)гекс-4-иновой кислоты



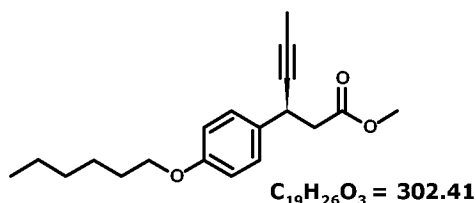
Метилловый эфир (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты, полученный в
15 примере I15 (125 мг, 0,573 ммоль), и доступный в продаже 1-бромпропан (0,52 мл, 5,73 ммоль, CAS [106-94-5]) растворяли в сухом *N,N*-диметилформамиде (10 мл), добавляли карбонат цезия (377 мг, 1,15 ммоль) и перемешивали всю смесь при 50 °С в течение 18 часов. Реакцию гасили, добавляя воду (50 мл). Продукт экстрагировали смесью диэтилового эфира и этилацетата 1:1 (50 мл). Органическую фазу промывали
20 3% водным раствором серной кислоты, водой и насыщенным соевым раствором, сушили и концентрировали. Продукт очищали хроматографией (силикагель 60, 230 - 400 меш, элюент: градиент гептан-этилацетат, от 100:1 до 20:1). Указанный в заголовке продукт получали в виде бесцветного сиропообразного вещества (130 мг, выход 87%).

1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7,32 – 7,21 (м, 2H), 6,90 – 6,77 (м, 2H), 4,11 – 3,99 (м, 1H),
25 3,89 (т, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,82 – 2,58 (м, 2H), 1,82 (д, *J* = 2,4 Гц, 3H), 1,85 – 1,72 (м, 2H), 1,02 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

13C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 171,66, 158,30, 133,12, 128,36, 114,67, 79,82, 78,78, 69,63, 51,74, 43,53, 33,57, 22,70, 10,61, 3,72.

МС (ИЭР+): *m/z* = 283,1 [M+Na]⁺, 299,1 [M+K]⁺.

30 Приме E2: Метилловый эфир (3S)-3-[4-(гексилокси)фенил]гекс-4-иновой кислоты



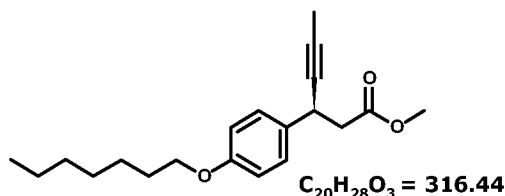
Указанный в заголовке продукт получали в виде бесцветного сиропообразного вещества (132 мг, выход 76%) в условиях, описанных в примере Е1, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (125 мг, 0,573 ммоль, пример I15), доступного в продаже 1-бромгексана (0,82 мл, 5,73 ммоль, CAS [111-25-1]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,31 – 7,22 (м, 2H), 6,89 – 6,77 (м, 2H), 4,05 (ддк, $J = 9,3, 7,2, 2,3$ Гц, 1H), 3,92 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,70 (кд, $J = 15,2, 7,7$ Гц, 2H), 1,82 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,80 – 1,71 (м, 2H), 1,52 – 1,38 (м, 2H), 1,38 – 1,24 (м, 4H), 0,90 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 171,67, 158,32, 133,11, 128,36, 114,68, 79,83, 78,78, 68,14, 51,74, 43,54, 33,58, 31,70, 29,38, 25,85, 22,71, 14,12, 3,73.

МС (ИЭР+): $m/z = 325,2 [M+Na]^+$, 341,1 $[M+K]^+$.

Пример Е3: Метилловый эфир (3S)-3-[4-(гептилокси)фенил]гекс-4-иновой кислоты



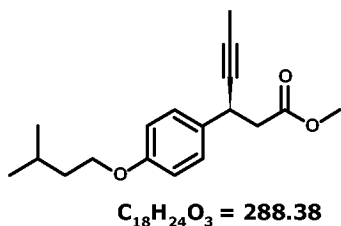
Указанный в заголовке продукт получали в виде бесцветного сиропообразного вещества (153 мг, выход 84%) в условиях, описанных в примере Е1, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (125 мг, 0,573 ммоль, пример I15), доступного в продаже 1-бромгептана (0,9 мл, 5,73 ммоль, CAS [629-04-9]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,31 – 7,23 (м, 2H), 6,87 – 6,79 (м, 2H), 4,05 (ддк, $J = 9,4, 4,8, 2,4$ Гц, 1H), 3,92 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,70 (кд, $J = 15,2, 7,7$ Гц, 2H), 1,82 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,87 – 1,69 (м, 2H), 1,52 – 1,22 (м, 8H), 0,89 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 171,65, 158,31, 133,09, 128,35, 114,66, 79,82, 78,76, 68,12, 51,72, 43,53, 33,57, 31,89, 29,40, 29,16, 26,12, 22,70, 14,15, 3,71.

МС (ИЭР+): $m/z = 317,2 [M+H]^+$, 339,2 $[M+Na]^+$, 355,2 $[M+K]^+$.

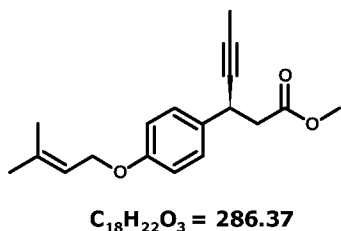
Пример Е4: Метилловый эфир (3S)-3-[4-(3-метилбутоксифенил)гекс-4-иновой кислоты



Указанный в заголовке продукт получали в виде сиропообразного вещества (2,47 г, выход 91%) в условиях, описанных в примере Е1, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (2,05 г, 9,39 ммоль, пример I15), доступного в
5
продаже 1-бром-3-метилбутана (0,9 мл, 5,73 ммоль, CAS [107-82-4]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 311,2 [M+Na]^+$.

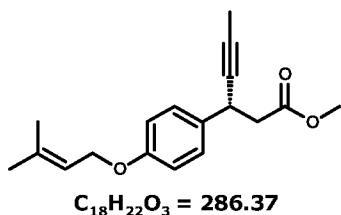
Пример Е5: Метилловый эфир (3S)-3-{4-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновой кислоты



Указанный в заголовке продукт получали в виде сиропообразного вещества (3,93 г, выход 99%) в условиях, описанных в примере Е1, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (3,03 г, 13,9 ммоль, пример I15), доступного в
15
продаже 1-бром-3-метил-2-бутена (2,25 мл, 19,4 ммоль, CAS [870-63-3]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 309,1 [M+Na]^+$, $325,1 [M+K]^+$.

Пример Е6: Метилловый эфир (3R)-3-{4-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновой кислоты

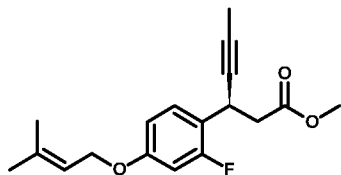


Указанный в заголовке продукт получали в виде сиропообразного вещества (0,331 г, выход 83%) в условиях, описанных в примере Е1, исходя из метилового эфира (3R)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (0,303 г, 13,9 ммоль, пример I16), доступного

в продаже 1-бром-3-метил-2-бутена (0,225 мл, 1,94 ммоль, CAS [870-63-3]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 309,1 [M+Na]^+$, $325,1 [M+K]^+$.

Пример Е7: Метилловый эфир (3*R*)-3-{2-Фтор-4-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновой кислоты

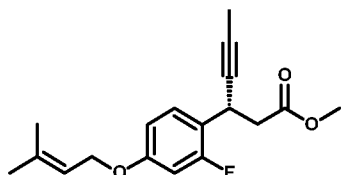


$C_{18}H_{21}FO_3 = 304.36$

Указанный в заголовке продукт получали в виде сиропообразного вещества (32 мг, выход 49%) в условиях, описанных в примере Е1, исходя из метилового эфира (3*R*)-3-(2-фтор-4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (50 мг, 0,212 ммоль, пример I17), доступного в продаже 1-бром-3-метил-2-бутена (0,25 мл, 2,2 ммоль, CAS [870-63-3]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 327,1 [M+Na]^+$.

Пример Е8: Метилловый эфир (3*S*)-3-{2-Фтор-4-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновой кислоты

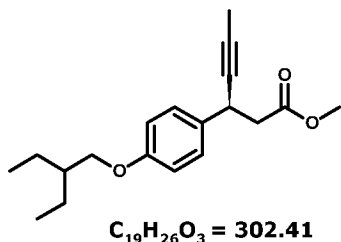


$C_{18}H_{21}FO_3 = 304.36$

Указанный в заголовке продукт получали в виде сиропообразного вещества (44 мг, выход 76%) в условиях, описанных в примере Е1, исходя из метилового эфира (3*S*)-3-(2-фтор-4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (45 мг, 0,191 ммоль, пример I18), доступного в продаже 1-бром-3-метил-2-бутена (0,25 мл, 2,2 ммоль, CAS [870-63-3]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 327,1 [M+Na]^+$.

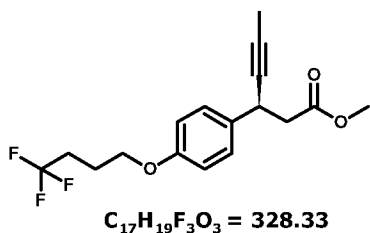
Пример Е9: Метилловый эфир (3*S*)-3-[4-(2-этилбутоксифенил)гекс-4-иновой кислоты



Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (0,37 г, выход 89%) в условиях, описанных в примере E1, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (0,30 г, 1,37 ммоль, пример I15), доступного в
5 продаже 1-бром-2-этилбутана (0,397 мл, 1,94 ммоль, CAS [3814-34-4]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 325,2 [M+Na]^+$.

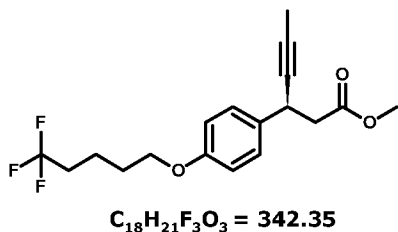
Пример E10: Метилловый эфир (3S)-3-[4-(4,4,4-трифторбutoкси)фенил]гекс-4-иновой кислоты



Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (451 мг, выход 100%) в условиях, описанных в примере E1, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (300 мг, 1,37 ммоль, пример I15), доступного в
15 продаже 1-бром-4,4,4-трифторбутана (0,431 мл, 3,44 ммоль, CAS [406-81-5]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 351,1 [M+Na]^+$.

Пример E11: Метилловый эфир (3S)-3-{4-[(5,5,5-трифторпентил)окси]фенил}гекс-4-иновой кислоты



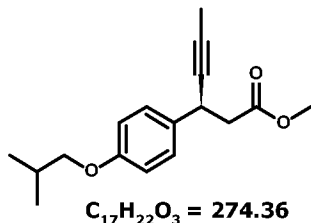
Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (470 мг, выход 100%) в условиях, описанных в примере E1, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (300 мг, 1,37 ммоль, пример I15), доступного в

продаже 5-бром-1,1,1-трифторпентана (0,488 мл, 3,44 ммоль, CAS [54932-74-0]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 365,1$ $[M+Na]^+$.

Пример E12: Метилвый эфир (3S)-3-[4-(2-метилпропокси)фенил]гекс-4-иновой

5 кислот



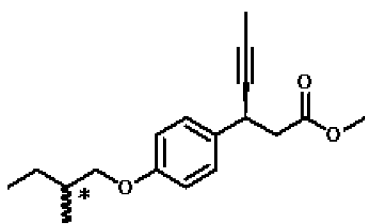
Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (460 мг, выход 92%) в условиях, описанных в примере E1, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (400 мг, 1,83 ммоль, пример I15), доступного в
10 продаже 1-бром-2-метилпропана (1,01 г, 7,36 ммоль, CAS [78-77-3]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,30 – 7,22 (м, 2H), 6,87 – 6,79 (м, 2H), 4,09 – 4,00 (м, 1H), 3,69 (д, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,70 (кд, $J = 15,2, 7,7$ Гц, 2H), 2,14 – 1,99 (м, 1H), 1,82 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,01 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H).

15 ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 171,70, 158,45, 133,11, 131,02, 128,36, 114,72, 79,84, 78,79, 74,61, 51,76, 43,54, 33,59, 28,39, 19,37, 3,73.

МС (ИЭР+): $m/z = 297,1$ $[M+Na]^+$.

Пример E13: Метилвый эфир (3S)-3-{4-[(2R/S)-2-метилбутоксифенил]гекс-4-иновой
кислоты



20 (* рацемат) $C_{18}H_{24}O_3 = 288.38$

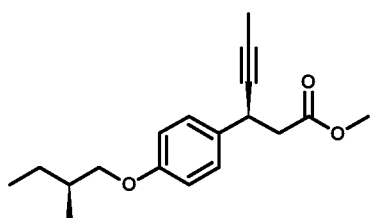
Метилвый эфир (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере I15 (300 мг, 1,37 ммоль), растворяли в атмосфере аргона в 10 мл сухого тетрагидрофурана, добавляли трифенилфосфин (728 мг, 2,75 ммоль) и доступный в
25 продаже 2-метил-1-бутанол (0,754 мл, 6,87 ммоль, CAS [137-32-6]), и по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,674 мл, 3,44 ммоль) при перемешивании,

с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси оставалась немного ниже температуры кипения. После завершения добавления реакционную смесь нагревали при 50 °С еще 30 минут, и затем гасили, используя 30 мл воды. Продукт экстрагировали смесью диэтилового эфира/этилацетата 1:1 (50 мл). Органическую фазу промывали

5 водой и насыщенным соевым раствором, сушили и концентрировали. Продукт очищали хроматографией (силикагель, 230 - 400 меш, элюент: градиент гептан-этилацетат, от 100:1 до 20:1). Указанный в заголовке продукт получали в виде бледно-желтого сиропообразного вещества (312 мг, выход 79%).

МС (ИЭР+): $m/z = 311,1$ $[M+Na]^+$.

10 Пример E14: Метилловый эфир (3S)-3-{4-[(2S)-2-метилбутоксифенил]гекс-4-иновой кислоты



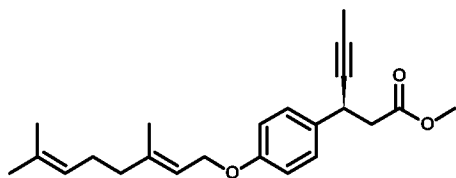
$C_{18}H_{24}O_3 = 288.38$

Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (150 мг, выход 29%) в условиях, описанных в примере E13, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (400 мг, 1,83 ммоль, пример I15), доступного в

15 продаже (S)-2-метил-1-бутанола (1,01 г, 9,12 ммоль, CAS [1565-80-6]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 311,1$ $[M+Na]^+$.

20 Пример E15: Метилловый эфир (3S)-3-(4-{[(2E)-3,7-диметил-2,6-октадиен-1-ил]окси}фенил)гекс-4-иновой кислоты



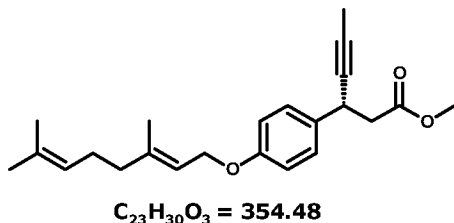
$C_{23}H_{30}O_3 = 354.48$

Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (364 мг, выход 56%) в условиях, описанных в примере E13, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (400 мг, 1,83 ммоль, пример I15), доступного в

25 продаже *транс*-3,7-диметил-2,6-октадиен-1-ола (гераниол, 0,566 г, 3,67 ммоль, CAS [1565-80-6]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 377,2$ $[M+Na]^+$.

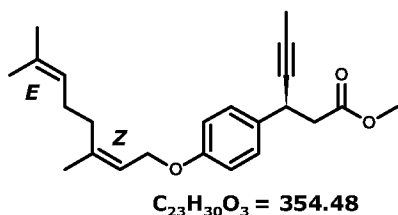
Пример E16: Метилловый эфир (3*R*)-3-(4-[[*(2E)*-3,7-диметил-окта-2,6-диен-1-ил]окси]фенил)гекс-4-иновой кислоты



5 Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (292 мг, выход 45%) в условиях, описанных в примере E13, исходя из метилового эфира (3*R*)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (400 мг, 1,83 ммоль, пример I16), доступного в продаже *транс*-3,7-диметил-2,6-октадиен-1-ола (гераниол, 0,566 г, 3,67 ммоль, CAS [1565-80-6]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

10 МС (ИЭР+): $m/z = 377,2$ $[M+Na]^+$.

