



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 113719

(13) C2

(51) МПК

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61K 31/4355 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2013 01523
(22) Дата подання заявки: 08.07.2011
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.03.2017
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 10169107.9, 61/362,784, 11156007.4, 61/446,541
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 09.07.2010, 09.07.2010, 25.02.2011, 25.02.2011
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP, US, EP, US
(41) Публікація відомостей про заявку: 11.03.2013, Бюл.№ 5
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.03.2017, Бюл.№ 5
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2011/061586, 08.07.2011

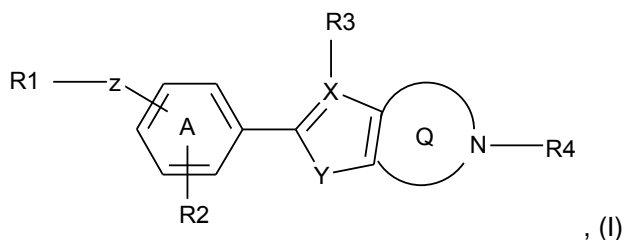
(72) Винахідник(и):
Смід Пітер (NL),
Івема Баккер Воутер І. (NL),
Коолен Гейн К.А.К. (NL),
Слідрегт Леонардус А.Й.М. (NL),
ван Донген Марія Й.П. (NL),
Ден Хартог Якобус А.Й. (NL)
(73) Власник(и):
АббВіс Б.В.,
Wegalaan 9, NL-2132 JD Hoofddorp,
Netherlands (NL)
(74) Представник:
Шевеля Микола Васильович, реєстр.
№20
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2008012010 (A1) 31.01.2008
US 2009192154 (A1) 30.07.2009
SU 1069387 (A1) 30.11.1985
Yutilov Yu. M. et al., "Synthesis and antiviral activity of spinaceamine derivatives," Khimiko Farmatsevticheskii Zhurnal, vol. 23 no. 1, 1989, pages 56-59.
Yutilov Yu. M. et al., "Synthesis and biological activity of N-5-.beta.-hydroxyethylspinaceamines", Khimiko Farmatsevticheskii Zhurnal, vol. 23 no. 2, 1989, pages 169-163.

UA 113719 C2

(54) КОНДЕНСОВАНІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ ЯК МОДУЛЯТОРИ S1P

(57) Реферат:

Даний винахід стосується конденсованого гетероциклічного похідного формули (I)



де

R1 вибраний з-поміж

ціано,

(2-4C)алкенілу, (2-4C)алкінілу, (1-4C)алкілу, кожний за бажанням заміщений CN або одним або більше атомами фтору,

(3-6C)циклоалкілу, (4-6C)циклоалкенілу або (8-10C)біциклічної групи, кожний за бажанням заміщений галогеном або (1-4C)алкілом, за бажанням заміщеним одним або більше атомами фтору, фенілу, біфенілу, нафтилу, кожний за бажанням заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано, (1-4C)алкілу, за бажанням заміщеного одним або більше атомами фтору, (1-4C)алкокси, за бажанням заміщеного одним або більше атомами фтору, аміно, диметиламіно, й (3-6C)циклоалкілу, за бажанням заміщеного фенілом, який може бути заміщений (1-4C)алкілом або галогеном, та

фенілу, заміщеного фенокси, бензилом, бензилокси, фенілетилом або моноциклічним гетероциклом, кожний за бажанням заміщений (1-4C)алкілом,

Z - це група зв'язку, -W-(C_n-алкілен)-T-, де

W приєднаний до R1 й вибраний з-поміж зв'язку, -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CH=CH-, -C(CF₃)=CH-, -C≡C-, -CH₂-O-, -O-CO-, -CO-O-, -CO-NH-, -NH-CO- й транс-циклопропілену;

n - це ціле від 0 до 10; й

T приєднаний до фенілен/піридилової частки й вибраний з-поміж зв'язку, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CO-, -C=C-, -C≡C- й транс-циклопропілену;

R2 - це H або один або більше замісників, незалежно вибраних з-поміж ціано, галогену, (1-4C)алкілу, за бажанням заміщеного одним або більше атомами галогену, або (1-4C)алкокси, за бажанням заміщеного одним або більше атомами галогену;

кільцева структура A може містити один атом азоту;

X вибраний з-поміж C або N; якщо X - це C, R3 вибраний з-поміж H й (1-4C)алкілу, інакше R3 не присутній;

Y вибраний з-поміж NH, O й S;

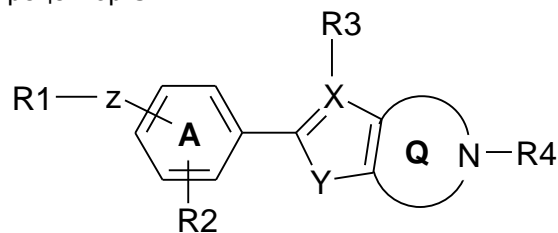
структура Q - це 5-, 6- або 7- членний циклічний амін;

та

R4 - це (1-4C)алкілен-R5, де один або більше атомів вуглецю у алкіленовій групі можуть незалежно бути заміщені одним або більше атомами галогену або (CH₂)₂, утворюючи циклопропілові частки, або R4 - це (3-6C)циклоалкілен-R5, -CH₂-(3-6C)циклоалкілен-R5, (3-6C)циклоалкілен-CH₂-R5 або -CO-CH₂-R5, де R5 - це -OH, -PO₃H₂, -OPO₃H₂, -COOH, -COO(1-4C)алкіл або тетразол-5-іл;

або його фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату або їх одного або більше N-оксидів.

Сполуки за винаходом мають спорідненість до рецепторів S1P й можуть бути застосовані при лікуванні, полегшенні або запобіганні хворобам й станам, при яких (будь-який) S1P-рецептор(и) задіяний(и) або при яких задіяна модуляція ендогенної сигнальної системи S1P через будь-який рецептор S1P.



Галузь техніки

Винахід стосується нових конденсованих гетероциклічних похідних, що мають спорідненість до рецепторів S1P, фармацевтичних композицій, що містять зазначені сполуки, а також застосування зазначених сполук для приготування медикаменту для лікування, полегшення або

запобігання захворювань та станів, при яких будь-який задіяний рецептор S1P або при яких задіяна модуляція ендогенної S1P сигнальної системи через рецептор S1P.

Передумови створення винаходу

Сфінгозин-1-фосфат (S1P) – це біоактивний сфінголіпід, який опосередує широкий ряд клітинних відгуків, як от проліферація, організація цитоскелету та міграція, збирання прилипання та щільного контакту, та морфогенез. S1P можуть зв'язуватися з членами сімейства генів диференціюючої ендотеліальної клітини (EDG рецептори) плазми локалізованих в мембранах G протеїн зв'язаних рецепторів. На сьогоднішній день, п'ять членів цього сімейства ідентифіковані як рецептори S1P у різних типах клітин, S1P1 (EDG-1), S1P2 (EDG-5), S1P3 (EDG-3), S1P4 (EDG-6) й S1P5 (EDG-8). S1P можуть викликати цитоскелетні реаранжування у багатьох типах клітин, щоб регулювати направлену міграцію імунних клітин, васкулярний гомеостаз та клітинний зв'язок у центральній нервовій системі (ЦНС) та у системі периферійних органів.

Відомо, що S1P секритується судинним ендотелієм та є присутній у крові у концентрації 200-900 наномоль та зв'язується альбуміном та іншими протеїнами плазми. Це забезпечує стабільне сховище у зовнішньо клітинних рідинах та ефективну доставку до високо-споріднених рецепторів клітинної поверхні. S1P зв'язується із низькою наномольною спорідненістю з п'ятьма рецепторами S1P1-5. Додатково, тромбоцити також містять S1P та можуть бути локально вивільнені, спричиняючи, наприклад, ангіоспазм. Підтипи рецепторів S1P1, S1P2 та S1P3 широко експресуються та представляють домінантні рецептори у серцево-судинній системі. Далі, S1P1 – це також рецептор до лімфоцитів. Рецептори S1P4 майже винятково знаходяться у кровотвірній та лімфоїдній системах. S1P5 переважно (але не винятково) експресуються у центральній нервовій системі. Експресія S1P5 вважається обмеженою до олігодендроцитів у мишей, мієлінізуючі клітини мозку, тоді як у щурів та людей виявлена експресія на рівні астроцитів та ендотеліальних клітин, але не на рівні олігодендроцитів.

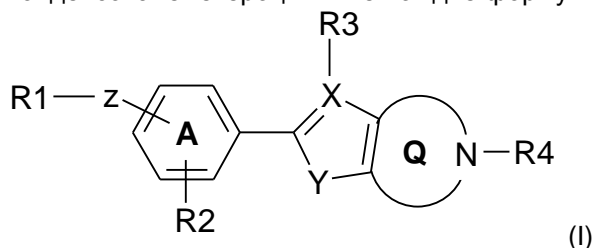
Модулятори рецепторів S1P - це сполуки які сигналізують як (атн)агоністи одного або більше рецепторів S1P. Даний винахід стосується модуляторів рецепторів S1P5, зокрема агоністів, та переважно агоністів з селективністю щодо рецепторів S1P1 та/або S1P3, з точки зору небажаного серцево-судинного та/або імунomodуючого ефектів. Встановлено, що S1P5 агоністи можуть застосовуватися у лікуванні когнітивних розладів, зокрема при старечому зниженню когнітивних функцій.