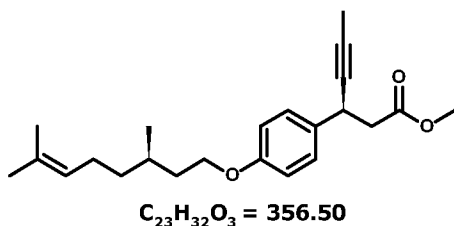
Пример E17: Метилловый эфир (3*S*)-3-(4-[[*(2Z)*-3,7-диметил-окта-2,6-диен-1-ил]окси]фенил)гекс-4-иновой кислоты



15 Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (368 мг, выход 57%) в условиях, описанных в примере E13, исходя из метилового эфира (3*S*)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (400 мг, 1,83 ммоль, пример I15), доступного в продаже (*Z*)-3,7-диметил-2,6-октадиен-1-ола (нерол, 0,874 г, 5,5 ммоль, CAS [106-25-2]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 377,2$ $[M+Na]^+$.

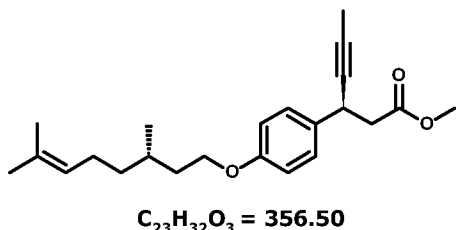
20 Пример E18: Метилловый эфир (3*S*)-3-(4-[[*(3R)*-3,7-диметил-окта-6-ен-1-ил]окси]фенил)гекс-4-иновой кислоты



Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (330 мг, выход 51%) в условиях, описанных в примере E13, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (400 мг, 1,83 ммоль, пример I15), доступного в продаже (*R*)-(+)-цитронеллола (0,584 г, 3,67 ммоль, CAS [1117-61-9]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 379,2$ $[M+Na]^+$.

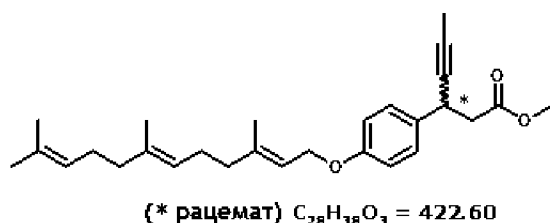
Пример E19: Метилвый эфир (3S)-3-(4-{[(3S)-3,7-диметилокта-6-ен-1-ил]окси}фенил)гекс-4-иновой кислоты



Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (395 мг, выход 61%) в условиях, описанных в примере E13, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (400 мг, 1,83 ммоль, пример I15), доступного в продаже (*S*)-(-)-цитронеллола (0,877 г, 5,5 ммоль, CAS [1117-61-9]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 379,2$ $[M+Na]^+$.

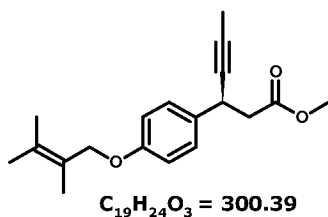
Пример E20: Метилвый эфир (3*R/S*)-3-(4-{[(2*E*,6*E*)-3,7,11-триметилдодека-2,6,10-триен-1-ил]окси}фенил)гекс-4-иновой кислоты



Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (204 мг, рацемат, выход 70%) в условиях, описанных в примере E13, исходя из (3*R/S*)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (150 мг, 0,67 ммоль, пример I7, которую этерифицировали в условиях, описанных в примере I15), доступного в продаже *транс,транс*-фарнезола (0,271 г, 1,17 ммоль, CAS [106-28-5]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 445,3$ $[M+Na]^+$.

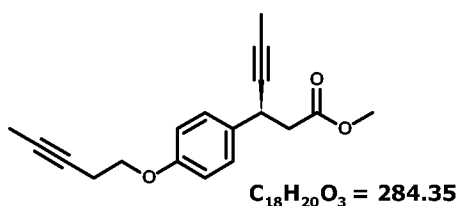
Пример E21: Метилловый эфир (3S)-3-{4-[(2,3-диметилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновой кислоты



Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (850 мг, выход 39%) в условиях, описанных в примере E13, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (1,6 мг, 7,33 ммоль, пример I15), 2,3-диметилбут-2-ен-1-ола (1,47 г, 14,7 ммоль, полученного в примере I20) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 323,2 [M+Na]^+$, $623,3 [2M+Na]^+$.

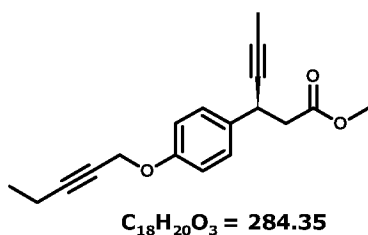
Пример E22: Метилловый эфир (3S)-3-[4-(пент-3-ин-1-илокси)фенил]гекс-4-иновой кислоты



Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (109 мг, выход 60%) в условиях, описанных в примере E13, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (140 мг, 0,641 ммоль, пример I15), доступного в продаже 3-пентин-1-ола (0,540 г, 6,41 ммоль, CAS [10229-10-4]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 307,1 [M+Na]^+$.

Пример E23: Метилловый эфир (3S)-3-[4-(пент-2-ин-1-илокси)фенил]гекс-4-иновой кислоты

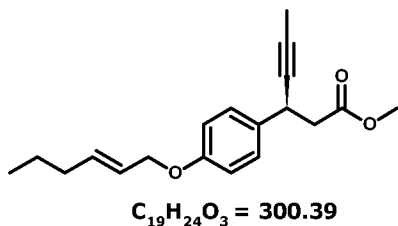


Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (139 мг, выход 36%) в условиях, описанных в примере E13, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-

гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (300 мг, 1,37 ммоль, пример I15), доступного в продаже 2-пентин-1-ола (0,590 г, 6,87 ммоль, CAS [6261-22-9]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 307,1$ $[M+Na]^+$.

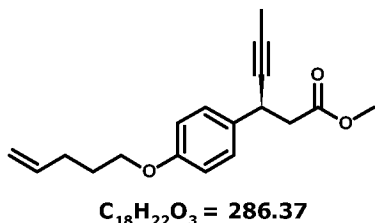
- 5 Пример E24: Метилловый эфир (3S)-3-{4-[(2E)-гекс-2-ен-1-илокси]фенил}гекс-4-иновой кислоты



- 10 Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (256 мг, выход 62%) в условиях, описанных в примере E13, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (300 мг, 1,37 ммоль, пример I15), доступного в продаже *транс*-2-гексен-1-ола (0,725 г, 6,87 ммоль, CAS [928-95-0]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 323,2$ $[M+Na]^+$.

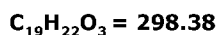
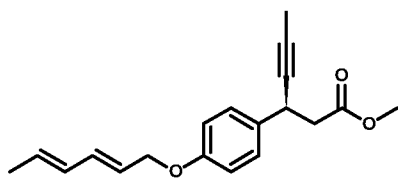
- 15 Пример E25: Метилловый эфир (3S)-3-[4-(пент-4-ен-1-илокси)фенил]гекс-4-иновой кислоты



- 20 Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (291 мг, выход 74%) в условиях, описанных в примере E13, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (300 мг, 1,37 ммоль, пример I15), доступного в продаже 4-пентен-1-ола (0,237 г, 2,75 ммоль, CAS [821-09-0]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 309,1$ $[M+Na]^+$.

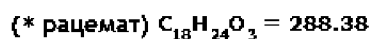
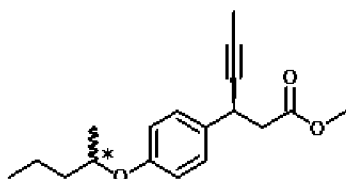
Пример E26: Метилловый эфир (3S)-3-{4-[(2E,4E)-гекса-2,4-диен-1-илокси]фенил}гекс-4-иновой кислоты



Указанный в заголовке продукт получали в виде сиропообразного вещества (342 мг, выход 83%) в условиях, описанных в примере E13, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (300 мг, 1,37 ммоль, пример I15), доступного в продаже *транс,транс*-2,4-гексадиен-1-ола (0,167 г, 1,65 ммоль, CAS [17102-64-6]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 321,1 [M+Na]^+$.

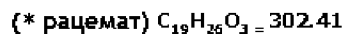
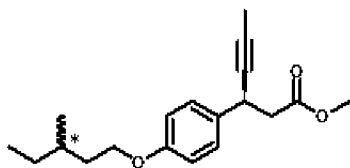
Пример E27: Метилловый эфир (3S)-3-{4-[(2R/S)-пентан-2-илокси]фенил}гекс-4-иновой кислоты



Указанный в заголовке продукт получали в виде сиропообразного вещества (312 мг, выход 79%) в условиях, описанных в примере E13, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (300 мг, 1,37 ммоль, пример I15), доступного в продаже 2-пентанола (0,148 г, 1,65 ммоль, CAS [6032-29-7]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 311,1 [M+Na]^+$.

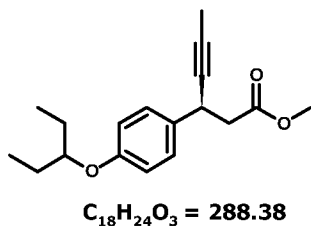
Пример E28: Метилловый эфир (3S)-3-(4-{[(3R/S)-3-метилпентил]окси}фенил)гекс-4-иновой кислоты



Указанный в заголовке продукт получали в виде сиропообразного вещества (332 мг, выход 80%) в условиях, описанных в примере E13, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (300 мг, 1,37 ммоль, пример I15), доступного в продаже 3-метил-1-пентанола (0,248 г, 2,75 ммоль, CAS [589-35-5]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 325,2$ $[M+Na]^+$.

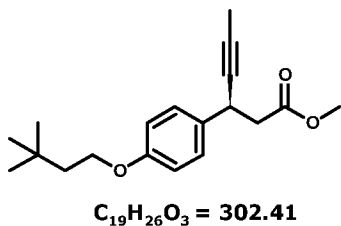
Пример E29: Метилловый эфир (3S)-3-[4-(пентан-3-илокси)фенил]гекс-4-иновой кислоты



Указанный в заголовке продукт получали в виде сиропообразного вещества (100 мг, выход 54%) в условиях, описанных в примере E13, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (140 мг, 0,641 ммоль, пример I15), доступного в продаже 3-пентанола (0,577 г, 6,41 ммоль, CAS [584-02-1]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 311,1$ $[M+Na]^+$.

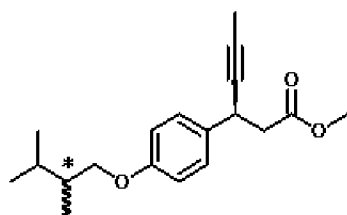
Пример E30: Метилловый эфир (3S)-3-[4-(3,3-диметилбутоксифенил)]гекс-4-иновой кислоты



Указанный в заголовке продукт получали в виде сиропообразного вещества (120 мг, выход 49%) в условиях, описанных в примере E13, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (178 мг, 0,816 ммоль, пример I15), доступного в продаже 3,3-диметил-1-бутанола (0,344 г, 3,26 ммоль, CAS [624-95-3]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 325,2$ $[M+Na]^+$.

Пример E31: Метилловый эфир (3S)-3-{4-[(2R/S)-2,3-диметилбутоксифенил]гекс-4-иновой кислоты

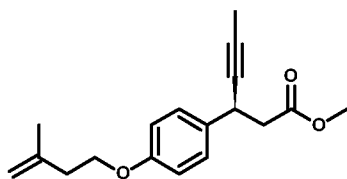


(* рацемат) $C_{19}H_{26}O_3 = 302.41$

Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (1200 мг, выход 62%) в условиях, описанных в примере E13, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (1,4 г, 6,41 ммоль, пример I15), (2R/S)-2,3-диметилбутан-1-ола (1,30 г, 12,7 ммоль, полученного в примере I21) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 325,2 [M+Na]^+$.

Пример E32: Метилловый эфир (3S)-3-{4-[(3-метилбут-3-ен-1-ил)оксифенил]гекс-4-иновой кислоты

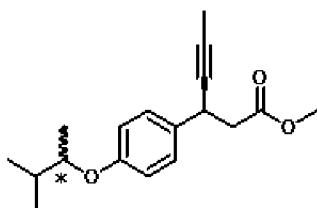


$C_{18}H_{22}O_3 = 286.37$

Указанный в заголовке продукт получали в виде сиропообразного вещества (370 мг, выход 63%) в условиях, описанных в примере E13, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (450 мг, 2,06 ммоль, пример I15), доступного в продаже 3-метил-3-бутен-1-ола (0,512 г, 5,94 ммоль, CAS [763-32-6]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 309,1 [M+Na]^+$.

Пример E33: Метилловый эфир (3S)-3-(4-{[(2R/S)-3-метилбутан-2-ил]оксифенил}гекс-4-иновой кислоты

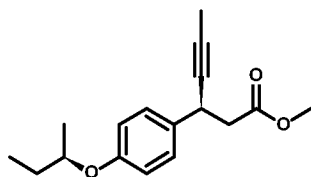


(* рацемат) $C_{18}H_{24}O_3 = 288.38$

Указанный в заголовке продукт получали в виде сиропообразного вещества (407 мг, выход 62%) в условиях, описанных в примере E13, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (500 мг, 2,29 ммоль, пример I15), доступного в продаже 3-метил-2-бутанола (0,453 г, 5,04 ммоль, CAS [598-75-4]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 311,2$ $[M+Na]^+$.

Пример E34: Метилловый эфир (3S)-3-{4-[(2R)-бутан-2-илокси]фенил}гекс-4-иновой кислоты

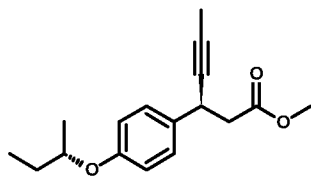


$C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$

Указанный в заголовке продукт получали в виде сиропообразного вещества (415 мг, выход 66%) в условиях, описанных в примере E13, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (500 мг, 2,29 ммоль, пример I15), доступного в продаже (S)-(+)-2-бутанола (0,401 г, 5,36 ммоль, CAS [4221-99-2]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 297,1$ $[M+Na]^+$.

Пример E35: Метилловый эфир (3S)-3-{4-[(2S)-бутан-2-илокси]фенил}гекс-4-иновой кислоты

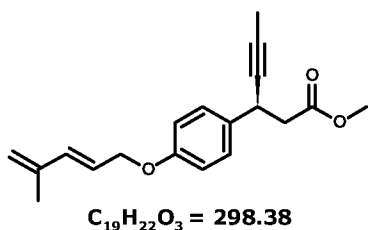


$C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$

Указанный в заголовке продукт получали в виде сиропообразного вещества (369 мг, выход 59%) в условиях, описанных в примере E13, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (500 мг, 2,29 ммоль, пример I15), доступного в продаже (R)-(-)-2-бутанола (0,401 г, 5,36 ммоль, CAS [14898-79-4]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 297,1$ $[M+Na]^+$.

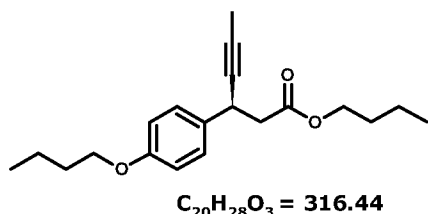
Пример E36: Метилловый эфир (3S)-3-(4-{[(2E)-4-метилпента-2,4-диен-1-ил]окси}фенил)гекс-4-иновой кислоты



Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (2,11 г, выход 52%) в условиях, описанных в примере E13, исходя из метилового эфира (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (2,97 г, 13,6 ммоль, пример I15), 2(E)-4-метилпента-2,4-диен-1-ола (2,0 г, 20,4 ммоль, полученного в примере I28) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 321,1 [M+Na]^+$.

Пример E37: Бутиловый эфир (3S)-3-(4-бутоксифенил)гекс-4-иновой кислоты



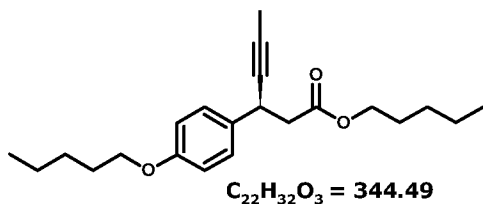
(3S)-3-(4-Гидроксифенил)гекс-4-иновую кислоту, полученную в примере I11 (244 мг, 1,19 ммоль), и доступный в продаже 1-бромбутан (0,9 мл, 8,36 ммоль, CAS [109-65-9]) растворяли в сухом *N,N*-диметилформамиде (10 мл), добавляли карбонат цезия (1,0 г, 3,04 ммоль) и перемешивали всю смесь при 50 °С в течение 18 часов. Реакцию гасили водой (50 мл). Продукт экстрагировали смесью диэтилового эфира/этилацетата 1:1 (50 мл). Органическую фазу промывали 3% водным раствором серной кислоты, водой и насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали. Продукт очищали хроматографией (силикагель 60, 230 - 400 меш, элюент: градиент гептан-этилацетат, от 100:1 до 20:1). Указанный в заголовке продукт получали в виде бледно-желтого сиропообразного вещества (275 мг, выход 73%).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,31 – 7,22 (м, 2H), 6,87 – 6,79 (м, 2H), 4,18 – 3,99 (м, 1H), 4,07 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,94 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,69 (кд, $J = 15,0$, 7,7 Гц, 2H), 1,82 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,81 – 1,69 (м, 2H), 1,62 – 1,42 (м, 4H), 1,41 – 1,23 (м, 2H), 0,96 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H), 0,91 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 171,42, 158,29, 133,13, 128,40, 114,64, 79,89, 78,76, 67,81, 64,53, 43,81, 33,69, 31,47, 30,78, 19,38, 19,19, 13,97, 13,82, 3,77.

МС (ИЭР+): $m/z = 339,1 [M+Na]^+$, 355,2 $[M+K]^+$, 655,4 $[2M+Na]^+$.

Пример E38: Пентиловый эфир (3S)-3-[4-(пентилокси)фенил]гекс-4-иновой кислоты



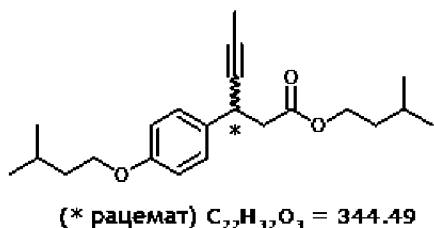
Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (225 мг, выход 94%) в условиях, описанных в примере E37, исходя из (3S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (142 мг, 0,697 ммоль, пример I11), доступного в продаже 1-бромпентана (615 мг, 4,07 ммоль, CAS [110-53-2]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,31 – 7,22 (м, 2H), 6,87 – 6,79 (м, 2H), 4,06 (т, $J = 6,7$ Гц, 2H), 4,10 – 3,99 (м, 1H), 3,92 (т, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,69 (кд, $J = 15,0$, 7,7 Гц, 2H), 1,82 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,80 – 1,71 (м, 2H), 1,66 – 1,52 (м, 2H), 1,51 – 1,21 (м, 8H), 0,98 – 0,82 (м, 6H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 171,42, 158,28, 133,13, 128,40, 114,63, 79,90, 78,75, 68,11, 64,84, 43,80, 33,68, 29,11, 28,44, 28,34, 28,13, 22,59, 22,44, 14,15, 14,08, 3,78.

МС (ИЭР+): $m/z = 367,2$ $[M+Na]^+$.

Пример E39: 3-Метилбутиловый эфир (3R/S)-3-[4-(3-метилбутоксифенил)гекс-4-иновой кислоты



Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (327 мг, количественный выход) в условиях, описанных в примере E37, исходя из (3R/S)-3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (200 мг, 0,979 ммоль, пример I7), доступного в продаже 1-бром-3-метилбутана (0,3 мл, 2,45 ммоль, CAS [107-82-4]) и других реагентов и растворителей в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 367,2$ $[M+Na]^+$, 711,5 $[2M+Na]^+$.

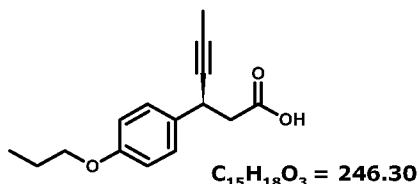
Конечные соединения согласно настоящему изобретению

Ниже представлены иллюстративные примеры получения соединений согласно настоящему изобретению формулы (I).

Примеры соединений, перед номером которых стоит буква F, относятся к соединениям согласно настоящему изобретению в форме свободной кислоты.

Примеры соединений, перед номером которых стоит буква S, относятся к соединениям согласно настоящему изобретению в форме соли.

5 Пример F1: (3S)-3-(4-пропоксифенил)гекс-4-иновая кислота



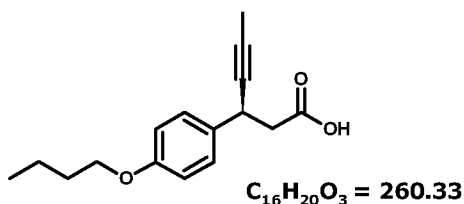
Метилловый эфир (3S)-3-(4-пропоксифенил)гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере E1 (130 мг, 0,499 ммоль), растворяли в смеси тетрагидрофурана (20 мл) и метанола (10 мл), добавляли 120 мг (2,86 ммоль) моногидрата гидроксида лития при перемешивании и нагревали реакционную смесь при 40 °C при перемешивании в течение 18 часов. Реакцию гасили, добавляя диэтиловый эфир (20 мл), и подкисляли 3% водным раствором серной кислоты (20 мл), и экстрагировали продукт этилацетатом (2x 20 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным солевым раствором и сушили. После выпаривания остаток очищали хроматографией (силикагель, 230 - 400 меш, элюент: градиент гептан-этилацетат, от 5:1 до 1:1) с получением 73 мг продукта (аморфное вещество, выход 59%).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,32 – 7,26 (м, 2H), 6,89 – 6,81 (м, 2H), 4,04 (ддк, $J = 8,8, 4,7, 2,2$ Гц, 1H), 3,89 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,75 (кд, $J = 15,7, 7,6$ Гц, 2H), 1,83 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,86 – 1,72 (м, 2H), 1,02 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 177,38, 158,36, 132,87, 128,41, 114,74, 79,61, 79,11, 69,67, 43,46, 33,26, 22,71, 10,65, 3,79.

МС (ИЭР+): $m/z = 269,1$ $[M+Na]^+$, 285,1 $[M+K]^+$, 515,2 $[2M+Na]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 281,1$ $[M+Cl]^-$, 491,2 $[2M-H]^-$.

Пример F2: (3S)-3-(4-бутоксифенил)гекс-4-иновая кислота



Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (178 мг, выход 88%) в условиях, описанных в примере F1, используя бутиловый эфир (3S)-3-(4-

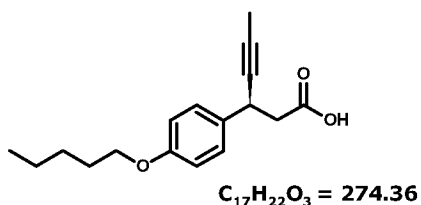
бутоксифенил)гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере E37 (245 мг, 0,774 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7,33 – 7,22 (м, 2H), 6,89 – 6,80 (м, 2H), 4,10 – 3,98 (м, 1H), 3,94 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 2,75 (кд, $J = 15,7, 7,6$ Гц, 2H), 1,83 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,81 – 1,69 (м, 2H), 1,56 – 1,40 (м, 2H), 0,96 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 177,42, 158,36, 132,83, 128,40, 114,71, 79,60, 79,10, 67,83, 43,46, 33,25, 31,45, 19,38, 13,97, 3,78.

МС (ИЭР+): $m/z = 283,1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 299,1 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 543,3 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 259,1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$, 295,1 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$, 519,3 $[2\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример F3: (3S)-3-[4-(пентилокси)фенил]гекс-4-иновая кислота



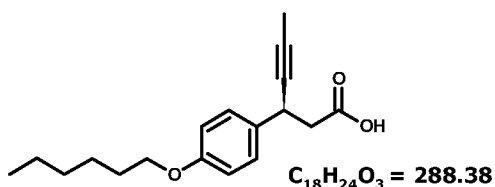
Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (130 мг, выход 78%) в условиях, описанных в примере F1, используя пентильный эфир (3S)-3-(4-пентилоксифенил)гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере E38 (210 мг, 0,61 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7,31 – 7,25 (м, 2H), 6,88 – 6,81 (м, 2H), 4,09 – 3,99 (м, 1H), 3,93 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,75 (кд, $J = 15,6, 7,6$ Гц, 2H), 1,83 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,80 – 1,72 (м, 2H), 1,49 – 1,30 (м, 4H), 0,93 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 177,23, 158,36, 132,85, 128,41, 114,72, 79,62, 79,10, 68,15, 43,45, 33,27, 29,11, 28,34, 22,60, 14,16, 3,80.

МС (ИЭР+): $m/z = 297,1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 313,1 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 571,3 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 273,1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$, 309,1 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$, 547,3 $[2\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример F4: (3S)-3-[4-(гексилокси)фенил]гекс-4-иновая кислота



Указанный в заголовке продукт получали в виде аморфного вещества (75 мг, выход 56%) в условиях, описанных в примере F1, используя метильный эфир (3S)-3-(4-

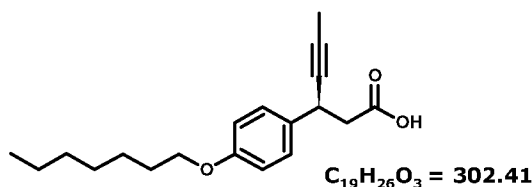
гексил оксифенил)гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере Е2 (140 мг, 0,463 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7,31 – 7,24 (м, 2H), 6,89 – 6,79 (м, 2H), 4,09 – 3,99 (м, 1H), 3,93 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,75 (кд, $J = 15,7, 7,6$ Гц, 2H), 1,83 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,82 – 1,70 (м, 2H), 1,51 – 1,37 (м, 2H), 1,38 – 1,23 (м, 4H), 0,90 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 177,20, 158,39, 132,85, 128,41, 114,74, 79,62, 79,12, 68,18, 43,45, 33,28, 31,73, 29,39, 25,87, 22,75, 14,17, 3,80.

МС (ИЭР+): $m/z = 311,2$ $[\text{M}^+\text{Na}]^+$, 327,1 $[\text{M}^+\text{K}]^+$, 599,3 $[2\text{M}^+\text{Na}]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 287,2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$, 323,1 $[\text{M}^+\text{Cl}]^-$, 575,3 $[2\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример F5: (3S)-3-[4-(гептилокси)фенил]гекс-4-иновая кислота



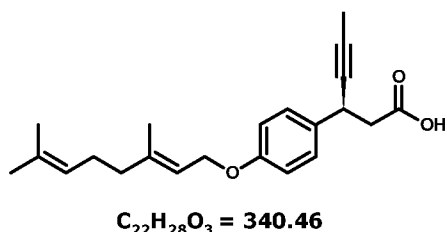
Указанный в заголовке продукт получали в виде аморфного вещества (108 мг, выход 80%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3S)-3-(4-гептилоксифенил)гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере Е3 (140 мг, 0,463 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7,32 – 7,24 (м, 2H), 6,89 – 6,80 (м, 2H), 4,04 (ддд, $J = 8,7, 5,6, 2,4$ Гц, 1H), 3,93 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,75 (ддд, $J = 22,4, 15,7, 7,6$ Гц, 2H), 1,83 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,87 – 1,69 (м, 2H), 1,50 – 1,22 (м, 8H), 0,89 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 177,22, 158,39, 132,85, 128,41, 114,74, 79,62, 79,12, 68,17, 43,45, 33,28, 31,93, 29,42, 29,20, 26,16, 22,75, 14,22, 3,80.

МС (ИЭР+): $m/z = 325,2$ $[\text{M}^+\text{Na}]^+$, 341,2 $[\text{M}^+\text{K}]^+$, 627,4 $[2\text{M}^+\text{Na}]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 337,2$ $[\text{M}^+\text{Cl}]^-$, 603,4 $[2\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример F6: (3S)-3-(4-[(2E)-3,7-диметил окта-2,6-диен-1-ил]окси)фенил)гекс-4-иновая кислота



Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (246 мг, выход 73%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3S)-3-(4-[(2E)-

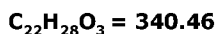
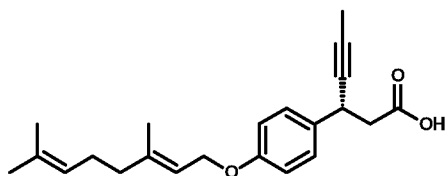
3,7-диметил окта-2,6-диен-1-ил]окси}фенил)гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере E15 (350 мг, 0,987 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7,33 – 7,24 (м, 2H), 6,91 – 6,83 (м, 2H), 5,48 (тд, *J* = 6,5, 1,1 Гц, 1H), 5,14 – 5,04 (м, 1H), 4,51 (д, *J* = 6,5 Гц, 2H), 4,05 (ддд, *J* = 8,6, 6,6, 2,4 Гц, 1H), 2,75 (кд, *J* = 15,7, 7,6 Гц, 2H), 2,20 – 2,02 (м, 4H), 1,83 (д, *J* = 2,4 Гц, 3H), 1,73 (с, 3H), 1,68 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 176,96, 158,12, 141,31, 132,97, 131,94, 128,41, 123,95, 119,65, 114,92, 79,61, 79,13, 65,03, 43,41, 39,69, 33,28, 26,44, 25,82, 17,84, 16,78, 3,81.

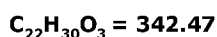
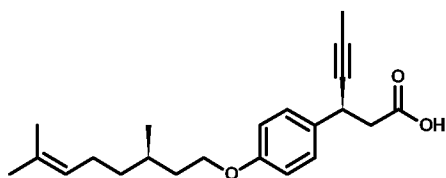
МС (ИЭР+): *m/z* = 363,2 [M⁺Na]⁺. МС (ИЭР-): *m/z* = 375,2 [M⁺Cl]⁻.

Пример F7: (3*R*)-3-(4-{[(2*E*)-3,7-диметил окта-2,6-диен-1-ил]окси}фенил)гекс-4-иновая кислота



Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (169 мг, выход 63%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3*R*)-3-(4-{[(2*E*)-3,7-диметил окта-2,6-диен-1-ил]окси}фенил)гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере E16 (280 мг, 0,790 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях. Спектральные данные идентичны данным из примера F6.

Пример F8: (3*S*)-3-(4-{[(3*R*)-3,7-диметил окта-6-ен-1-ил]окси}фенил)гекс-4-иновая кислота



Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (190 мг, выход 66%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3*S*)-3-(4-{[(3*R*)-3,7-диметил окта-6-ен-1-ил]окси}фенил)гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере

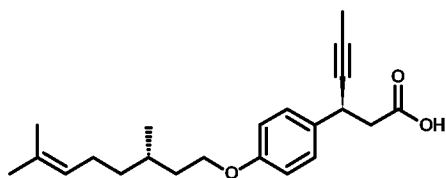
Е18 (300 мг, 0,842 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7,32 – 7,23 (м, 2H), 6,88 – 6,80 (м, 2H), 5,15 – 5,06 (м, 1H), 4,10 – 3,92 (м, 3H), 2,75 (ддд, $J = 22,4, 15,7, 7,6$ Гц, 2H), 2,10 – 1,91 (м, 2H), 1,83 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,88 – 1,75 (м, 1H), 1,68 (д, $J = 1,1$ Гц, 3H), 1,60 (д, $J = 0,8$ Гц, 3H), 1,74 – 1,50 (м, 2H), 1,46 – 1,32 (м, 1H), 1,28 – 1,14 (м, 1H), 0,94 (д, $J = 6,5$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 177,23, 158,38, 132,89, 131,40, 128,41, 124,84, 114,77, 79,63, 79,12, 66,46, 43,46, 37,28, 36,30, 33,29, 29,69, 25,84, 25,60, 19,69, 17,80, 3,78.