Хоча дослідження по розробці терапевтичного засобу, який може бути застосований для лікування старечого зниження когнітивних функцій та деменції продовжуються, успішних результатів досі не встановлено. Тому, є необхідність у новому терапевтичному засобі з бажаними властивостями.

Опис винаходу

Встановлено, що конденсовані гетероциклічні похідні формули (I)

Конденсоване гетероциклічне похідне формули (I)



де

R1 обраний з-поміж

ціано,

(2-4C)алкеніл, (2-4C)алкініл, (1-4C)алкіл, кожний за бажанням заміщений CN або одним або більше атомів фтору,

(3-6C)циклоалкіл, (4-6C)циклоалкеніл або (8-10C)біциклічна група, кожний за бажанням заміщений галогеном або (1-4C)алкілом, за бажанням заміщеним одним або більше атомів фтору,

феніл, біфеніл, нафтил, кожний за бажанням заміщений одним або більше замісників незалежно обраних з-поміж галогену, ціано, (1-4C)алкілу, за бажанням заміщеного одним або

більше атомів фтору, (1-4C)алкокси, за бажанням заміщеного одним або більше атомів фтору, аміно, диметиламіно, та (3-6C)циклоалкілу, за бажанням заміщеного фенілом, який може бути заміщений (1-4C)алкілом або галогеном, та

5 феніл, заміщений фенокси, бензил, бензилокси, фенілетилом або моноциклічним гетероциклом, кожний за бажанням заміщений (1-4C)алкілом,

Z – це зв'язуюча група –W-(C_n-алкілен)-T- де

W приєднаний до R1 та обраний з-поміж зв'язку, -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CH=CH-, -C(CF₃)=CH-, -C≡C-, -CH₂-O-, -O-CO-, -CO-O-, -CO-NH-, -NH-CO- та транс-циклопропілену;

n - це ціле від 0 до 10; та

10 T приєднаний до фенілен/піридилової частки й обраний з-поміж зв'язку, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CO-, -C=C-, -C≡C-, та транс-циклопропілену;

R2 - це H або один або більше замісників, незалежно обраних з-поміж ціано, галогену, (1-4C)алкілу, за бажанням заміщеного одним або більше атомів галогену, або (1-4C)алкокси, за бажанням заміщеного одним або більше атомів галогену;

15 кільцева структура A може містити один атом азоту;

X обраний з-поміж C або N; якщо X - це C, R3 обраний з-поміж H та (1-4C)алкіл, інакше R3 не присутній;

Y обраний з-поміж NH, O та S;

структура Q - це 5-, 6- або 7- членний циклічний амін; та

20 R4 - це (1-4C)алкілен-R5, де один або більше атомів вуглецю у алкіленовій групі може незалежно бути заміщений одним або більше атомів галогену або (CH₂)₂ утворюючи циклопропілну частку, або R4 - це (3-6C)циклоалкілен-R5, -CH₂-(3-6C)циклоалкілен-R5, (3-6C)циклоалкілен-CH₂-R5 або -CO-CH₂-R5, де R5 - це -OH, -PO₃H₂, -OPO₃H₂, -COOH, -COO(1-4C)алкіл або тетразол-5-іл;

25 або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат або один або більше її N-оксидів виявляють спорідненість до рецепторів S1P. Зокрема, сполуки за винаходом виявляють вибіркову спорідненість до рецептора S1P5 перед рецептор(ами) S1P1 та/або S1P3.

У WO 2008/012010, деякі із описаних сполук мають невелику структурну схожість зі сполуками за даним винаходом; але, вони описані як ліганди H3-рецепторів гістаміну.

30 Сполуки за винаходом є модуляторами рецепторів S1P, зокрема, рецепторів S1P5. Точніше, сполуки за винаходом - це агоністи рецепторів S1P5. Сполуки за винаходом є корисними для лікування, полегшення або запобігання захворювань та станів, при яких будь-який задіяний рецептор(и) S1P, зокрема, S1P5, або при яких задіяна модуляція ендогенної сигнальної системи S1P через будь-який рецептор S1P. Зокрема, сполуки за даним винаходом можуть бути 35 застосовані для лікування, полегшення або запобігання розладів ЦНС (центральної нервової системи), таких як нейродегенеративні розлади, зокрема -але не обмежуючись- когнітивні розлади (зокрема пов'язане з віком зниження когнітивної функції) та пов'язані стани, хвороба Альцгеймера, (васкулярна) деменція, хвороба Ньюмана-Піка, та когнітивні дефіцити при шизофренії, нав'язлива поведінка, глибока депресія та аутизм, множинний склероз, біль, тощо. 40 Переважно, сполуки за даним винаходом можуть бути застосовані для лікування, полегшення або запобігання когнітивних розладів (зокрема пов'язані з віком зниження когнітивної функції) та пов'язані стани.

У переважному варіанті за винаходом, сполуки мають формулу (I) де

R1 обраний з-поміж

45 (3-6C)циклоалкілу або (8-10C)біциклічної групи, за бажанням заміщеної галогеном, (1-4C)алкілу, та

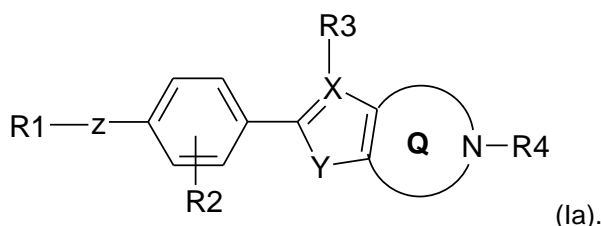
Фенілу, за бажанням заміщеного одним або більше замісників, незалежно обраних з-поміж галогену, ціано, (1-4C)алкілу, (1-4C)алкокси, трифторметил та трифторметокси;

50 W обраний з-поміж зв'язку, -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CH=CH-, -C≡C-, та транс-циклопропілену; та

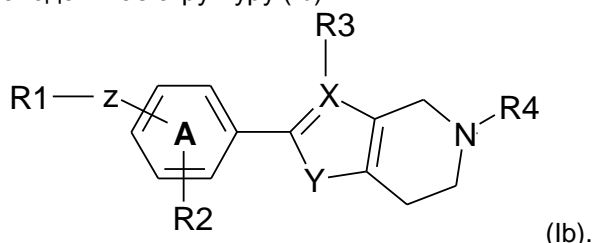
n - це ціле від 0 до 4; і переважно, n обраний з-поміж 0, 1 та 2; а

R2 - це H або один або більше замісників, незалежно обраних з-поміж галогену, (1-4C)алкілу, за бажанням заміщеного одним або більше атомів фтору або (1-4C)алкокси, за бажанням заміщеного одним або більше атомів фтору; та де визначення інших груп / символів є 55 як визначено раніше.

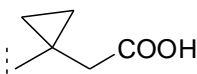
У іншому варіанті, сполука за винаходом має структуру (Ia)



У варіанті за винаходом, кільцева структура Q - це 6-членне кільце. Зокрема, сполука за винаходом має структуру (Ib)



- 5 У подальшому варіанті за винаходом, R4 обраний з-поміж $-(CH_2)_2-OH$, $-CH_2-COOH$, $-(CH_2)_2-COOH$, $-(CH_2)_3-COOH$, $-CH_2-CHCH_3-COOH$, $-CH_2-C(CH_3)_2-COOH$, $-CHCH_3-CH_2-COOH$,



- 10 $-CH_2-CF_2-COOH$, $-CO-CH_2-COOH$, $1,3$ -циклобутилен- $-COOH$, $-(CH_2)_2-PO_3H_2$, $-(CH_2)_3-PO_3H_2$, $-(CH_2)_2-OPO_3H_2$, $-(CH_2)_3-OPO_3H_2$, $-CH_2$ -тетразол-5-іл, $-(CH_2)_2$ -тетразол-5-іл та $-(CH_2)_3$ -тетразол-5-іл. Переважні групи R4 обрані з-поміж $-(CH_2)_2-COOH$, $-(CH_2)_3-COOH$, $-CH_2-CHCH_3-COOH$, $-CH_2-C(CH_3)_2-COOH$, $-CHCH_3-CH_2-COOH$, $-CH_2-CF_2-COOH$. Більш переважними $-(CH_2)_2-COOH$, $-CHCH_3-CH_2-COOH$, $-CH_2-CHCH_3-COOH$ та $1,3$ -циклобутилен- $-COOH$. Зокрема переважною є $-CH_2-CHCH_3-COOH$.

У іншому переважному варіанті, сполуки мають формулу (I) де Y - це O. Далі, у переважному варіанті за винаходом, X - це N.

- 15 У переважних варіантах за винаходом, R1 - це інданіл, за бажанням заміщений галогеном, (1-4C)алкіл, або - більш переважно- R1 за бажанням заміщений фенілом, де вибіркові замісники обрані з-поміж будь-яких із раніше визначених замісників, але зокрема вибіркові замісники - це один або більше замісників, незалежно обраних з-поміж галогену, ціано, (1-4C)алкілу, (1-4C)алкокси, трифторметилу та трифторметокси. У високо переважних
- 20 варіантах, R1 - це 4Cl-феніл або 4CF₃-феніл.