МС (ИЭР+): $m/z = 365,2$ $[\text{M}^+\text{Na}]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 377,2$ $[\text{M}^+\text{Cl}]^-$.

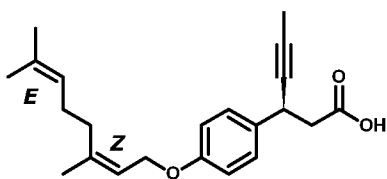
Пример F9: (3S)-3-(4-[[[(3S)-3,7-диметил окта-6-ен-1-ил]окси]фенил)гекс-4-иновая кислота



$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3 = 342.47$

Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (170 мг, выход 59%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3S)-3-(4-[[[(3S)-3,7-диметил окта-6-ен-1-ил]окси]фенил)гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере Е19 (300 мг, 0,842 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях. Спектральные данные идентичны данным из примера F8.

Пример F10: (3S)-3-(4-[[[(2Z)-3,7-диметил окта-2,6-диен-1-ил]окси]фенил)гекс-4-иновая кислота



$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3 = 340.46$

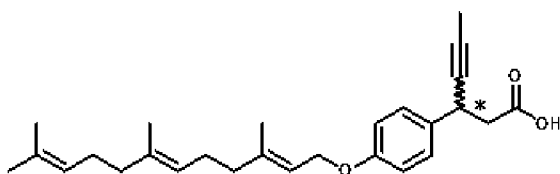
Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (231 мг, выход 69%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3S)-3-(4-[[[(2Z)-3,7-диметил окта-2,6-диен-1-ил]окси]фенил)гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере Е17 (350 мг, 0,987 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7,31 – 7,25 (м, 2H), 6,89 – 6,82 (м, 2H), 5,49 (тд, $J = 6,7, 1,4$ Гц, 1H), 5,16 – 5,05 (м, 1H), 4,48 (дд, $J = 6,7, 1,0$ Гц, 2H), 4,05 (ддк, $J = 8,8, 4,7, 2,3$ Гц, 1H), 2,75 (ддд, $J = 22,4, 15,7, 7,6$ Гц, 2H), 2,17 – 2,07 (м, 4H), 1,83 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,79 (дд, $J = 2,3, 1,0$ Гц, 3H), 1,68 (д, $J = 0,9$ Гц, 3H), 1,60 (д, $J = 1,0$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 177,08, 158,10, 141,71, 132,99, 132,29, 128,41, 123,80, 120,55, 114,91, 79,62, 79,13, 64,67, 43,43, 33,28, 32,56, 26,73, 25,83, 23,62, 17,80, 3,76.

МС (ИЭР+): $m/z = 363,2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 375,2$ $[\text{M}+\text{Cl}]^-$.

Пример F11: (3*R/S*)-3-(4-[[*(2E,6E)*-3,7,11-триметилдодека-2,6,10-триен-1-ил]окси]-фенил)гекс-4-иновая кислота



(* рацемат) $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_3 = 408.57$

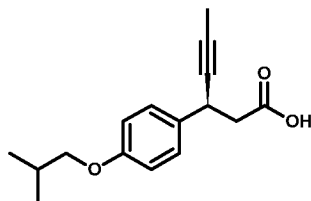
Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (42 мг, выход 33%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3*R/S*)-3-(4-[[*(2E,6E)*-3,7,11-триметилдодека-2,6,10-триен-1-ил]окси]фенил)гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере E20 (198 мг, 0,469 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7,34 – 7,23 (м, 2H), 6,93 – 6,81 (м, 2H), 5,48 (дт, $J = 6,5, 3,3$ Гц, 1H), 5,17 – 5,04 (м, 2H), 4,51 (д, $J = 6,5$ Гц, 2H), 4,10 – 4,00 (м, 1H), 2,75 (ддд, $J = 22,4, 15,7, 7,6$ Гц, 2H), 2,20 – 1,93 (м, 8H), 1,83 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,73 (д, $J = 1,1$ Гц, 3H), 1,68 (д, $J = 1,1$ Гц, 3H), 1,60 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 176,85, 158,12, 141,34, 135,55, 132,98, 131,45, 128,40, 124,46, 123,83, 119,64, 114,91, 79,61, 79,12, 65,02, 43,40, 39,83, 39,69, 33,28, 26,85, 26,36, 25,83, 17,83, 16,80, 16,16, 3,80.

МС (ИЭР+): $m/z = 431,3$ $[\text{M}^+\text{Na}]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 443,2$ $[\text{M}^+\text{Cl}]^-$.

Пример F12: (3*S*)-3-[4-(2-метилпропокси)фенил]гекс-4-иновая кислота



$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3 = 260.33$

Указанный в заголовке продукт получали в виде аморфного вещества (356 мг, выход

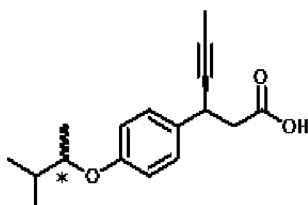
87%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3S)-3-[4-(2-метилпропокси)фенил]гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере 12 (430 мг, 1,57 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7,31 – 7,25 (м, 2H), 6,88 – 6,80 (м, 2H), 4,04 (ддк, *J* = 9,0, 7,0, 2,3 Гц, 1H), 3,69 (д, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,75 (ддд, *J* = 22,4, 15,7, 7,6 Гц, 2H), 2,07 (тк, *J* = 13,3, 6,6 Гц, 1H), 1,82 (д, *J* = 2,4 Гц, 3H), 1,01 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 177,30, 158,52, 132,86, 128,40, 114,79, 79,64, 79,10, 74,64, 43,45, 33,29, 28,40, 19,39, 3,78.

МС (ИЭР+): *m/z* = 283,1 [M⁺Na]⁺. МС (ИЭР-): *m/z* = 295,1 [M⁺Cl]⁺.

10 **Пример F13:** (3S)-3-(4-[(2*R/S*)-3-метилбутан-2-ил]окси)фенилгекс-4-иновая кислота



(* рацемат) C₁₇H₂₂O₃ = 274.36

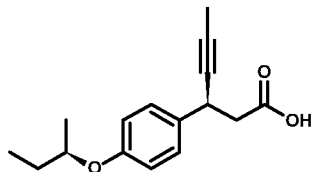
Указанный в заголовке продукт получали в виде аморфного вещества (266 мг, выход 78%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3S)-3-(4-[(2*R/S*)-3-метилбутан-2-ил]окси)фенилгекс-4-иновой кислоты, полученный в примере E33 (360 мг, 1,248 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7,31 – 7,22 (м, 2H), 6,87 – 6,79 (м, 2H), 4,12 – 4,07 (м, 1H), 4,10 (т, *J* = 6,0, 1H), 2,75 (кд, *J* = 15,7, 7,6 Гц, 2H), 1,91 (кд, *J* = 12,5, 6,8 Гц, 1H), 1,83 (д, *J* = 2,4 Гц, 3H), 1,21 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H), 0,96 (дд, *J* = 8,7, 6,8 Гц, 6H).

20 ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 177,18, 157,69, 132,78, 128,44, 116,17, 79,68, 79,08, 78,71, 43,48, 33,31, 33,14, 18,64, 17,89, 16,19, 3,77.

МС (ИЭР+): *m/z* = 297,1 [M⁺Na]⁺. МС (ИЭР-): *m/z* = 309,1 [M⁺Cl]⁺.

Пример F14: (3S)-3-{4-[(2*R*)-бутан-2-илокси]фенил}гекс-4-иновая кислота



C₁₆H₂₀O₃ = 260.33

Указанный в заголовке продукт получали в виде аморфного вещества (345 мг, выход 91%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3S)-3-{4-[(2R)-бутан-2-илокси]фенил}гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере 34 (400 мг, 1,458 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

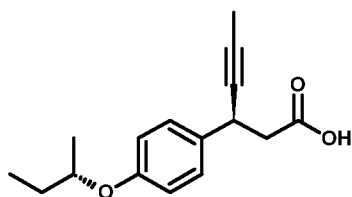
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7,30 – 7,22 (м, 2H), 6,87 – 6,79 (м, 2H), 4,26 (г, J = 6,1 Гц, 1H), 4,04 (ддк, J = 8,8, 4,7, 2,2 Гц, 1H), 2,75 (кд, J = 15,6, 7,6 Гц, 2H), 1,83 (д, J = 2,4 Гц, 3H), 1,81 – 1,52 (м, 2H), 1,27 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 0,96 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 177,13, 157,51, 132,87, 128,45, 116,16, 79,67, 79,09, 75,31, 43,47, 33,31, 29,35, 19,43, 9,91, 3,76.

МС (ИЭР+): m/z = 283,1 [M+Na]⁺. МС (ИЭР-): m/z = 395,1 [M+Cl]⁻.

Некоторые значения спектра кругового дихроизма (CD): -6,31479 м°(278,6 нм); -5,29875 м°(285 нм).

Пример F15: (3S)-3-{4-[(2S)-бутан-2-илокси]фенил}гекс-4-иновая кислота

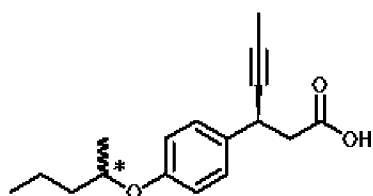


C₁₆H₂₀O₃ = 260.33

Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (278 мг, выход 85%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3S)-3-{4-[(2S)-бутан-2-илокси]фенил}гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере 35 (345 мг, 1,262 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях. Данные спектрального анализа идентичны данным из примера F14.

Некоторые значения спектра кругового дихроизма (CD): +3,90002 м°(277,0 нм); +2,71404 м°(283,6 нм).

Пример F16: (3S)-3-{4-[(2R/S)-пентан-2-илокси]фенил}гекс-4-иновая кислота



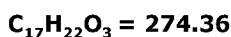
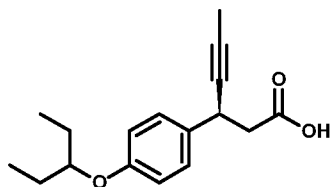
(* рацемат) **C₁₇H₂₂O₃ = 274.36**

Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (124 мг, выход 52%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3S)-3-{4-

[(2*R/S*)-пентан-2-илокси]фенил}гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере 27 (250 мг, 0,867 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 297,1$ $[M+Na]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 309,1$ $[M+Cl]^-$.

Пример F17: (3*S*)-3-[4-(пентан-3-илокси)фенил]гекс-4-иновая кислота



5

Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (75 мг, выход 43%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3*S*)-3-[4-(пентан-3-илокси)фенил]гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере 29 (185 мг, 0,641 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7,31 – 7,23 (м, 2H), 6,88 – 6,80 (м, 2H), 4,12 – 3,99 (м, 2H), 2,75 (кд, $J = 15,7, 7,6$ Гц, 2H), 1,83 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,72 – 1,60 (м, 4H), 0,94 (т, $J = 7,4$ Гц, 6H).

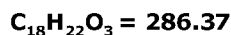
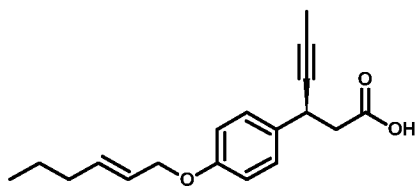
10

¹³C ЯМР (75 МГц, cdcl₃) δ 176,84, 157,98, 132,73, 128,44, 116,16, 80,40, 79,66, 79,10, 43,41, 33,28, 26,21, 9,75, 3,81.

15

МС (ИЭР+): $m/z = 397,1$ $[M+Na]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 309,1$ $[M+Cl]^-$.

Пример F18: (3*S*)-3-{4-[(2*E*)-гекс-2-ен-1-илокси]фенил}гекс-4-иновая кислота



Указанный в заголовке продукт получали в виде аморфного вещества (149 мг, выход 65%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3*S*)-3-{4-[(2*E*)-гекс-2-ен-1-илокси]фенил}гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере 24 (240 мг, 0,799 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

20

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7,31 – 7,24 (м, 2H), 6,90 – 6,83 (м, 2H), 5,89 – 5,77 (м, 1H), 5,74 – 5,62 (м, 1H), 4,45 (дд, $J = 5,8, 1,0$ Гц, 2H), 4,04 (ддд, $J = 8,7, 6,6, 2,4$ Гц, 1H), 2,75 (кд, $J = 15,6, 7,6$ Гц, 2H), 2,12 – 2,01 (м, 2H), 1,83 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,50 – 1,36 (м, 2H), 0,91 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H).

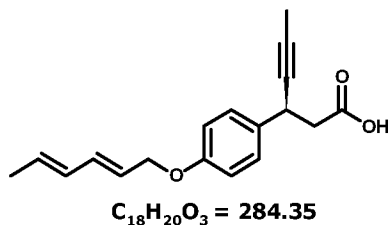
25

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 177,17, 157,98, 135,67, 133,06, 128,41, 125,03, 114,99, 79,57,

79,16, 69,03, 43,44, 34,54, 33,27, 22,27, 13,81, 3,80.

МС (ИЭР+): $m/z = 309,1$ $[M+Na]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 321,1$ $[M+Cl]^-$.

Пример F19: (3S)-3-{4-[(2E,4E)-гекса-2,4-диен-1-илокси]фенил}гекс-4-иновая кислота



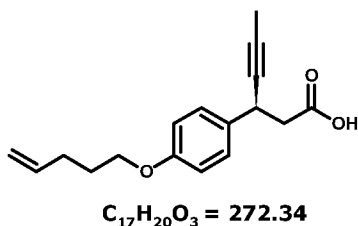
5 Указанный в заголовке продукт получали в виде твердого вещества (3,3 г, выход 54%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3S)-3-{4-[(2E,4E)-гекса-2,4-диен-1-илокси]фенил}гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере 26 (6,44 г, 21,6 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7,35 – 7,21 (м, 2H), 6,94 – 6,78 (м, 2H), 6,31 (дд, $J = 15,2, 10,6$ Гц, 1H), 6,08 (ддд, $J = 14,7, 10,5, 1,4$ Гц, 1H), 5,86 – 5,65 (м, 2H), 4,52 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H),
10 4,10 – 3,97 (м, 1H), 2,75 (кд, $J = 15,7, 7,6$ Гц, 2H), 1,83 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,77 (д, $J = 6,7$ Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 176,87, 157,95, 133,93, 133,17, 130,87, 130,77, 128,45, 125,09, 115,03, 79,58, 79,19, 68,67, 43,40, 33,30, 18,24, 3,79.

15 МС (ИЭР+): $m/z = 307,1$ $[M+Na]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 319,1$ $[M+Cl]^-$.

Пример F20: (3S)-3-[4-(пент-4-ен-1-илокси)фенил]гекс-4-иновая кислота

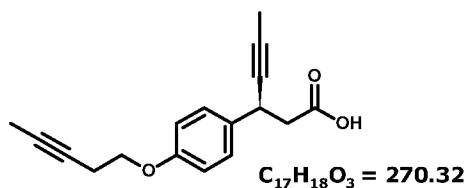


20 Указанный в заголовке продукт получали в виде аморфного вещества (191 мг, выход 80%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3S)-3-[4-(пент-4-ен-1-илокси)фенил]гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере E25 (250 мг, 0,783 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 176,49, 158,26, 137,94, 133,01, 128,42, 115,30, 114,74, 79,65, 79,07, 67,32, 43,38, 33,28, 30,24, 28,56, 3,79.

МС (ИЭР+): $m/z = 295,1$ $[M+Na]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 307,1$ $[M+Cl]^-$.