У варіанті за винаходом, R2 - це H або один або більше замісників, незалежно обраних з-поміж метилу, метокси, хлору або фтору. У переважному варіанті, R2 - це H або R2 представляє один метил, один метокси, один хлор, один хлор, або один або два атоми фтору.

- 25 У варіантах за винаходом, де X - це CR₃, R3 - це переважно H або метил та зокрема, R3 - це H.

Далі, у варіанті за винаходом, Z - це зв'язуюча група $-W-(CH_2)_n-T-$, значення якої обрані з-поміж зв'язку, $-O-$, $-CO-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NH-$, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CCH_3-O-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-S-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-SO_2-$, $-SO_2-CH_2-$, $-CH_2-NH-$, $-NH-CH_2-$, та транс-циклопропилену. У переважних варіантах, Z - це $-O-$, $-CH_2-O-$ або транс-циклопропилен. Зокрема, Z - це $-CH_2-O-$.

- 30 Термін галоген стосується фтору, хлору, броду, або йоду. Переважні галогени - це фтор та хлор, і зокрема хлор.

Термін (1-4C)алкіл означає розгалужену або нерозгалужену алкільну групу, що має 1-4 атоми вуглецю, наприклад, метил, етил, пропил, ізопропил та бутіл. Переважна алкільна група - це метил.

- 35 Термін (1-4C)алкокси означає алкокси групу, що має 1-4 атоми вуглецю, де алкілові частки є як визначено вище. Переважна алкокси група - це метокси.

Терміни (1-4C)алкілен та (C_n-алкілен) означають розгалужену або нерозгалужену алкіленову групу, що має 1-4 або n атомів вуглецю, відповідно, наприклад метилен, $-CHCH_3-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CHCH_3CH_2-$, і тому подібні. У визначенні R₄, який є (1-4C)алкілен-R₅, один або більше атомів

40 вуглецю у алкіленовій групі може (серед інших) незалежно бути заміщений $(CH_2)_2$ утворюючи



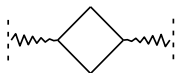
циклопропилову частку, означаючи утворення групи R₄ як от

Термін (2-4C)алкініл означає розгалужену або нерозгалужену алкінільну групу, що має 2-4 атоми вуглецю, де потрібний зв'язок може бути присутнім у різних положеннях у групі, наприклад етиніл, пропаргіл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, тощо

Термін (3-6C)циклоалкіл означає циклічну алкільну групу, що має 3-6 атоми вуглецю, як от циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил. Переважними є циклопентил та циклогексил.

Термін (4-6C)циклоалкеніл означає циклічну алкенільну групу, що має 4-6 атоми вуглецю та містить один або два подвійні зв'язки, наприклад циклогексеніл.

Термін (3-6C)циклоалкілен означає циклічну алкільну групу, що має дві точки приєднання. Переважний - це 1,3-циклобутилен, що має структуру



Термін (8-10C)біциклічна група означає конденсовану кільцеву систему із двох груп, обраних з-поміж ароматичної та не-ароматичної кільцевих структур, що має разом 8-10 атомів вуглецю, наприклад інданова група.

З посиланням на замісники, термін "незалежно" означає, що замісники можуть бути однакові або різні від кожного іншого у тій самій молекулі.

Сполуки за винаходом можуть бути зручно одержані за допомогою способів, доступних з рівня техніки, та проілюстровані у експериментальній частині цього опису.

Сполуки за даним винаходом можуть містити один або більше центрів асиметрії та можуть таким чином виступати як рацемати та рацемічні суміші, одиничні енантіомери, діастереомерні суміші та індивідуальні діастереомери. Додаткові центри асиметрії можуть бути присутніми в залежності від природи різних замісників у молекулі. Кожний такий асиметричний центр буде незалежно виробляти два оптичні ізомери та вважається, що усі можливі оптичні ізомери та діастереомери у суміші, і як чисті або частково очищені сполуки, включені в обсяг даного винаходу. Даний винахід охоплює усі такі ізомерні форми цих сполук. Незалежний синтез цих діастереомерів або їх хроматографічне розділення може бути виконані відомими з рівня техніки відповідними модифікаціями описаної тут методології. Їх абсолютна стереохімія може бути визначена рентгенівською кристалографією кристалічних продуктів або кристалічних проміжних, які деривують, за необхідності, з реагентом, що містить асиметричний центр відомої абсолютної конфігурації. За бажанням, рацемічні суміші сполук можуть бути розділені таким чином, що індивідуальні енантіомери виділяються. Це розділення може бути виконане за допомогою способів, відомих з рівня техніки, як от сполучення рацемічної суміші сполук з енантіомерно чистою сполукою, утворюючи діастереомерну суміш, з подальшим розділенням індивідуальних діастереомерів стандартними методами, як от фракціональна кристалізація або хроматографія.

Сполуки можуть існувати як поліморфи і, як такі, вважаються включеними до обсягу даного винаходу. Додатково, сполуки можуть утворювати сольвати з водою (тобто, гідрати) або звичайними органічними розчинниками, і такі сольвати також вважаються включеними до обсягу даного винаходу.

Маркована ізотопами сполука формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі, включаючи марковані ізотопами сполуки формули (I), які визначаються PET або SPECT, також входять у обсяг даного винаходу. Це ж саме стосується сполук формули (I), маркованих [^{13}C]-, [^{14}C]-, [^3H]-, [^{18}F]-, [^{125}I]- або іншими ізотопічно збагаченими атомами, придатними для зв'язування рецепторів або досліджень метаболізму.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується таких солей, які, з точки зору здорового медичного глузду, придатні для застосування у контакті із тканинами людини та нижчих тварин без небажаної токсичності, подразнення, алергічної реакції, і тому подібних, та мають з розумне співвідношення вигода/ризик. Фармацевтично прийнятні солі відомі з рівня техніки. Вони можуть бути одержані *in situ* при виділенні та очищенні сполук за винаходом, або окремо шляхом їх реакції з фармацевтично прийнятними нетоксичними основами або кислотами, включаючи неорганічні або органічні основи та неорганічні або органічні кислоти.

Сполуки за винаходом можуть вводиться ентерально або парентерально. Точна доза та порядок введення цих сполук та їх композицій thereof будуть залежати від біологічної активності сполуки *per se*, віку, ваги та статі пацієнта, потреби індивідуального суб'єкта, якому застосовують медикамент, ступеню хвороби або потреби та розсуду медичного працівника. Взагалі, парентеральне введення потребує нижчих доз, ніж інші способи введення, які більш залежні від абсорбції. Але, дози для людини є переважно 0.001 – 10 мг на кг ваги тіла. Взагалі,

ентеральне та парентеральне введення може бути у інтервалі 0.1 до 1,000 мг у день сумарних активних інгредієнтів.

Змішані із фармацевтично придатними допоміжними речовинами, наприклад, як описано у стандартному посиланні "Remington, The Science and Practice of Pharmacy" (21st edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, див. зокрема Part 5: Фармацевтична Manufacturing) сполуки можуть бути спресовані у тверді дозувальні одиниці, як от пілюлі або таблетки, або бути упакованими у капсули або супозиторії. За допомогою фармацевтично придатних рідин сполуки можуть також набувати форми розчину, суспензії або емульсії.

Для виготовлення дозувальних одиниць, наприклад, таблеток, передбачене застосування звичайних домішок, як от наповнювачі, барвники, полімерні зв'язувачі і тому подібні. Взагалі, можуть бути застосовані будь-які фармацевтично придатні домішки, які не впливають на функцію активної сполуки.

Придатні носії, з якими можуть бути застосовані сполуки за винаходом, включають, наприклад, лактозу, крохмаль, похідні целюлози і тому подібні, або їх суміші, застосовані у придатній кількості. Композиціями для внутрішньовенного введення можуть, наприклад, бути розчини сполуки за винаходом стерильному ізотонічному водному буфері. За необхідності, внутрішньовенні композиції можуть включати, наприклад, солюбілізуючі засоби, стабілізуючі засоби та/або місцеві анестетики для полегшення болю у місці ін'єкції.

Фармацевтичні композиції за винаходом можуть утворені будь-яким шляхом та містять при наймні одну сполуку за даним винаходом та її фармацевтично прийнятні солі, з будь-яким фармацевтично придатним інгредієнтом, наповнювачем, носієм, допоміжним засобом або зв'язувачем.

Під терміном "фармацевтично придатний" розуміють, що носій, розбавник або наповнювач має бути сумісний з іншими інгредієнтами суміші та не шкідливий для особи, яка його вживає.

У варіанті за винаходом, передбачений фармацевтичний комплекс або набір, що містить один або більше контейнерів, наповнених однією або більше фармацевтичних композицій за винаходом. До такого контейнера(ів) можуть бути додані різні письмові матеріали, як от інструкція по застосуванню, або повідомлення у формі, передбаченій державним органом, регулюючим виробництво, застосування або продаж фармацевтичних продуктів, таке повідомлення може відображати погодження органу виробництва, застосування, або продажу для людей або ветеринарного застосування.