25 Пример F21: (3S)-3-[4-(пент-3-ин-1-илокси)фенил]гекс-4-иновая кислота



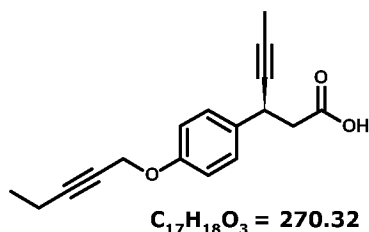
Указанный в заголовке продукт получали в виде аморфного вещества (25 мг, выход 29%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3S)-3-[4-(пент-3-ин-1-илокси)фенил]гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере E22 (90 мг, 0,317 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,28 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,86 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 4,09 - 3,99 (м, 3H), 2,75 (кд, $J = 15,7, 7,6$ Гц, 2H), 2,60 (тд, $J = 7,2, 2,7$ Гц, 2H), 1,83 (д, $J = 2,3$ Гц, 3H), 1,79 (т, $J = 2,5$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 176,64, 157,83, 133,41, 128,50, 114,95, 79,57, 79,21, 77,47, 75,18, 66,85, 43,34, 33,32, 19,95, 3,78, 3,64.

МС (ИЭР+): $m/z = 293,1$ $[M+Na]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 305,1$ $[M+Cl]^-$.

Пример F22: (3S)-3-[4-(пент-2-ин-1-илокси)фенил]гекс-4-иновая кислота



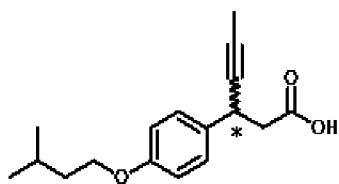
Указанный в заголовке продукт получали в виде твердого вещества (70 мг, выход 60%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3S)-3-[4-(пент-2-ин-1-илокси)фенил]гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере E23 (130 мг, 0,458 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,34 – 7,27 (м, 2H), 6,96 – 6,88 (м, 2H), 4,64 (т, $J = 2,1$ Гц, 2H), 4,05 (ддд, $J = 8,6, 6,6, 2,4$ Гц, 1H), 2,75 (кд, $J = 15,7, 7,6$ Гц, 2H), 2,23 (qt, $J = 7,4, 2,1$ Гц, 2H), 1,83 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,14 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 177,27, 157,12, 133,62, 128,41, 115,13, 89,66, 79,49, 79,23, 74,32, 56,68, 43,42, 33,26, 13,72, 12,63, 3,78.

МС (ИЭР+): $m/z = 293,1$ $[M+Na]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 305,1$ $[M+Cl]^-$.

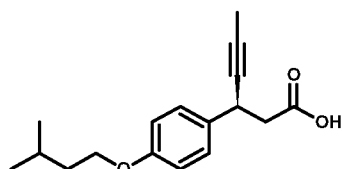
Пример F23: (3R/S)-3-[4-(3-метилбутоксифенил]гекс-4-иновая кислота



(* рацемат) $C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$

Указанный в заголовке продукт получали в виде твердого вещества (210 мг, рацемат, выход 81%) в условиях, описанных в примере F1, используя 3-метилбутиловый эфир (3*R/S*)-3-[4-(3-метилбутоксифенил)гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере E39 (327 мг, 0,949 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях. Спектральный анализ идентичен данным из примера F24.

Пример F24: (3*S*)-3-[4-(3-метилбутоксифенил)гекс-4-иновая кислота



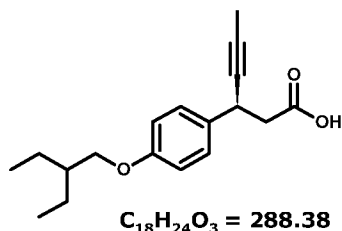
$C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$

Указанный в заголовке продукт получали в виде кристаллического твердого вещества (1,8 г, выход 77%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3*S*)-3-[4-(3-метилбутоксифенил)гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере E4 (2,47 г, 8,56 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях. Температура плавления: 26,4-27,1 °C, после перекристаллизации из *n*-пентана.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,27 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,84 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 4,13 – 4,00 (м, 1H), 3,96 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,75 (кд, $J = 15,7, 7,6$ Гц, 2H), 1,83 (д, $J = 2,3$ Гц, 3H), 1,97 – 1,74 (м, 1H), 1,66 (к, $J = 6,7$ Гц, 2H), 0,95 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 177,44, 158,35, 132,84, 128,40, 114,72, 79,61, 79,11, 66,50, 43,47, 38,13, 33,25, 25,17, 22,71, 3,79.

МС (ИЭР+): $m/z = 297,1$ $[M+Na]^+$, 571,3 $[2M+Na]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 309,1$ $[M+Cl]^-$, 547,3 $[2M-H]^-$.

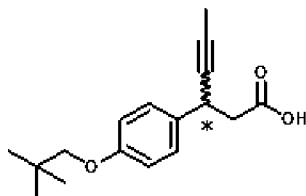
Пример F25: (3S)-3-[4-(2-этилбутоксифенил)гекс-4-иновая кислота

Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (290 мг, выход 87%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3S)-3-[4-(2-этилбутоксифенил)гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере E9 (350 мг, 1,15 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,32 – 7,23 (м, 2H), 6,89 – 6,81 (м, 2H), 4,09 – 3,99 (м, 1H), 3,82 (д, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,75 (кд, $J = 15,7, 7,6$ Гц, 2H), 1,83 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,71– 1,58 (м, 1H), 1,55 – 1,36 (м, 4H), 0,92 (т, $J = 7,4$ Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 176,92, 158,64, 132,77, 128,39, 114,75, 79,65, 79,10, 70,28, 43,40, 41,04, 33,29, 23,51, 11,27, 3,81.

МС (ИЭР+): $m/z = 311,2$ $[M+Na]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 323,1$ $[M+Cl]^-$.

Пример F26: (3R/S)-3-[4-(2,2-диметилпропокси)фенил]гекс-4-иновая кислота

(* рацемат) $C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$

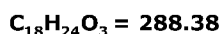
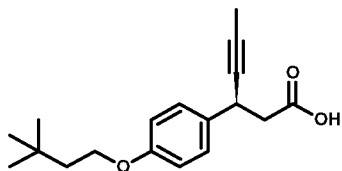
2-[(1R/S)-1-[4-(2,2-Диметилпропокси)фенил]бут-2-ин-1-ил]пропандионовую кислоту, полученную в примере I26 (730 мг, 2,29 ммоль), растворяли в 40 мл толуола и нагревали при 100 °С при перемешивании в течение 18 часов. После выпаривания остаток очищали хроматографией (силикагель 60, 230 - 400 меш, элюент: градиент гептан-этилацетат, от 5:1 до 1:1) с получением 195 мг продукта в виде бесцветного воскообразного вещества (выход 30%).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,34 – 7,22 (м, 2H), 6,90 – 6,80 (м, 2H), 4,10 – 3,98 (м, 1H), 3,56 (с, 2H), 2,75 (кд, $J = 15,7, 7,6$ Гц, 2H), 1,83 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,02 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 177,30, 158,87, 132,76, 128,37, 114,75, 79,65, 79,08, 78,04, 43,43, 33,28, 32,01, 26,75, 3,80.

МС (ИЭР+): $m/z = 297,2$ $[M+Na]^+$, $571,3$ $[2M+Na]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 273,1$ $[M-H]^-$, $309,1$ $[M+Cl]^-$, $547,3$ $[2M-H]^-$.

Пример F27: (3S)-3-[4-(3,3-диметилбутоксифенил)гекс-4-иновая кислота



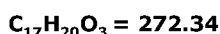
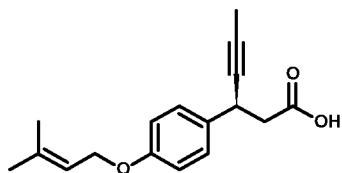
5 Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (60 мг, выход 53%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3S)-3-[4-(3,3-диметилбутоксифенил)гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере E30 (120 мг, 0,397 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,34 – 7,23 (м, 2H), 6,92 – 6,80 (м, 2H), 4,09 – 3,95 (м, 1H),
10 4,00 (т, $J = 9,0$ Гц, 2H), 2,75 (кд, $J = 15,7, 7,6$ Гц, 2H), 1,83 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,71 (т, $J = 7,3$ Гц, 2H), 0,98 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 176,94, 158,31, 132,87, 128,43, 114,77, 79,64, 79,13, 65,51, 43,42, 42,55, 33,31, 29,94, 29,89, 3,79.

МС (ИЭР+): $m/z = 311,2$ $[M+Na]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 323,1$ $[M+Cl]^-$.

15 Пример F28: (3S)-3-[4-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил]гекс-4-иновая кислота



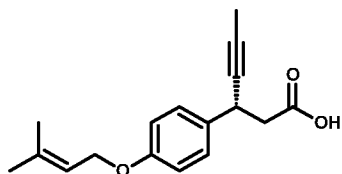
Указанный в заголовке продукт получали в виде кристаллического твердого вещества (1,65 г, выход 44%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3S)-3-[4-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил]гекс-4-иновой кислоты, полученный в
20 примере E5 (3,93 г, 13,7 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях. Температура плавления: 52,1-53,1 °С, после перекристаллизации из *n*-пентана.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,33 – 7,26 (м, 2H), 6,90 – 6,82 (м, 2H), 5,55 – 5,42 (м, 1H),
4,49 (д, $J = 6,7$ Гц, 2H), 4,10 – 3,98 (м, 1H), 2,75 (кд, $J = 15,7, 7,6$ Гц, 2H), 1,83 (д, $J = 2,4$
25 Гц, 3H), 1,79 (с, 3H), 1,73 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 176,49, 158,16, 138,19, 133,06, 128,43, 119,93, 114,96, 79,66, 79,14, 65,00, 43,37, 33,34, 25,93, 18,31, 3,77.

МС (ИЭР+): $m/z = 295,1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 567,2 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 307,1$ $[\text{M}+\text{Cl}]^-$.

Пример F29: (3*R*)-3-{4-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновая кислота

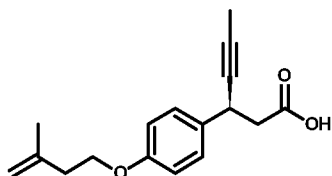


$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3 = 272.34$

Указанный в заголовке продукт получали в виде твердого вещества (198 мг, выход 69%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3*R*)-3-{4-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере E6 (300 мг, 1,05 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

Спектральный анализ идентичен данным из примера F28.

Пример F30: (3*S*)-3-{4-[(3-метилбут-3-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновая кислота



$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3 = 272.34$

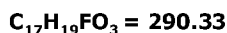
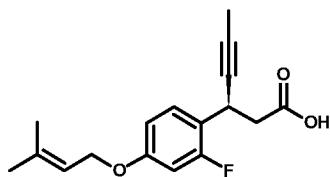
Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (275 мг, выход 78%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3*S*)-3-{4-[(3-метилбут-3-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере E32 (370 мг, 1,29 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7,32 – 7,25 (м, 2H), 6,89 – 6,81 (м, 2H), 4,86 – 4,75 (м, 2H), 4,06 (т, $J = 9,0$ Гц, 2H), 4,10 – 4,00 (м, 1H), 2,75 (кд, $J = 15,7, 7,6$ Гц, 2H), 2,48 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,83 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,81 – 1,78 (м, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 177,18, 158,15, 142,33, 133,10, 128,44, 114,85, 112,10, 79,60, 79,15, 66,68, 43,44, 37,34, 33,29, 22,96, 3,79.

МС (ИЭР+): $m/z = 295,1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 307,1$ $[\text{M}+\text{Cl}]^-$.

Пример F31: (3*R*)-3-{2-Фтор-4-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновая кислота



Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (25 мг, выход 80%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3R)-3-{2-фтор-4-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере E7 (32 мг, 0,105 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

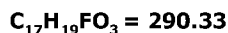
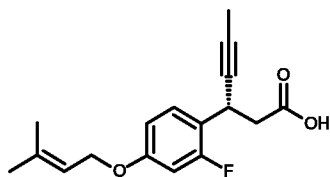
1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,41 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,69 (дд, $J = 8,6, 2,5$ Гц, 1H), 6,60 (дд, $J = 12,2, 2,5$ Гц, 1H), 5,52 – 5,41 (м, 1H), 4,47 (д, $J = 6,7$ Гц, 2H), 4,31 (ддд, $J = 8,6, 6,2, 2,4$ Гц, 1H), 2,84 – 2,68 (м, 2H), 1,84 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,80 (с, 3H), 1,74 (с, 3H).

^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ : -121,21 (дд, $J = 12,2, 9,0$ Гц).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 176,98, 160,50 (д, $J_{C-F} = 244,5$ Гц), 159,43 (д, $J_{C-F} = 10,9$ Гц), 138,79, 129,72 (д, $J_{C-F} = 5,9$ Гц), 119,45 (д, $J_{C-F} = 14,3$ Гц), 119,31, 110,81 (д, $J_{C-F} = 2,8$ Гц), 102,43 (д, $J_{C-F} = 25,1$ Гц), 79,15, 78,33, 65,25, 41,62, 27,39, 27,37 (д, $J_{C-F} = 2,7$ Гц), 18,33, 3,77.

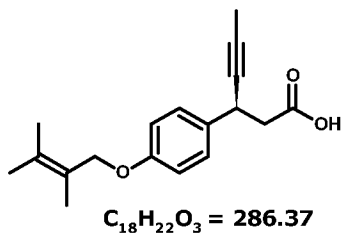
МС (ИЭР+): $m/z = 313,1$ $[M+Na]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 325,1$ $[M+Cl]^-$.

Пример F32: (3S)-3-{2-Фтор-4-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновая кислота



Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (32 мг, выход 78%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3S)-3-{2-фтор-4-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере E8 (44 мг, 0,145 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях. Спектральный анализ идентичен данным из примера F31.

Пример F33: (3S)-3-{4-[(2,3-диметилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновая кислота



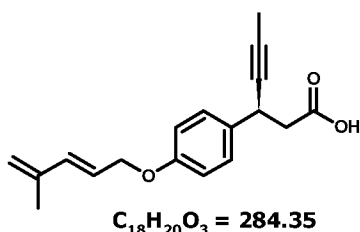
Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (766 мг, выход 80%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3S)-3-{4-[(2,3-диметилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере E21 (1,0 г, 3,33 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,36 – 7,22 (м, 2H), 6,91 – 6,80 (м, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,14 – 3,94 (м, 1H), 2,75 (кд, $J = 15,6, 7,5$ Гц, 2H), 1,82 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,77 (с, 6H), 1,74 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 176,28, 158,64, 133,07, 131,04, 128,41, 124,16, 115,07, 79,72, 79,14, 69,49, 43,35, 33,40, 21,09, 20,37, 16,79, 3,74.

МС (ИЭР+): $m/z = 309,1$ $[M+Na]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 321,1$ $[M+Cl]^-$.

Пример F34: (3S)-3-(4-[(2E)-4-метилпента-2,4-диен-1-ил]окси)фенилгекс-4-иновая кислота



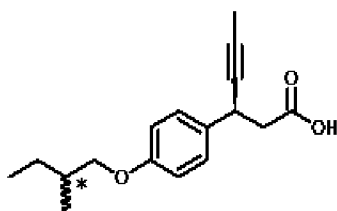
Указанный в заголовке продукт получали в виде кристаллов (1,15 мг, выход 57%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3S)-3-(4-[(2E)-4-метилпента-2,4-диен-1-ил]окси)фенилгекс-4-иновой кислоты, полученный в примере E36 (2,11 г, 7,07 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях. Температура плавления: 94,7-95,7 °С, после перекристаллизации из *n*-гексана.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,32 – 7,26 (м, 2H), 6,95 – 6,82 (м, 2H), 6,45 (д, $J = 15,8$ Гц, 1H), 5,93 – 5,76 (м, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,57 (д, $J = 5,8$ Гц, 2H), 4,04 (дд, $J = 5,1, 3,2$ Гц, 1H), 2,75 (кд, $J = 15,7, 7,6$ Гц, 2H), 1,87 (с, 3H), 1,83 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 177,30, 157,94, 141,34, 136,11, 133,26, 128,48, 124,50, 117,56, 115,00, 79,56, 79,20, 68,80, 43,44, 33,28, 18,60, 3,76.

МС (ИЭР+): $m/z = 307,1$ $[M+Na]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 319,1$ $[M+Cl]^-$.

Пример F35: (3S)-3-{4-[(2R/S)-2-метилбутоксифенил]гекс-4-иновая кислота



(* рацемат) $C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$

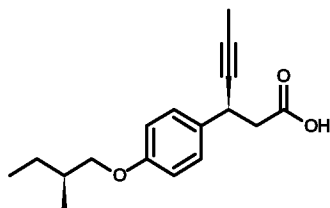
Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (156 мг, выход 66%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3S)-3-{4-[(2R/S)-2-метилбутоксифенил]гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере E13 (250 мг, 0,867 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,31 – 7,24 (м, 2H), 6,88 – 6,81 (м, 2H), 4,10 – 3,99 (м, 1H), 3,75 (ддд, $J = 26,8, 9,0, 6,3$ Гц, 2H), 2,75 (кд, $J = 15,7, 7,6$ Гц, 2H), 1,92 – 1,77 (м, 1H), 1,83 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,64 – 1,48 (м, 1H), 1,33 – 1,17 (м, 1H), 1,00 (д, $J = 6,7$ Гц, 3H), 0,94 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 177,13, 158,56, 132,80, 128,40, 114,76, 79,63, 79,10, 73,05, 43,43, 34,85, 33,28, 26,28, 16,68, 11,45, 3,80.

МС (ИЭР+): $m/z = 297,1$ $[M+Na]^+$, 313,1 $[M+K]^+$, 571,3 $[2M+Na]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 273,1$ $[M-H]^-$, 309,1 $[M+Cl]^-$, 547,3 $[2M-H]^-$.

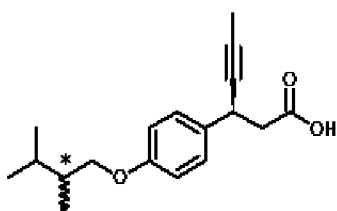
Пример F36: (3S)-3-{4-[(2S)-2-метилбутоксифенил]гекс-4-иновая кислота



$C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$

Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (93 мг, выход 75%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3S)-3-{4-[(2S)-2-метилбутоксифенил]гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере E14 (130 мг, 0,451 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях. Данные спектрального анализа идентичны данным из примера F35.

Пример F37: (3S)-3-{4-[(2R/S)-2,3-диметилбутоксифенил]гекс-4-иновая кислота



(* рацемат) $C_{18}H_{24}O_3 = 288.38$

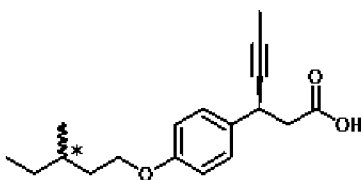
Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (923 мг, выход 81%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3S)-3-{4-[(2R/S)-2,3-диметилбутоксифенил]гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере E31 (1200 мг, 3,97 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,31 – 7,25 (м, 2H), 6,88 – 6,81 (м, 2H), 4,04 (ддк, $J = 8,9, 4,7, 2,3$ Гц, 1H), 3,92 – 3,83 (м, 1H), 3,78 – 3,68 (м, 1H), 2,75 (кд, $J = 15,7, 7,6$ Гц, 2H), 1,83 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,88 – 1,73 (м, 2H), 0,95 (дд, $J = 6,6, 2,0$ Гц, 6H), 0,88 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ 177,19, 158,57, 132,83, 128,40, 114,79, 79,65, 79,10, 71,72, 43,44, 38,80, 33,30, 29,44, 20,63, 18,38, 13,22, 3,79.

МС (ИЭР+): $m/z = 311,1$ $[M+Na]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 323,1$ $[M+Cl]^-$

Пример F38: (3S)-3-(4-{[(3R/S)-3-метилпентил]оксифенил}гекс-4-иновая кислота



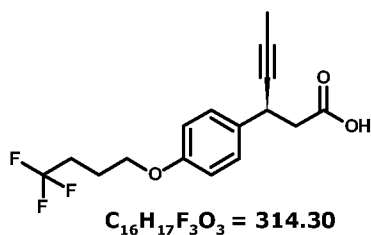
(* рацемат) $C_{18}H_{24}O_3 = 288.38$

Указанный в заголовке продукт получали в виде маслянистого вещества (228 мг, выход 80%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3S)-3-(4-{[(3R/S)-3-метилпентил]оксифенил}гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере E28 (300 мг, 0,992 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 176,84, 158,37, 132,87, 128,41, 114,74, 79,64, 79,10, 66,50, 43,41, 35,96, 33,29, 31,54, 29,65, 19,27, 11,40, 3,80.

МС (ИЭР+): $m/z = 311,1$ $[M+Na]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 323,1$ $[M+Cl]^-$

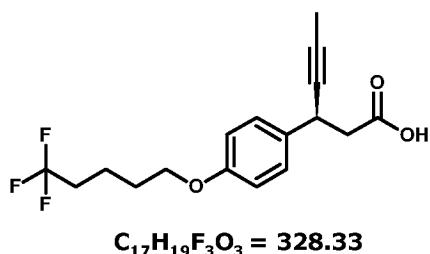
Пример F39: (3S)-3-[4-(4,4,4-трифторбутоксифенил]гекс-4-иновая кислота



Указанный в заголовке продукт получали в виде твердого вещества (203 мг, выход 71%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3S)-3-[4-(4,4,4-трифторбutoкси)фенил]гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере E10 (300 мг, 0,914 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

МС (ИЭР+): $m/z = 337,1$ $[M+Na]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 349,1$ $[M+Cl]^-$.

Пример F40: (3S)-3-{4-[(5,5,5-трифторпентил)окси]фенил}гекс-4-иновая кислота



Указанный в заголовке продукт получали в виде аморфного вещества (380 мг, выход 88%) в условиях, описанных в примере F1, используя метиловый эфир (3S)-3-{4-[(5,5,5-трифторпентил)окси]фенил}гекс-4-иновой кислоты, полученный в примере E11 (450 мг, 1,314 ммоль), и другие реагенты и растворители в соответствующих соотношениях.

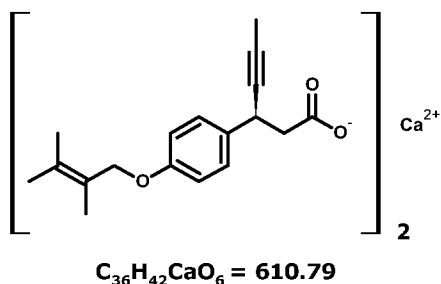
1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,29 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,84 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 4,11 – 4,00 (м, 1H), 3,96 (т, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,75 (кд, $J = 15,7, 7,6$ Гц, 2H), 2,26 – 2,06 (м, 2H), 1,83 (д, $J = 2,3$ Гц, 3H), 1,93 – 1,67 (м, 4H).

^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ : -66,36 (т, $J = 10,9$ Гц).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 177,10, 158,06, 133,24, 128,51, 127,24 (к, $J_{C-F} = 274,5$ Гц), 114,70, 79,54, 79,20, 67,30, 43,40, 33,46 (к, $J_{C-F} = 27,5$ Гц), 33,27, 28,45, 19,05 (к, $J_{C-F} = 3,1$ Гц), 3,79.

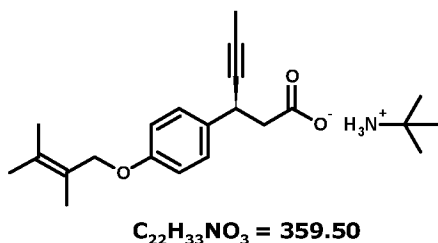
МС (ИЭР+): $m/z = 351,1$ $[M+Na]^+$, 367,1 $[M+K]^+$. МС (ИЭР-): $m/z = 327,1$ $[M-H]^-$, 363,1 $[M+Cl]^-$, 655,2 $[2M-H]^-$.

Пример S1: Кальциевая соль (3S)-3-{4-[(2,3-диметилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновой кислоты



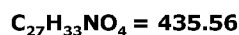
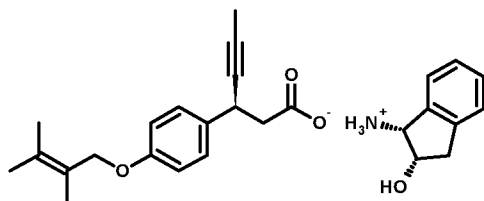
(3S)-3-{4-[(2,3-Диметилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновую кислоту, полученную в примере F33 в виде маслянистого вещества при нормальных условиях (3,52 г, 12,3 ммоль), растворяли в воде (49 мл) при комнатной температуре при перемешивании и добавляли моногидрат гидроксида лития (0,54 г, 12,9 ммоль). Полученный раствор литиевой соли охлаждали до 15 °С и при энергичном перемешивании добавляли холодный (0 °С) раствор хлорида кальция (0,72 г, 6,51 ммоль) в 14 мл воды. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали ледяной водой и сушили при пониженном давлении. Количественно получали бесцветное твердое вещество (3,179 г), плавящееся с разложением в диапазоне 220 - 240 °С.

Пример S2: *Трет*-бутиламмониевая соль (3S)-3-{4-[(2,3-диметилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновой кислоты



(3S)-3-{4-[(2,3-Диметилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновую кислоту, полученную в примере F33 в виде маслянистого вещества при нормальных условиях (300 мг, 1,05 ммоль), растворяли в толуоле (5 мл) и добавляли раствор *трет*-бутиламина (0,111 мл, 1,05 ммоль) в 5 мл ацетона при комнатной температуре при перемешивании. Полученное твердое вещество оставляли для полного формирования (созревания) на 18 часов, и затем отфильтровывали через стеклянный фильтр, промывали смесью толуола-ацетона 1:1 и *n*-пентаном и сушили при пониженном давлении. Указанную в заголовке соль получали в виде бесцветных кристаллов (321 мг, выход 85%), имеющих температуру плавления в диапазоне 151,6-152,9 °С (с разложением).

Пример S3: (3S)-3-{4-[(2,3-диметилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновая кислота, соль с (1*R*,2*S*)-1-амино-2-инданолом



(3S)-3-{4-[(2,3-Диметилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновую кислоту, полученную в примере F33 в виде маслянистого вещества при нормальных условиях (300 мг, 1,05 ммоль), растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли теплый раствор (1R,2S)-1-амино-2-инданола (150 мг, 0,985 ммоль) в 5 мл ацетонитрила при перемешивании. Через 5 минут перемешивания, по достижении комнатной температуры реакционной смеси, образовывалось твердое вещество, которое отфильтровывали на стеклянном фильтре, промывали холодным ацетонитрилом и *n*-пентаном и сушили при пониженном давлении. Указанную в заголовке соль получали в виде бесцветных кристаллов (252 мг, выход 55%), имеющих температуру плавления в диапазоне 137,8-139,1 °C (с разложением).

Биологическая активность соединений

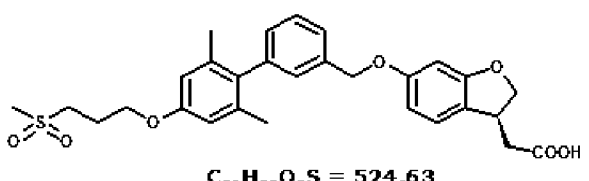
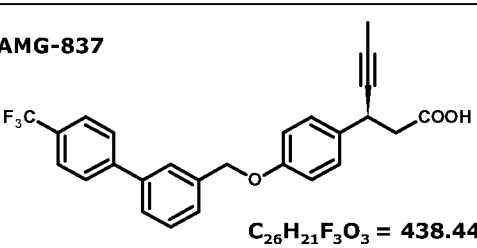
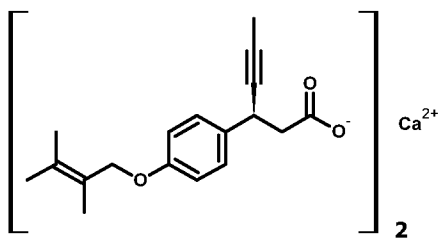
Эксперимент В1: Анализ активации рецептора - измерение концентрации ионов кальция.

Активацию рецептора GPR40 осуществляли на доступной в продаже клеточной линии CHO-K1, сверхэкспрессирующей рецептор GPR40 человека и люминесцентный белок экворин (Perkin Elmer), люминесценция которого существенно увеличивается при связывании ионов кальция. Клетки собирали после пересева в количестве 2×10^6 и инкубировали в течение 3 часов в растворе HBSS (GIBCO) с добавлением 0,015% BSA и 5 мкМ целентеразина (Promega) - простетической группы экворина, необходимой для реакции биолюминесценции. Клетки распределяли (диспенсером) в лунки в количестве 5×10^3 клеток/лунка в многолуночном планшете, помещали в измерительную камеру люминометра с готовыми растворами 2х концентрированных экспериментальных соединений в реакционном буфере (HBSS) в диапазоне концентраций 0,01-10 мкМ. В результате измерений получали кривую изменения люминесценции во времени, интегрирование которой дало возможность рассчитать относительное количество ионов кальция, высвобожденных в цитозоль. Соединения, которые сильно активируют рецептор, вызывают отток большого количества ионов кальция в цитозоль и интенсивную люминесценцию клеток. Кривые, построенные по полученным результатам, обеспечивают возможность определения значений EC_{50} .

Результаты испытания для каждого соединения выражали в процентах от активации экспериментальной системы альфа-линоленовой кислотой (положительный контроль).

Таким образом, на основании установленных значений EC_{50} возможно непосредственное сравнение экспериментальных соединений согласно настоящему изобретению и эталонных соединений, примеры которых представлены в таблице 2.

ТАБЛИЦА 2:

№ Примера	Структура	EC_{50} [нМ]
R1	ТАК-875 (фазиглифам)  $C_{29}H_{32}O_7S = 524.63$	320
R2	AMG-837  $C_{26}H_{21}F_3O_3 = 438.44$	141
S1	 $C_{36}H_{42}CaO_6 = 610.79$	77

Вследствие изменчивых условий окружающей среды многократно осуществляемого эксперимента В1 и во избежание постоянного табличного упоминания эталонных соединений, активность соединений согласно настоящему изобретению выражали как значение $\%P_{ТАК-875}$, рассчитанное по следующему уравнению:

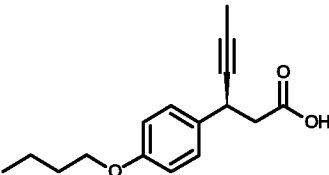
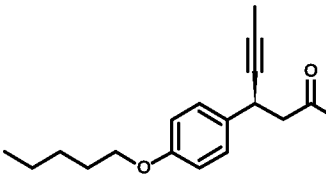
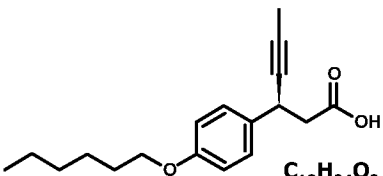
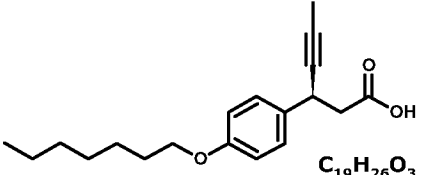
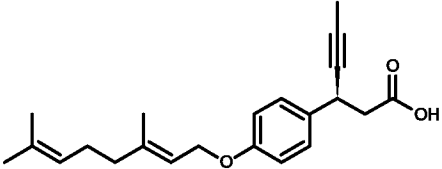
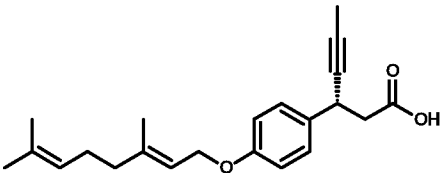
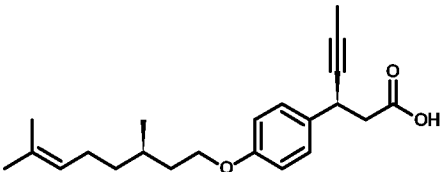
$$\%P_{ТАК-875} = \frac{EC_{50} \text{ ТАК - 875}}{EC_{50} \text{ эксперим. соединения}} \times 100\%$$