Якщо не зазначено інше, усі застосовані тут технічні та наукові терміни, мають однакове значення, як звичайно зрозуміло фахівцям у галузі даного винаходу. Хоча можуть бути застосовані методи та матеріали, подібні або еквівалентні до описаних у практиці або тестуванні даного винаходу, придатні методи та матеріали описані у цьому документі.

ОПИС КРЕСЛЕНЬ

Фігура 1 Процент чергування молодих та старих самців мишей C57BL/6J у Т-лабіринті або з носієм (контрольні групи) або сполукою за винаходом (доза у мг/кг; р.о.)

Наступні приклади призначені для більш детального подальшого ілюстрування винаходу.

Будь-яке нове проміжне як описано тут, є ще одним варіантом за даним винаходом.

ПРИКЛАДИ

§1. АНАЛІТИЧНІ МЕТОДИ

Спектр ядерного магнітного резонансу (¹H ЯМР та ¹³C ЯМР, АРТ) визначають у визначеному розчиннику застосовуючи Bruker ARX 400 (¹H: 400 МГц, ¹³C: 100 МГц) при 300 К, якщо не зазначено інакше. ¹⁹F ЯМР та ¹³C ЯМР експерименти виконують на спектрометрі Varian Inova 500 працюючому при 11.74 Т (499.9 МГц при ¹H; 125.7 МГц при ¹³C; 50.7 МГц, 470.4 МГц при ¹⁹F) застосовуючи 5 мм SW пробу. Спектр визначають у дейтерованому хлороформі або DCM, одержаному від Cambridge Isotope Laboratories Ltd. Хімічні зсуви (δ) наведені у ч. на млн. починаючи від тетраметилсилану (¹H, ¹³C) або CCl₃F (¹⁹F). Константи сполучення J наведені у Гц. Форми піків ЯМР спектру визначені за допомогою символів "q" (квартет), "dq" (подвійний квартет), "t" (триплет), "dt" (подвійний триплет), "d" (дуплет), "dd" (подвійний дуплет), "s" (синглет), "bs" (bs) та "m" (мультиплет). Сигнали NH та OH ідентифікують після змішування зразка із краплиною D₂O.

Випарювальна хроматографія стосується очищення, застосовуючи зазначений розбавник та силікагель (або Acros: 0.030-0.075 мм, або Merck силікагель 60: 0.040-0.063 мм).

Колонкову хроматографію виконують, застосовуючи силікагель 60 (0.063-0.200 мм, Merck).

Реакцію контролюють, застосовуючи тонкошарову хроматографію (TLC) на покритих кварцем пластикових листах (Merck покриття з силікагелем 60 F254) із визначеним розбавником. Плями візуалізують за допомогою УФ світла (254 нм) або I₂.

Точки топлення записують на апараті Büchi B-545 для вимірювання точок топлення.

Рідинна Хроматографія- масс-спектрографія (LC-MS):

- Спосіб А.

Система LC-MS містить Waters 1525 μ -помпу. Помпу під'єднують до автовимірювача зразків Waters 2777.

5 Спосіб LC:

етап	Загальний час	потік (мкл/хвил)	A(%)	B(%)
0	0.2	1600	90	10
1	2.5	1600	0	100
2	2.8	1600	0	100
3	2.9	1600	90	10
4	3.10	1600	90	10
5	3.11	500	90	10

A=100 % вода з 0.2 % HCOOH

B=100 % ACN з 0.2 % HCOOH

10 Автовимірювач зразків має 10 мкл петлю впорскування; об'єм ін'єкції складає 10 мкл. Автовимірювач зразків під'єднують до колонки Waters Sunfire C18 30*4.6 мм з 2.5 мкм particles. Колонку термостатують при кімнатній температурі +/- 23 °C

Колонку під'єднують до Waters 2996 PDA. Довжину хвилі сканують від 240 до 320 нм. Роздільна здатність 1.2 нм й поглинання зразків 20 Гц. Після PDA потік розділяють 1:1 та під'єднують до Waters 2424 ELSD.

15 ELSD має наступні параметри:

Тиск газу: 40 psi

Рівень даних 20 пунктів/сек

Посилення 500

20 Константа часу 0.2 сек

Режим охолодження нібулайзера

Простір відхилення 50 °C

Зразки також вимірюють масс-детектором Waters ZQ.

Масс-спектрометр має наступні параметри:

25 Дальність сканування: 117-900 А.о.м.

Полярність: позитивна

Формат даних: центроїд

Час скан: 0.500 sec

Час інтерскан: 0.05 sec

30 Капілярність 2.5 kV

Код 25 V

Екстрактор 2 V

RF лінза 0.5 V

Температура джерела 125 °C

35 Температура десольвації 400 °C

Кодування газу 100 L/Hr

Розчинення газу 800 L/Hr

LM 1 Роздільна здатність 15

HM 1 Роздільна здатність 15

40 Іонна енергія 0.5

Примножувач 500 V

Повну систему контролюють Masslynx 4.1.

- Спосіб В.

45 Система LC-MS складається з 2 мікропомп Perkin Elmer серії 200. Помпи під'єднують до кожної іншої за допомогою 50 мкл міксеру. Міксер під'єднують до автовимірювача зразків Gilson 215.

Спосіб LC:

етап	загальний час	потік (мкл/хвил)	A (%)	B (%)
0	0	1800	95	5
1	1.8	1800	0	100
2	2.6	1800	0	100
3	2.8	1800	95	5
4	3.0	1800	95	5

A=100 % вода з 0.1 % HCOOH

B=100 % ацетонітрил з 0.1 % HCOOH

5 Автовимірювач зразків має 2 мкл петлю впорскування. Автовимірювач зразків під'єднують до колонки Waters Sunfire C18 4.6 × 30 мм з 2.5 мкм частками. Колонку термостатують у колонковій печі Perkin Elmer серії 200 при 23 °C. Колонку під'єднують до вимірювача Perkin Elmer 785 UV/VIS з чарунками потоку 2.7 мкл. Довжину хвилі встановлюють 254 нм. UV вимірювач під'єднують до масс-спектрометра Sciex API 150EX. Масс-спектрометр має наступні параметри:

Діапазон сканування: 100-900 А.о.м.

Полярність: позитивна

Режим сканування: профіль

Роздільна здатність Q1: UNIT

15 Етап size: 0.10 а.о.м.

Час на скан: 0.500 sec

NEB: 10

CUR: 10

IS: 5200

20 TEM: 325

DF: 30

FP: 225

EP: 10

25 Світлорозсіюючий детектор під'єднують до Sciex API 150. Світлорозсіюючий детектор – це Polymer Labs PL-ELS 2100 що працює при 70⁰ C та тиску 1.7 бар N₂.

Повну систему контролюють комп'ютером Dell precision GX370 що працює у Windows 2000.

Повідомлений час утримання у Таблиці 1 (R_t) встановлений для піків у Total Ion Current (TIC) хроматографі, яка виявляє масу [M+H]⁺ у розмірі з точністю 0.5 аом обчисленого точного MW та має пов'язані піки на випарювальній світлорозсіюючій (ELS) хроматограмі з відносною площею% (чистота) >85 %.

§2. СКОРОЧЕННЯ

ACE-CI 1-Хлоретил хлороформат

9-BBN 9-борабіцикло[3.3.1]нонан димер

35 CHCl₃ Хлороформ

CH₂Cl₂ Дихлорметан

CH₃CN Ацетонітрил

CuBr₂ бромід міді (II)

DBU 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен

DIAD діізопропилазодикарбоксилат

40 DIPEA N, N-діізопропилетиламін

DMF N, N-диметилформамід

DMSO Диметил сульфоксид

Et₃N Триетиламін

Et₂O диетил ефір

45 EtOH етанол

EtOAc Етил ацетат

HCl хлорид водню

K₂CO₃ карбонат калію

KHCO₃ бікарбонат калію

50 KI йодид калію

KOH гідроксид калію

KOtBu Карій трет-бутоксид

MeOH метанол

NaBH₄ Натрій борогідрид

NaHCO₃ Натрій бікарбонат
 NaI Натрій йодид
 NaOH Натрій гідроксид
 NaOtBu Натрій трет-бутоксид

5 Na₂SO₄ Натрій сульфат

NBS N-Бромсукцинімід

iPr₂O діізопропил ефір

RT Кімнатна температура

SiO₂ Силікагель

10 TFA Трифтороцтова кислота

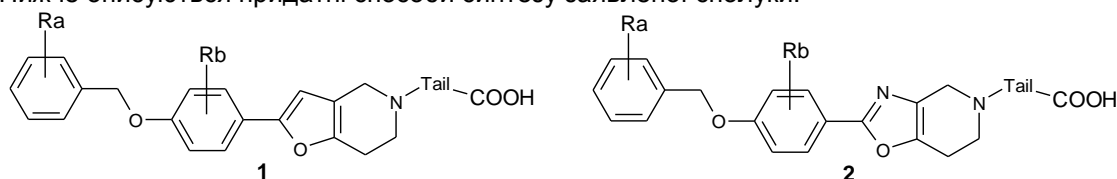
THF тетрагідрофуран

TMSCl Хлортриметилсилан

TMSOTf Триметилсиліл трифторметансульфонат

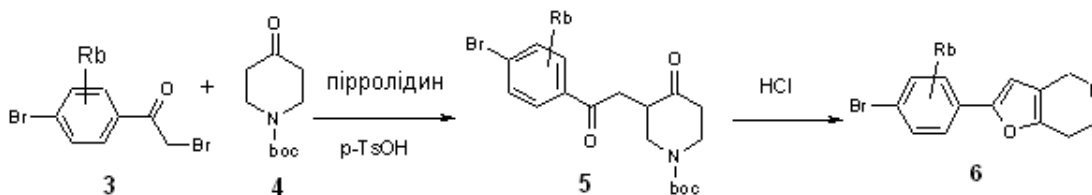
§3. ЗАГАЛЬНІ АСПЕКТИ СИНТЕЗУ

15 Нижче описуються придатні способи синтезу заявленої сполуки.



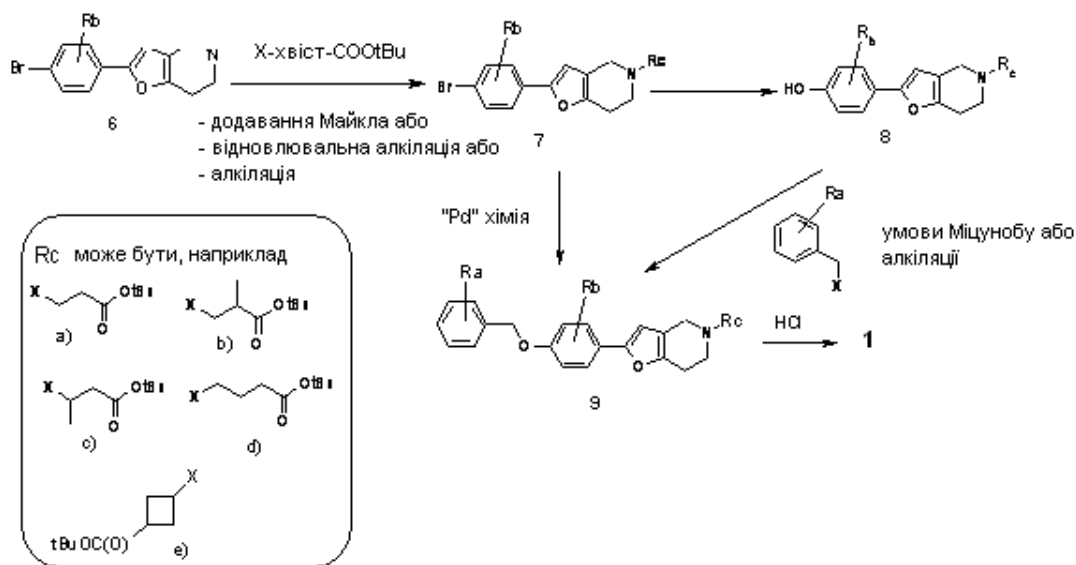
Для синтезу сполуки 1, описано два шляхи у відповідності до Схем 2 та 3. Обидва шляхи починаються зі сполуки 6, синтез якої описаний у Схемі 1. Альфа алкіляція пірролідин-енаміну 4 з альфа-бром-ацетофенодинами (3) –таким чином вводячи Rb-групу у молекулу- дає сполуку 5. Одночасне закриття кільця 5 при кислотних умовах дає сполуку 6 у чистому вигляді.

Схема 1. Синтез ключового проміжного 6.



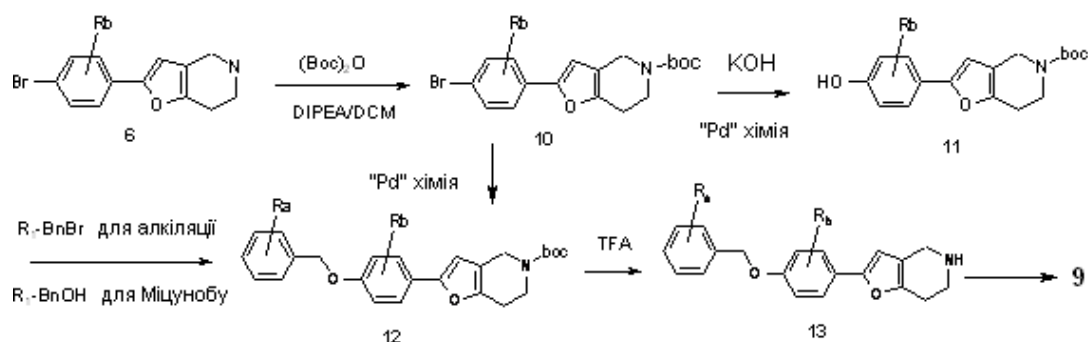
Шлях А (див. Схема 2) починається з алкіляції піперидинових часток у 6 шляхом або стандартної алкіляції, відновлювальної алкіляції або реакції приєднання Майкла, даючи захищені сполуки карбоксильної кислоти 7. Частки бензилового ефіру можуть бути введені двома способами. По-перше, бром у 7 може бути перетворений безпосередньо у похідне бензил ефіру 9 шляхом реакції каталізації палладію. Додатково, бромід 7 може бути перетворений у похідне фенолу 8 шляхом палладій-опосередованої реакції. Сполука 8 може бути перетворена у бажані похідні бензил ефіру 9 через стан трансферу фази з бензил бромідами або через реакцію Міцунобу зі спиртами бензилу. У кінці, зі сполук 9 може бути знятий захист, даючи кінцеві продукти 1.

Схема 2. Шлях до сполук 1.



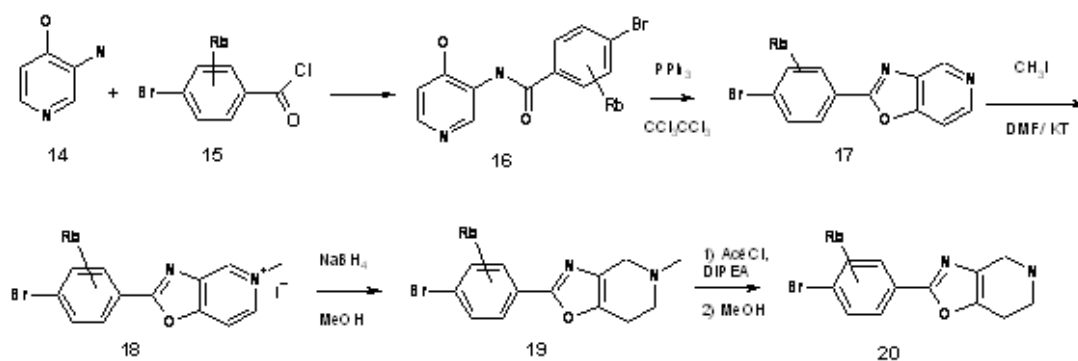
Альтернативно, Шлях В (див. Схема 3) може бути продовжений для синтезу сполуки 1. Піперидин у сполуці 6 захищений БОС групою. Далі, спочатку частки бензил ефіру вводять або через пряму палладій-опосередовану реакцію бром у 10-12 або через перетворення бром у похідне фенолу 11, який може бути перетворений у 12 при алкіляції або стані Міцунобу. У кінці, сполука 12 може бути перетворена у 9 шляхом кислотного видалення БОС групи та подальше введення захищених хвостів карбоксильної кислоти.

Схема 3. Шлях В до сполук 1.



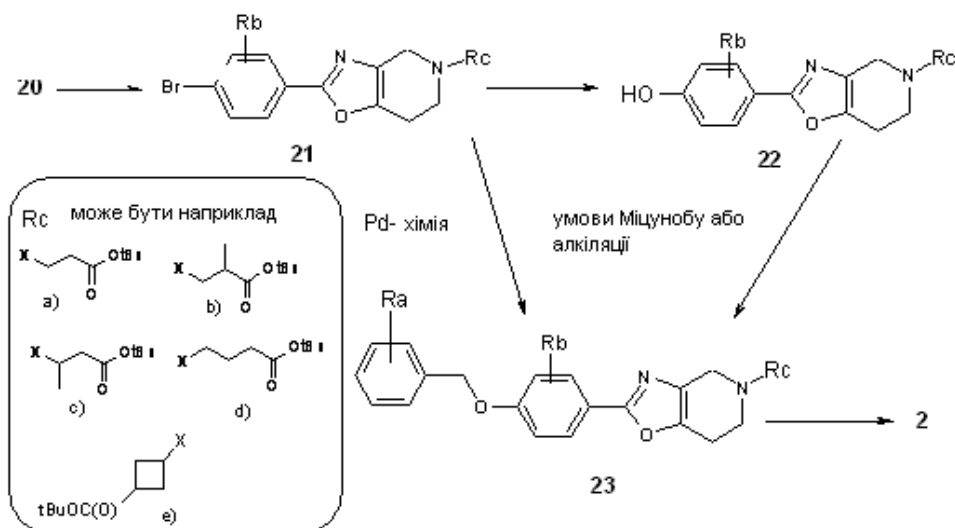
Для синтезу похідних оксазолу 2, розроблені три шляхи. Синтез ключового проміжного 20 визначений у Схемі 4. Ациляція комерційно доступної 14 з відповідним чином заміщеним бензоїл хлоридом (15) дає 16, який далі закривають кільце з 17 використовуючи трифенілфосфін та гексахлоретан. Метиляція піридину у 17 у чвертинну сіль 18 та подальше відновлення 18 з борогідридом натрію даючи на виході сполуку 19. Сполуку 19 деметилують з 1-хлоретил хлороформатом, одержуючи ключове-проміжне 20.