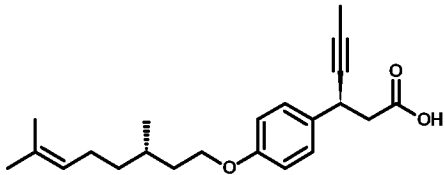
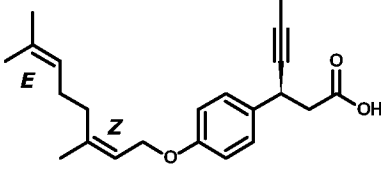
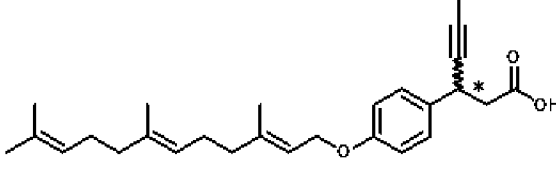
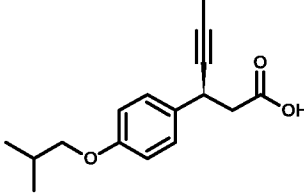
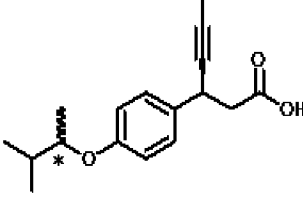
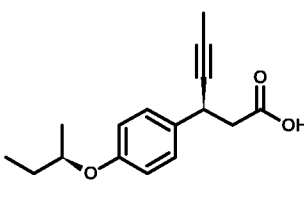
10

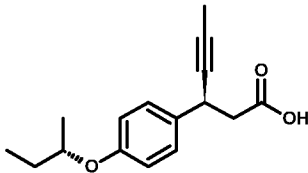
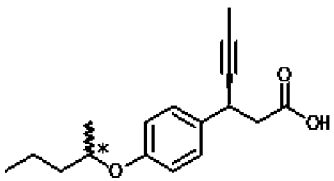
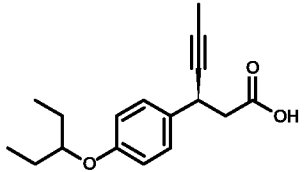
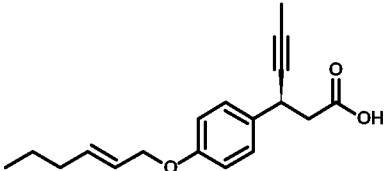
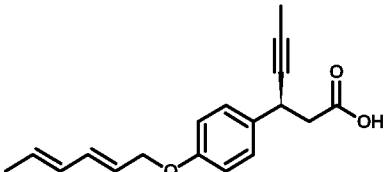
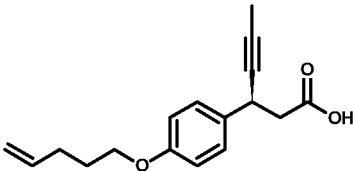
15

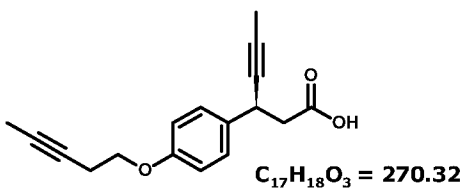
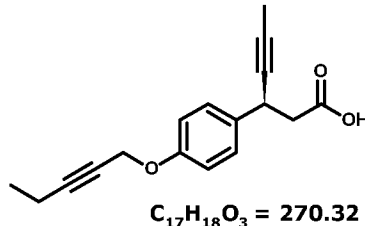
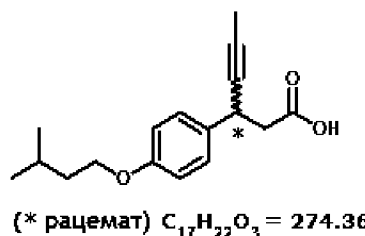
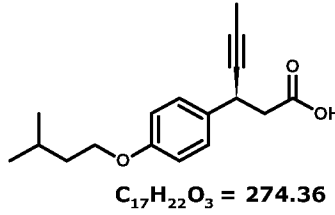
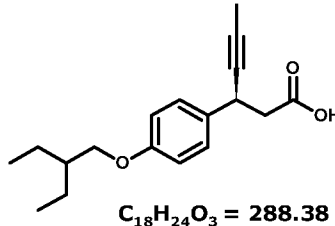
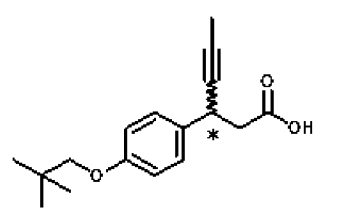
- В таблице 3 показано также уменьшение молекулярной массы (разница в молекулярной массе, ΔMM) соединений согласно настоящему изобретению относительно эталонного соединения TAK-875 (фазиглифам, соединение R1), выраженное в процентах.

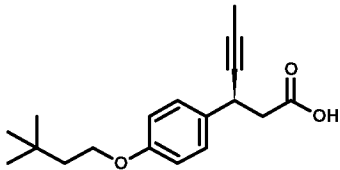
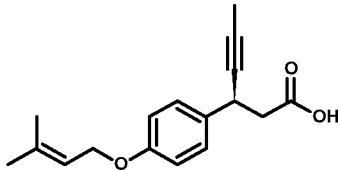
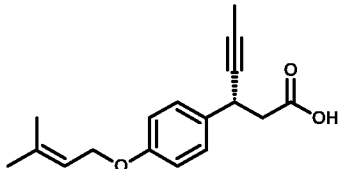
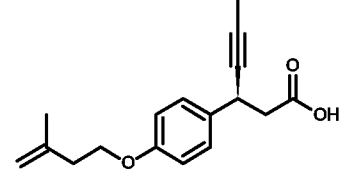
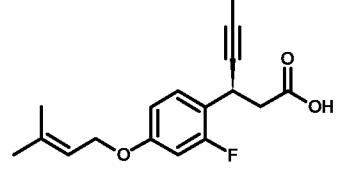
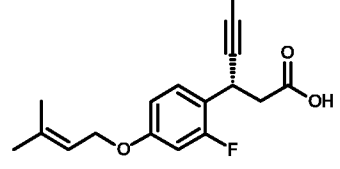
№ Примера	Структура	%P _{ТАК-875}	%ΔMM _{ТАК-875}
R1	ТАК-875 (фазиглифам) $C_{29}H_{32}O_7S = 524.63$	B	- 0,0%
R2	AMG-837 $C_{26}H_{21}F_3O_3 = 438.44$	A	-16,4%
F1	$C_{15}H_{18}O_3 = 246.30$	D	-53,1%

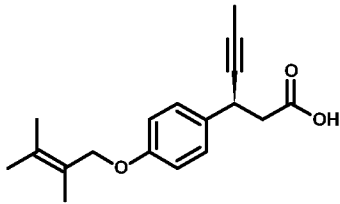
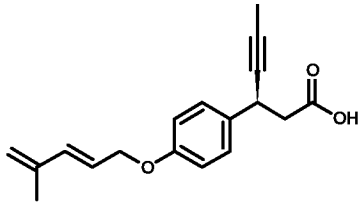
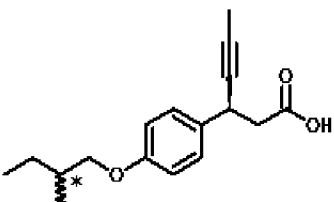
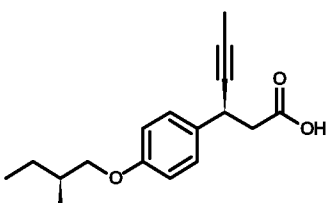
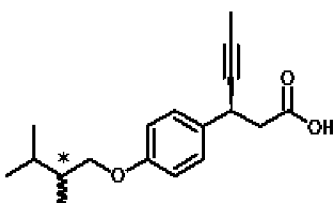
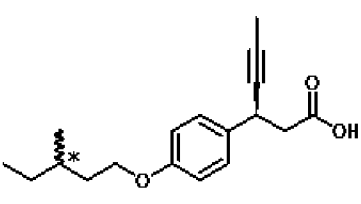
№ Примера	Структура	%P _{ТАК-875}	%ΔMM _{ТАК-875}
F2	 $C_{16}H_{20}O_3 = 260.33$	A	-50,4%
F3	 $C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$	A	-47,7%
F4	 $C_{18}H_{24}O_3 = 288.38$	A	-45,0%
F5	 $C_{19}H_{26}O_3 = 302.41$	A	-42,4%
F6	 $C_{22}H_{28}O_3 = 340.46$	A	-35,1%
F7	 $C_{22}H_{28}O_3 = 340.46$	E	-35,1%
F8	 $C_{22}H_{30}O_3 = 342.47$	B	-34,7%

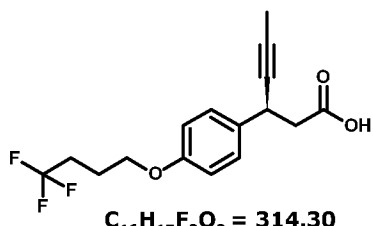
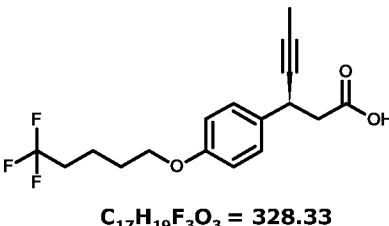
№ Примера	Структура	%P _{ТАК-875}	%ΔMM _{ТАК-875}
F9	 $C_{22}H_{30}O_3 = 342.47$	B	-34,7%
F10	 $C_{22}H_{28}O_3 = 340.46$	B	-35,1%
F11	 (* рацемат) $C_{27}H_{36}O_3 = 408.57$	D	-22,1%
F12	 $C_{16}H_{20}O_3 = 260.33$	A	-50,4%
F13	 (* рацемат) $C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$	A	-47,7%
F14	 $C_{16}H_{20}O_3 = 260.33$	C	-50,4%

№ Примера	Структура	%P _{ТАК-875}	%ΔMM _{ТАК-875}
F15	 $C_{16}H_{20}O_3 = 260.33$	D	-50,4%
F16	 (* рацемат) $C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$	A	-47,7%
F17	 $C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$	E	-47,7%
F18	 $C_{18}H_{22}O_3 = 286.37$	A	-45,4%
F19	 $C_{18}H_{20}O_3 = 284.35$	A	-45,8%
F20	 $C_{17}H_{20}O_3 = 272.34$	B	-48,1%

№ Примера	Структура	%P _{ТАК-875}	%ΔMM _{ТАК-875}
F21	 $C_{17}H_{18}O_3 = 270.32$	C	-48,5%
F22	 $C_{17}H_{18}O_3 = 270.32$	C	-48,5%
F23	 (* рацемат) $C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$	A	-47,7%
F24	 $C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$	A	-47,7%
F25	 $C_{18}H_{24}O_3 = 288.38$	A	-45,0%
F26	 (* рацемат) $C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$	E	-47,7%

№ Примера	Структура	%P _{ТАК-875}	%ΔMM _{ТАК-875}
F27	 $C_{18}H_{24}O_3 = 288.38$	D	-45,0%
F28	 $C_{17}H_{20}O_3 = 272.34$	A	-48,1%
F29	 $C_{17}H_{20}O_3 = 272.34$	E	-48,1%
F30	 $C_{17}H_{20}O_3 = 272.34$	A	-48,1%
F31	 $C_{17}H_{19}FO_3 = 290.33$	B	-44,7%
F32	 $C_{17}H_{19}FO_3 = 290.33$	E	-44,7%

№ Примера	Структура	%P _{ТАК-875}	%ΔMM _{ТАК-875}
F33	 $C_{18}H_{22}O_3 = 286.37$	A	-45,4%
F34	 $C_{18}H_{20}O_3 = 284.35$	A	-45,8%
F35	 (* рацемат) $C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$	A	-47,7%
F36	 $C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$	A	-47,7%
F37	 (* рацемат) $C_{18}H_{24}O_3 = 288.38$	A	-45,0%
F38	 (* рацемат) $C_{18}H_{24}O_3 = 288.38$	B	-45,0%

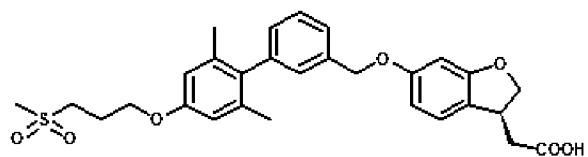
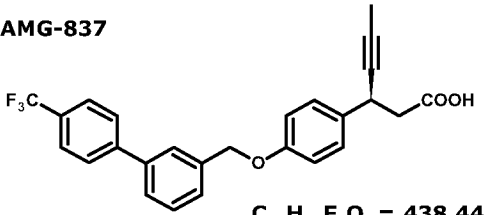
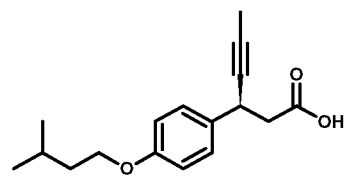
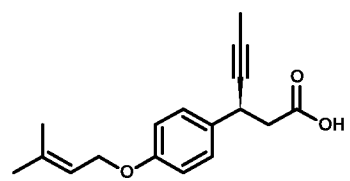
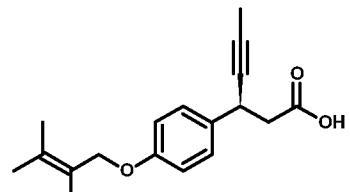
№ Примера	Структура	%P _{ТАК-875}	%ΔMM _{ТАК-875}
F39	 $C_{16}H_{17}F_3O_3 = 314.30$	В	-40,1%
F40	 $C_{17}H_{19}F_3O_3 = 328.33$	В	-37,4%

Эксперимент В2: Глюкозозависимое высвобождение инсулина в клетках инсулиномы мышей (MIN6).

Клетки MIN6 (инсулиномы мышей) высевали на планшет, покрытый PDL (поли-D-лизином), в количестве 5×10^5 /лунка и выращивали в течение 48 часов. Через 48 часов клетки дважды промывали буфером KRBH (119 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,2 mM KH_2PO_4 , 1,16 mM $MgCl_2$, 10 mM HEPES, 2,5 mM $CaCl_2$, 25,5 mM $NaHCO_3$, 0,1% BSA, pH 7,4) и инкубировали в буфере KRBH с добавлением 2 mM глюкозы в течение 2 часов для снижения внутриклеточной концентрации глюкозы. Экспериментальные соединения, после разбавления до концентрации 10-40 мкМ в буфере KRBH с добавлением 20 mM глюкозы, добавляли в клетки и инкубировали в течение 1 часа для инициации высвобождения инсулина. В качестве отрицательного контроля использовали буфер KRBH с добавлением 2 mM глюкозы. Концентрацию высвобожденного инсулина определяли с помощью иммуноферментного твердофазного анализа (Mercodia). Результаты эксперимента представлены в таблице 4.

В таблице 4 представлены значения $MIN6_{инсулин}$ при 10 мкМ для иллюстративных соединений согласно настоящему изобретению. Значение $MIN6_{инсулин}$ при 10 мкМ представляет собой кратность увеличения оттока инсулина по сравнению с контрольным экспериментом, после добавления 10 мкМ экспериментального соединения.

ТАБЛИЦА 4:

№ Примера	Структура	MIN6 _{инсулин} при 10 мкМ
R1	ТАК-875 (фазиглифам)  $C_{29}H_{32}O_7S = 524.63$	1,336
R2	AMG-837  $C_{26}H_{21}F_3O_3 = 438.44$	1,567
F24	 $C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$	2,627
F28	 $C_{17}H_{20}O_3 = 272.34$	2,782
F33	 $C_{18}H_{22}O_3 = 286.37$	3,895

Эксперимент В3: Испытание переносимости глюкозы *in vivo* у крыс.

Для оценки эффекта предложенных соединений в отношении снижения уровня глюкозы в исследовании *in vivo* проводили тест на переносимость глюкозы (GTT).

- 5 Исследование проводили на самцах аутбредных крыс Wistar HAN CrI:WI (HAN), приобретенных у компании Charles River, массой около 250-300 г, возрастом 8-10 недель. Крыс не кормили в течение 12 часов (со свободным доступом к воде).