Схема 4. Синтез сполук 20.



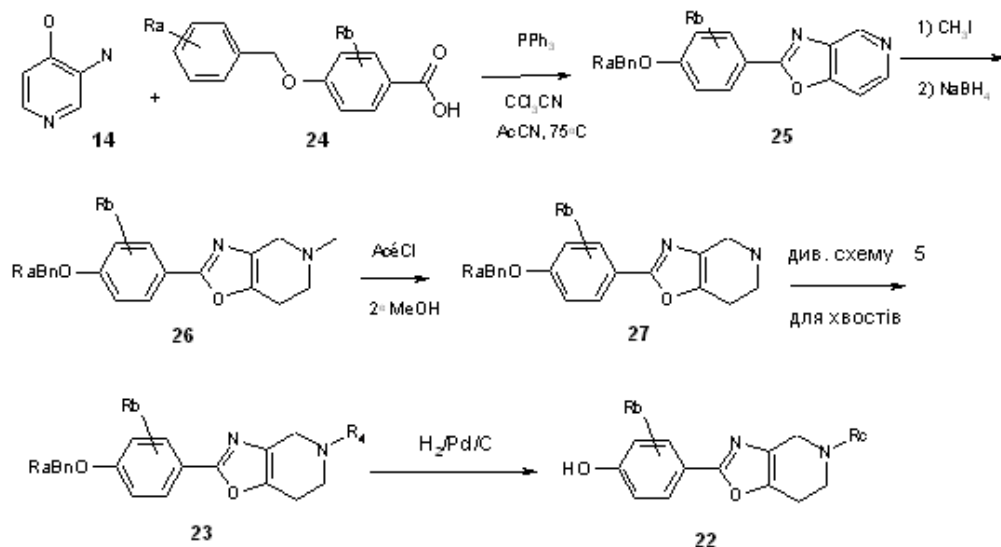
Перший шлях (Шлях С) до сполуки 2 визначений у Схемі 5 та починається від сполуки 20. Шляхом, подібним до описаного, для синтезу сполуки 7 у фуранільних рядах, *t*-бутил захищені хвости карбоксильної кислоти можуть бути введені у 20, даючи 21. Починаючи з 21, похідні бензил ефіру 23 можуть бути одержані або прямим палладій опосередкованим сполученням (21-23) з бензиловими спиртами або шляхом першого перетворення броміду у 21 на фенол 22 та подальшою бензиляцією 22 (у 23) за умови трансферу фази або реакції Міцунобу. У кінці, кислотне зняття захисту карбоксильної кислоти у 23 дає на виході сполуки 2.

Схема 5. Шлях С до сполук 2.



Альтернативно, шлях D може бути продовжений як визначено у Схемі 6. Сполуки 25 можуть бути одержані починаючи з 14 та відповідним чином заміщений похідне 4-бензилокси-бензойної кислоти (24) під впливом трифенілфосфіну та трихлорацетонітрилу. Сполука 25 може бути перетворена у бензилокси-похідні 23 способом, подібним до описаного вище у Схемах 4 та 5 для синтезу сполуки 21. таким чином, метиляція 25 та подальше відновлення з NaBH_4 дає 26, яке деметилюють з ACE-Cl даючи на виході 27. У кінці, хвости вводять у 27 даючи сполуку 23. Звідси, *t*-бутильна група у 23 може бути видалена при кислотних умовах даючи сполуку 2. З іншого боку, бензил у 23 може бути видалений шляхом гідрогенізації, даючи похідні фенолу 22.

Схема 6. Шлях D до сполук 2.



Й у кінці, третій шлях (Шлях Е) до сполуки 2 визначений у Схемі 7. Сполуку 20 захищають *t*-бутилоксикарбонільною групою, даючи 28, яка може бути перетворена у відповідний фенол (29) при стандартних умовах палладію. Алкіляція 29 за умов трансферу фази або реакції Міцунобу дає 30. З іншого боку, сполука 30 може також бути одержана безпосередньо із броміду 28 за умов стану хімії палладію. Кислотне видалення ВОС групи у 30 призводить до утворення сполуки 27, яка може бути алкільована у 23 як визначено у Схемі 5.

Схема 7. Шлях Е для синтезу сполук 2.

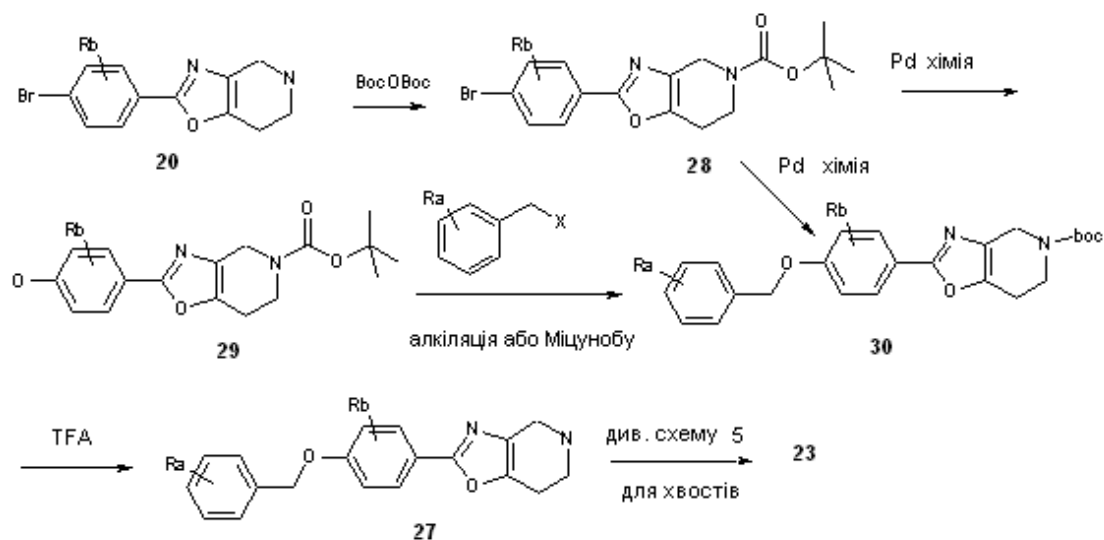
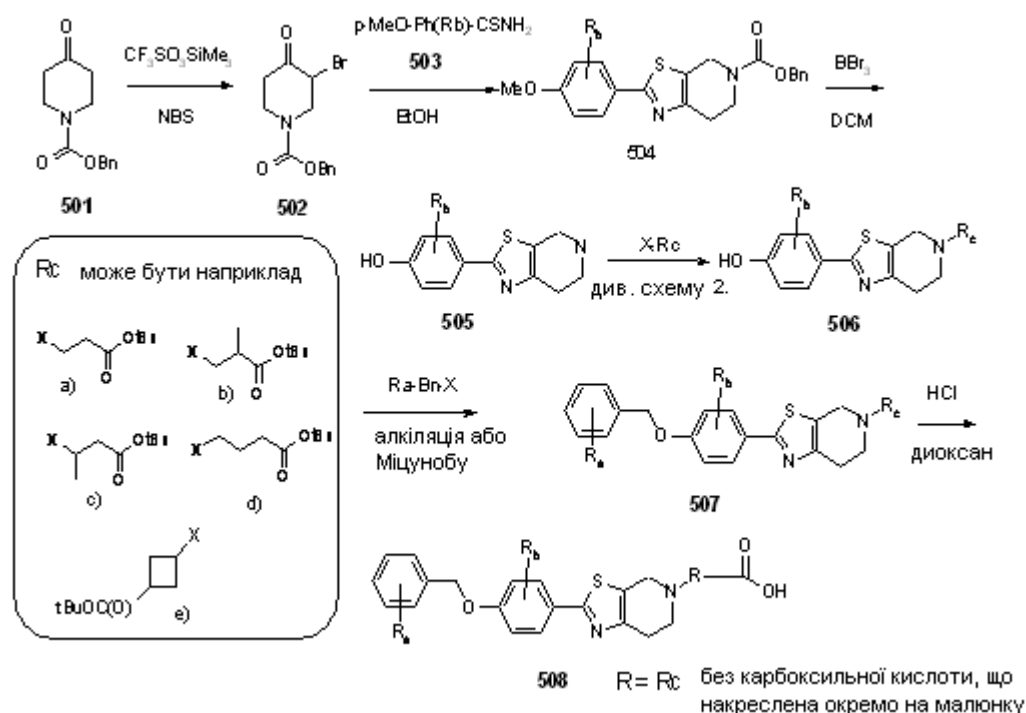