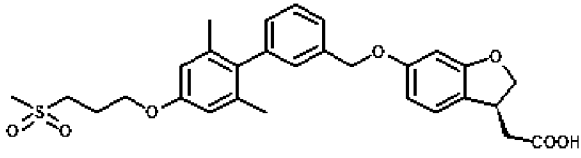
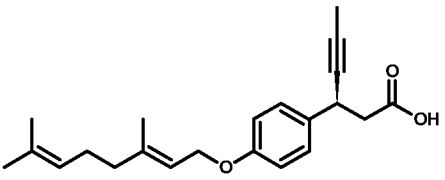
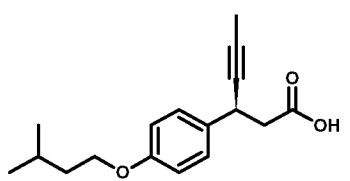
В момент времени $t=0$ животным перорально вводили однократную дозу соединения (через желудочный зонд) и сразу ($t=0$) и через 6 часов ($t=6$ ч) вводили

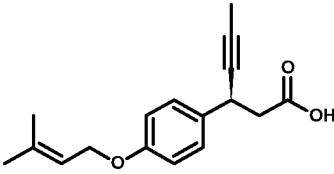
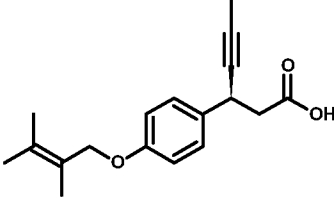
интраперитонеальный (i.p.) болюс глюкозы (2 мг/кг). В моменты времени $t=0$ (непосредственно перед пероральным введением соединений и интраперитонеальным введением глюкозы), через 0,25, 0,5, 1, 2, 2,5, 3, 6, 6,25, 7, 8 и 9 часов брали образцы крови из хвостовой вены каждого животного для определения

уровня глюкозы с помощью глюкометра Accu-chek (Roche Diagnostics) и дополнительно брали образцы крови через $t = 0,25, 0,5, 1, 2, 2,5$ и 3 часов из хвостовой вены для измерения уровня инсулина с помощью иммуноферментного твердофазного анализа (Mercodia).

Экспериментальные соединения получали в носителе из 5% ДМСО/40% ПЭГ300/55% PBS и вводили в дозе 10 мг/кг массы тела в объеме 0,5 мл/100 г массы тела. Через 4 часа после введения экспериментального соединения животным в клетках давали стандартный корм. Рассчитывали снижение значения AUC для уровня глюкозы в крови, и результаты для некоторых соединений согласно настоящему изобретению представлены в таблице 5. Анализ проводили с помощью программного обеспечения GraphPad Prism.

ТАБЛИЦА 5:

№ Примера	Структура	AUC для глюкозы (0-540 мин.)	AUC для инсулина (0-180 мин.)
-	Носитель	44940,4	37,8
R1	ТАК-875 (фазиглифам)  $C_{29}H_{32}O_7S = 524.63$	30950,6	210,5
F6	 $C_{22}H_{28}O_3 = 340.46$	25184,1	492,5
F24	 $C_{17}H_{22}O_3 = 274.36$	24289,7	329,0

№ Примера	Структура	AUC для глюкозы (0-540 мин.)	AUC для инсулина (0-180 мин.)
F28	 $C_{17}H_{20}O_3 = 272.34$	28377,4	499,2
F33	 $C_{18}H_{22}O_3 = 286.37$	19393,1	519,1

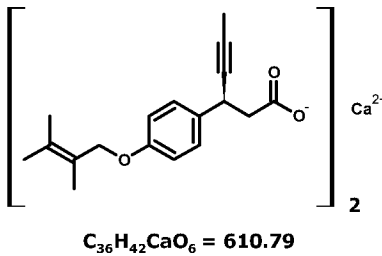
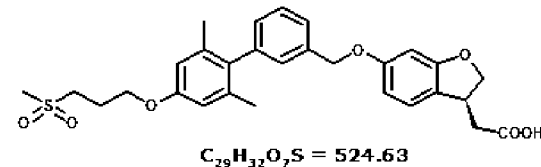
Эксперимент В4: Ингибирование транспортеров желчных кислот в печени.

- Для оценки влияния иллюстративного соединения на транспортеры желчных кислот и билирубина в печени, проводили исследование ингибирования в компании Solvo
- 5 Biotechnology и сравнивали результаты с соединением TAK-875, известным своими гепатотоксическими свойствами, включая ингибирование транспортеров желчных кислот в низких концентрациях. Соединение испытывали на панели из 10 транспортеров: BSEP, MRP2, MRP3, MRP4 в анализе ингибирования везикулярного транспорта и NTCP, OAT1, OAT2v1, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 в анализах
- 10 ингибирования поглощения транспортера.
- Анализ ингибирования везикулярного транспорта проводили на мембранных везикулах, выделенных из клеток HEK293 млекопитающих, сверхэкспрессирующих транспортеры ABC человека. Экспериментальное соединение инкубировали с везикулами и субстратами для соответствующих исследуемых транспортеров.
- 15 Инкубацию проводили в присутствии 4 мМ АТФ или АМФ для обеспечения дифференциации между поглощением транспортером и пассивной диффузией в везикулы. В случае MRP2 и MRP3 реакции проводили в присутствии 2 мМ глутатиона. Экспериментальные соединения, растворенные в 0,75 мкл растворителя (1% от конечного объема инкубационной смеси), добавляли в реакционную смесь.
- 20 Реакционные смеси предварительно инкубировали в течение 15 минут при 37 ± 1 °С. Реакции инициировали посредством добавления 25 мкл 12 мМ MgАТФ (или 12 мМ АМФ) в экспериментальном буфере в качестве фонового контроля, который

предварительно инкубировали отдельно. Реакции гасили посредством добавления 200 мкл ледяного промывочного буфера и сразу фильтровали через фильтры из стекловолокна, установленные на 96-луночном фильтрационном планшете. Фильтры промывали (5 x 200 мкл ледяного промывочного буфера), сушили и определяли количество субстрата внутри отфильтрованных везикул посредством жидкостного сцинтилляционного подсчета.

Испытание ингибирования поглощения транспортера проводили на клетках HEK293 млекопитающих, сверхэкспрессирующих соответствующий транспортер. Клетки выращивали при 37 ± 1 °C и высевали на 96-луночный планшет для тканевых культур в количестве 1×10^5 /лунка. Перед экспериментом удаляли субстрат и дважды промывали клетки, используя 100 мкл соответствующего буфера (НК с pH 7,4 для OATP1B1 и HBSS с pH 7,4 для NTCP, OAT1, OAT2v1, OATP1A2 и OATP1B3). Исследования поглощения проводили при 37 ± 1 °C в 50 мкл соответствующего буфера, содержащего субстрат с радиоактивной меткой и исследуемое соединение или растворитель. Концентрация органического растворителя была одинаковой во всех лунках и не превышала 1,5% (об./об.). После эксперимента клетки дважды промывали, используя 100 мкл ледяного соответствующего буфера, и лизировали с помощью 50 мкл 0,1 М NaOH. Транспорт субстрата с радиоактивной меткой определяли посредством измерения на сцинтилляционном счетчике. Результаты эксперимента представлены в таблице 6.

ТАБЛИЦА 6:

Транспортер	IC ₅₀	
	Пример S1:	Соединение R1:
	 C₃₆H₄₂CaO₆ = 610.79	ТАК-875 (фазиглифам)  C₂₉H₃₂O₇S = 524.63
MRP2	н.д. *	48,1 мкМ
MRP3	н.д. *	31,8 мкМ
MRP4	131 мкМ	6,9 мкМ
BSEP	>100 мкМ	30 мкМ
OAT1	245 мкМ	34,8 мкМ
OAT2v1	>300 мкМ	62,8 мкМ
OATP1A2	118 мкМ	10,6 мкМ
OATP1B1	17,9 мкМ	0,49 мкМ
OATP1B3	42,9 мкМ	3,44 мкМ
NTCP	46,8 мкМ	53,1 мкМ

* н.д. означает отсутствие ингибирования соответствующего рецептора до концентрации экспериментального соединения 100 мкМ.

Эксперимент B5: Тест фон Фрея у мышей с STZ-индуцированным диабетом.

- 5 Использовали тест фон Фрея для оценки влияния соединения из примера S1 на тактильную аллодинию (боль в ответ на прикосновение) в нейропатическом испытании у животных с диабетом (самцов швейцарских мышей-альбиносов, которым предварительно вводили стрептозоцин для инициации заболевания). Тактильную аллодинию оценивали с помощью электронного прибора фон Фрея (Bioseb),
- 10 оснащенного гибким волокном. Реакцию на раздражитель оценивали с использованием увеличивающегося давления (от 0 до 10 г), приложенного к подошвенной стороне задней лапы мышей. В качестве контроля использовали прегабалин, в качестве эталона использовали здоровых мышей с сохраненной нормальной реакцией на раздражитель. В день эксперимента мышей по отдельности
- 15 помещали в клетки с дном из проволочной сетки на 1 час для привыкания к условиям эксперимента. После периода привыкания каждую мышь поочередно подвергали испытанию 3 раза с интервалами между измерениями 30 с для получения исходных

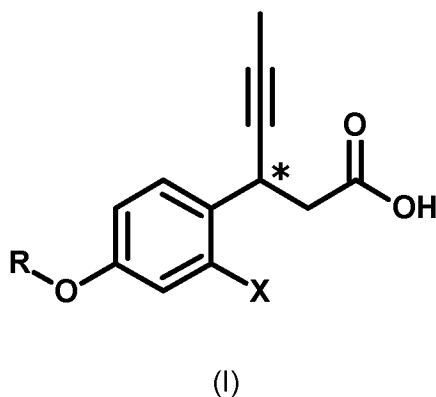
значений (до введения соединения) болевой чувствительности. Затем мышам перорально вводили соединение из примера S1, прегабалин или носитель и через 60 минут животных снова тестировали. Результаты представлены в таблице 7 как среднее значение для всех мышей в данной группе (n=7-10).

5 ТАБЛИЦА 7:

Соединение	Доза р.о.	Приложенное давление, вызывающее реакцию [г]		
		Больные животные (с нейропатией) после введения соединения	Больные животные (с нейропатией)	Здоровые животные
Пример S1	3 мг/кг	1,85	1,67	3,36
	10 мг/кг	2,34		
	30 мг/кг	3,36		
Прегабалин	3 мг/кг	2,04		
	10 мг/кг	2,65		
	30 мг/кг	4,11		

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где:

5 - R представляет собой:

неразветвленную или разветвленную, первичную или вторичную ациклическую углеводородную C3–C15 группу, которая может быть насыщенной или ненасыщенной, или

10 неразветвленную или разветвленную, первичную или вторичную ациклическую углеводородную C3-C15 группу, которая может быть насыщенной или ненасыщенной, и в которой один или более атомов водорода заменены на атом фтора;

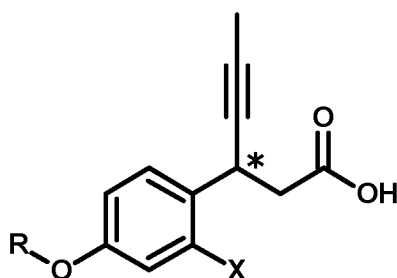
- X представляет собой атом водорода или атом галогена, и

- * означает хиральный центр,

15 и его соли, в частности, фармацевтически приемлемые соли,

при условии, что формула (I) не включает 3-(4-[(2*E*,3*Z*)-2-пропилиденпент-3-ен-1-ил]окси}фенил)гекс-4-иновую кислоту и (3*R/S*)-3-[4-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]гекс-4-иновую кислоту.

2. Соединение формулы (I)



(I)

где:

- R представляет собой:

неразветвленную или разветвленную, первичную или вторичную ациклическую углеводородную C4–C15 группу, которая может быть насыщенной или ненасыщенной, или

неразветвленную или разветвленную, первичную или вторичную ациклическую углеводородную C4-C15 группу, которая может быть насыщенной или ненасыщенной, и в которой один или более атомов водорода заменены на атом фтора;

- X представляет собой атом водорода или атом галогена, и

- * означает хиральный центр,

и его соли, в частности, фармацевтически приемлемые соли,

при условии, что формула (I) не включает 3-(4-[(2*E*,3*Z*)-2-пропилиденпент-3-ен-1-ил]окси}фенил)гекс-4-иновую кислоту.

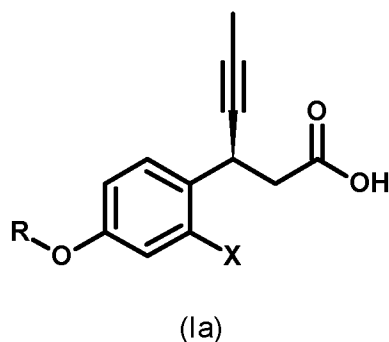
3. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что R представляет собой неразветвленную или разветвленную ациклическую углеводородную C4-C15 группу, в частности, C4-C12 группу, которая может быть насыщенной или ненасыщенной.

4. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что R представляет собой неразветвленную насыщенную ациклическую углеводородную C4-C15 группу, в частности, C4-C12 группу.

5. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что R представляет собой разветвленную насыщенную ациклическую углеводородную C4-C15 группу, в частности, C4-C12 группу.

6. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что R представляет собой неразветвленную ненасыщенную ациклическую углеводородную C4-C15 группу, в частности, C4-C12 группу.
- 5 7. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что R представляет собой разветвленную ненасыщенную ациклическую углеводородную C4-C15 группу, в частности, C4-C12 группу.
8. Соединение по п. 6 или 7, отличающееся тем, что ненасыщенная ациклическая углеводородная группа содержит в качестве ненасыщенных связей только двойные связи.
- 10 9. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что R представляет собой неразветвленную или разветвленную, первичную или вторичную ациклическую углеводородную C4-C15 группу, в частности, C4-C12 группу, которая может быть насыщенной или ненасыщенной, и при этом один или более атомов водорода заменены на атом фтора.
- 15 10. Соединение по п. 9, отличающееся тем, что R представляет собой неразветвленную насыщенную ациклическую углеводородную C4-C15 группу, в частности, C4-C12 группу.
11. Соединение по п. 9, отличающееся тем, что R представляет собой разветвленную насыщенную ациклическую углеводородную C4-C15 группу, в частности, C4-C12 группу.
- 20 12. Соединение по п. 9, отличающееся тем, что R представляет собой неразветвленную ненасыщенную ациклическую углеводородную C4-C15 группу, в частности, C4-C12 группу.
13. Соединение по п. 9, отличающееся тем, что R представляет собой разветвленную ненасыщенную ациклическую углеводородную C4-C15 группу, в частности, C4-C12 группу.
- 25 14. Соединение по п. 12 или 13, отличающееся тем, что ненасыщенная ациклическая углеводородная группа содержит в качестве ненасыщенных связей только двойные связи.
- 30 15. Соединение по любому из пп. 1-14, отличающееся тем, что X представляет собой атом водорода.
16. Соединение по любому из пп. 1-14, отличающееся тем, что X представляет собой атом галогена, предпочтительно атом фтора.

17. Соединение по любому из пп. 1-16, отличающееся тем, что один, два или три атома водорода у одного атома углерода заменены на один, два или три атома фтора с образованием группы CH_2F , CHF_2 или CF_3 , соответственно.
18. Соединение по любому из пп. 1-17 в форме одного энантиомера, одного диастереоизомера, рацемата или смеси энантиомеров или диастереоизомеров.
19. Соединение по любому из пп. 1-18 в форме одного энантиомера или диастереоизомера, имеющее структуру (Ia)



20. Соединение по п. 1 или 2, которое представляет собой (3S)-3-{4-[(2,3-диметилбут-2-ен-1-ил)окси]фенил}гекс-4-иновую кислоту и ее фармацевтически приемлемые соли.
21. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-18 для применения в качестве лекарственного средства.
22. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), описанное в любом из пп. 1-18, и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.
23. Способ лечения заболеваний, опосредованных GPR40, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения формулы (I), описанного в любом из пп. 1-18, и при этом указанный субъект представляет собой млекопитающее, в частности человека.
24. Способ по п. 21, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой диабет II типа.
25. Способ по п. 21, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой диабетическую нейропатию.