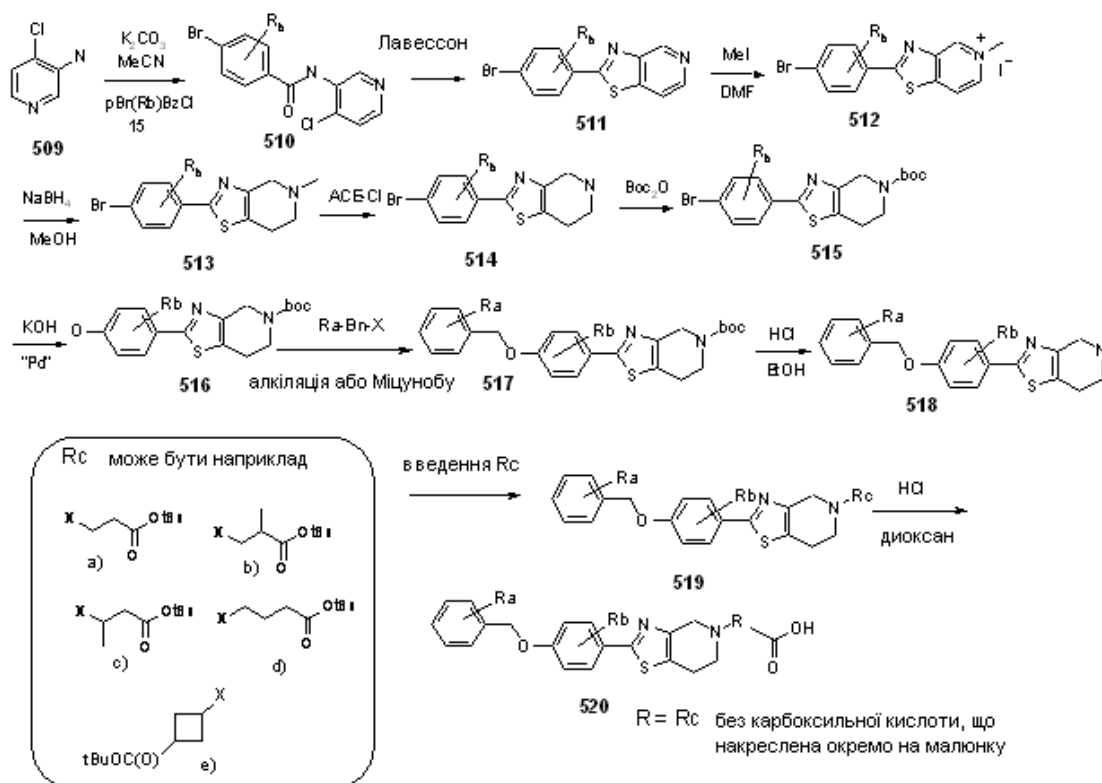
Схема 8



Похідні тіазолу 508 та 520 синтезують як описано у Схемах 8 та 9. Регулювання R-групи у реагентах призводить до введення Ra, Rb та Rc.

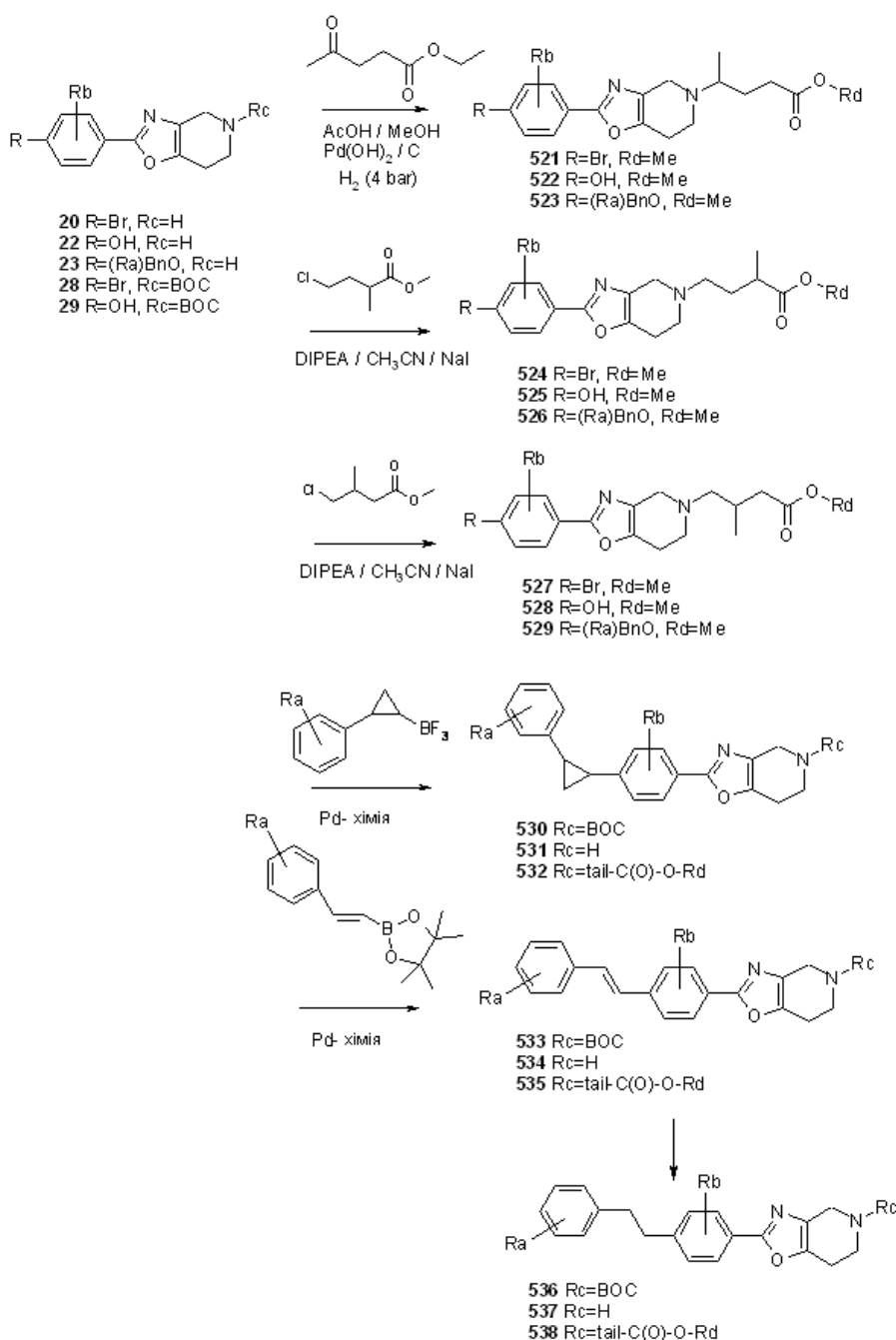
5

Схема 9



Шлях синтезу по відношенню до ряду альтернативних хвостів та лінкерів визначений у Схемі 10.

Схема 10



Для фахівця очевидно, що вибір певного шляху може бути оснований на доступності реагентів. Додатково, шляхи В, D та Е дуже придатні для введення різновидів у R_c-хвостову частину сполук 1 та 2. Шляхи А та С мають введення Ra-Bn часток на останньому етапі синтезу, що робить його більш придатним для дослідження різновидів у цій частині молекули.

§4. СИНТЕЗ ПРОМПКНИХ

Загальна процедура для синтезу сполуки 5. До розчину t-бутил складного ефіру 4-оксо-піперидин-1-карбоксильної кислоти у толуолі (2мл/ммоль) додають каталітичну кількість моногідрату пара-толуолсульфонової кислоти (0.1екв) та пірролідін (4г). Суміш нагрівають до температури рефлюксу за умов Діна-Старка 18 годин. Суміш концентрують при зниженому тиску осад знову розчиняють у толуолі. До цього розчину повільно додають (протягом 25 хвилин) розчин відповідним чином заміщеного 2-бром-1-(4-бром-феніл)-етанону (1.05екв) у толуолі/DCM (2мл/ммоль, 1/2, v/v). Суміш перемішують усю ніч при кімнатній температурі й одержаний білий рідкий розчин виливають у воду. Водний шар екстрагують з DCM (3 години) й поєднані органічні шари висушують (MgSO₄) й далі концентрують при зниженому тиску.

Одержану олію очищують хроматографією на силікагелі, одержуючи сполуку 5 з виходом 50-90 %.

Загальна процедура для синтезу сполуки 6. Сполуку 5 суспендують у концентрованій соляній кислоті (10екв, 12N). Суміш нагрівають (по етапах 10 °C на 30 хвилини) до 80 °C. Суміш починає сильно пінитись, таким чином додаючи достатньо об'єму у посудині для вихідної реакції. Після 45 хвилин, суміш охолоджують до 0 °C та нейтралізують з 50 мас. % розчину NaOH (екзотермічний). Після перемішування усю ніч при кімнатній температурі, одержаний твердий матеріал збирають фільтрацією й промивають з 0.1M NaOH. Світло-коричневий матеріал очищують екстракцією Соксхлета у EtOAc одержуючи 6 як бежеву тверду речовину, яку застосовують на наступному етапі без подальшого очищення.

Загальна процедура для введення захищених хвостів карбоксильної кислоти (7).

а) введення t-бутил складного ефіру пропіонової кислоти. Сполуку 6 суспендують у метанолі (4мл/ммоль) й додають DIPEA (1.05 г). У суміш додають t-бутил акрилат (1.2екв) й суміш нагрівають зі зворотнім холодильником 16 год. Перетворення перевіряють TLC аналіз. Розчинники випарюють й осад знову розчиняють у EtOAc й екстрагують з 5 % розчином NaHCO₃. Органічний шар висушують (MgSO₄), концентрують у вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, даючи чистий 7a.

б) Введення t-бутил складного ефіру 2-метил-пропіонової кислоти. Сполуку 6 суспендують у DMF (6мл/ммоль). До цієї суспензії додають 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (3г) й t-бутил метакрилат (2екв). Суміш нагрівають при 125 °C 16-100 год. Розчин охолоджують й додають 5 % NaHCO₃ (15мл/ммоль) й екстрагують з EtOAc. Органічний шар промивають з водою (4x), сушать на MgSO₄, концентрують у вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, даючи чистий 7b.

с) Введення t-бутил складного ефіру 3-масляної кислоти. Сполуку 6 суспендують у 1,2-дихлоретані (6мл/ммоль). До цієї суспензії додають t-бутилацетоацетат (1екв) й натрій триацетокси борогідрид (1.4екв). Суміш перемішують при кімнатній температурі 16 год. Якщо реакція не завершена, додають іншу порцію t-бутилацетоацетату (1екв) й натрій триацетокси борогідрид (1.4екв). У розчин додають 5 % NaHCO₃ (15мл/ммоль) й суміш екстрагують з DCM. Поєднані органічні шари висушують на Na₂SO₄, концентрують у вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, одержуючи чистий 7c.

д) Введення t-бутил складного ефіру 4-масляної кислоти. Сполуку 6 суспендують у ацетонітрилі (3мл/ммоль). До цієї суспензії додають карбонат калію (2екв), t-бутил 4-бром-бутаноат (1.1екв) й калій йодид (1.1 екв). Суміш перемішують при кімнатній температурі 16год, після цього часу TLC аналіз показує завершену реакцію. Суміш концентрують у вакуумі й осад розчиняють у EtOAc, промивають з 5 % NaHCO₃ (15мл/ммоль). Органічний шар висушують на Na₂SO₄, концентрують у вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, одержуючи на виході 7d.

Загальна процедура введення часток бензил ефіру у 7 до сполуки 9. Розчин сполуки 7, відповідним чином заміщений бензиловий спирт (1.1екв), палладій(II) ацетат (0.02екв), 2-діт-бутилфосфіно-3,4,5,6-третаметил-2",4",6'-триізопропил-1,1'біфеніл (0.02екв), карбонат цезію (1.5екв) у дегазованому толуолі (4мл/ммоль) нагрівають при 75 °C 16 год. Перетворення перевіряють аналізом TLC. Розчин охолоджують до кімнатної температури, розбавляють з DCM, фільтрують й концентрують у вакуумі. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, даючи сполуку 9 з виходом від 30-80 %.

Загальна процедура перетворення похідних бром у похідні фенолу 8. Сполука 7 розчиняють у толуолі (8ммл/ммоль) й у розчин додають гідроксид калію (2екв, 11.7N) й розчин дегазують. У розчин додають 2-діт-бутилфосфіно-2",4",6'-триізопропилбіфеніл (0.06екв) й трис-(дибензиліденацетон)-дипалладій(0) (0.03екв). Суміш перемішують при 60 °C 1.25год. Суміш дають досягти кімнатної температури, розбавляють з EtOAc й промивають з 5 % NaHCO₃ розчин (10мл/ммоль). Органічні шари висушують на MgSO₄, фільтрують й концентрують у вакуумі. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, даючи сполуку 8 з виходом від 25-85 %.

Загальна процедура перетворення фенолу 8 на ефіри бензилу 9.

Спосіб А) Сполуку 8 розчиняють у DCM/вода, 2/1, v/v (4мл/ммоль) й до цього розчину додають натрій гідроксид (2N, 3екв). До цієї суміші додають бромід тетрабутиламонію (0.1екв) й відповідним чином заміщений бензил бромід (1.1екв). Суміш перемішують 16год при кімнатній температурі після цього часу TLC аналіз виявляє завершену реакцію. Суміш розбавляють з DCM (15мл/ммоль), шари розділяють й водний шар екстрагують з DCM. Органічні шари висушують на MgSO₄, фільтрують й концентрують у вакуумі. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, даючи чисту сполуку 9 з виходом від 80-90 %.

Спосіб В) Сполуку 8 розчиняють у N, N'-диметилацетаміді (4мл/ммоль) й до цього розчину додають трифенілфосфін (1.25екв) та діізопропил азодикарбоксилат (1.25екв) й відповідним чином заміщений бензиловий спирт (1.2екв). Суміш перемішують при кімнатній температурі 16год, після цього часу TLC аналіз виявляє завершену реакцію. Суміш розбавляють з диетил ефіром й промивають з водою (3х). Поєднані органічні шари висушують на MgSO_4 , фільтрують й концентрують у вакуумі. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, даючи сполуку 9 з виходом від 70-90 %.

Загальна процедура кислотного зняття захисту сполук 9-1. Сполуку 9 розчиняють у розчині HCl у 1,4-диоксані (4N, 45екв) й суміш перемішують при кімнатній температурі 24 год. Нагрівання при 50 °C застосовують коли необхідно прискорити завершення реакції. Розчинники випарюють й додають діізопропиловий ефір щоб осадити продукт. Білий твердий матеріал фільтрують й сушать у вакуумі даючи сполуку 1 з виходом від 80-100 %.

Загальна процедура для синтезу ВОС захищених похідних 6. До суспензії сполуки 6 у DCM (6мл/ммоль) додають DIPEA (1екв), диметиламіно піридин (DMAP, 0.05екв) та ди-*t*-бутил дикарбонат (1.1екв). Суміш перемішують при кімнатній температурі 16год, після цього часу TLC аналіз виявляє завершену реакцію. Реакційну суміш промивають з 5 % ас. розчином NaHCO_3 й одержані водні шари екстрагують з DCM. Поєднані органічні шари висушують на MgSO_4 , фільтрують й концентрують у вакуумі. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, даючи сполуку 10 з виходом від 70-90 %.

Загальна процедура для синтезу сполуки 11. Сполуку 10 розчиняють у 1,4-диоксан/вода, 1/1, v/v (2мл/ммоль) й у розчин додають гідроксид калію (4екв, 11.7N) й розчин дегазують. У розчин додають 2-ді-*t*-бутилфосфіно-2",4",6'-триізопропилбіфеніл (0.04екв) та трис-(дибензиліденацетон)-дипалладій(0) (0.02екв). Суміш перемішують при 80 °C 16год. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють з EtOAc, підкислюють до pH 6 з 0.1N HCl й екстрагують з EtOAc. Органічні шари висушують на MgSO_4 , фільтрують й концентрують у вакуумі. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, даючи чисту сполуку 11 з виходом від 60-95 %.

Загальна процедура для синтезу похідних бензил ефіру 12.

Спосіб А) Сполуку 11 розчиняють у DCM/вода, 2/1, v/v (4мл/ммоль) й до цього розчину додають натрій гідроксид (2N, 3 екв). До цієї суміші додають тетрабутиламоній бромід (0.1екв) й відповідним чином заміщений бензил бромід (1.1екв). Суміш перемішують 16год при кімнатній температурі після цього часу TLC аналіз виявляє завершену реакцію. Суміш розбавляють з DCM (15мл/ммоль), шари розділяють й водний шар екстрагують з DCM. Органічні шари висушують на MgSO_4 , фільтрують й концентрують у вакуумі. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, даючи сполуку 12 з виходом від 80-90 %.

Спосіб В) Сполуку 11 розчиняють у N, N'-диметилацетаміді (4мл/ммоль) й до цього розчину додають трифенілфосфін (1.25екв), діізопропил азодикарбоксилат (DIAD, 1.25екв) та відповідним чином заміщений бензиловий спирт (1.2екв). Суміш перемішують 16год при кімнатній температурі після цього часу TLC аналіз виявляє завершену реакцію. Суміш розбавляють з диетил ефіром й промивають з водою (3х). Поєднані органічні шари висушують на MgSO_4 , фільтрують й концентрують у вакуумі. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, даючи сполуку 12 з виходом від 70-90 %.

Спосіб С) Сполуку 10 розчиняють у толуолі (8мл/ммоль) й у розчин додають гідроксид калію (2екв, 11.7N) та розчин дегазують. У розчин додають відповідним чином заміщений бензил бромід (1.1екв), 2-ди-*t*-бутилфосфіно-2",4",6'-триізопропилбіфеніл (0.06екв) й трис-(дибензиліденацетон)-дипалладій(0) (0.03екв). Суміш перемішують при 60 °C 1.25год. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють з EtOAc й промивають з 5 % розчином NaHCO_3 (10мл/ммоль). Органічні шари висушують на MgSO_4 , фільтрують й концентрують у вакуумі. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, даючи сполуку 12 з виходом від 30-80 %.

Загальна процедура зняття захисту сполук 12-13.

Сполуку 12 розчиняють у DCM (10мл/ммоль) й додають трифтороцтову кислоту (10екв). Розчин нагрівають зі зворотнім холодильником 16год, після цього часу TLC аналіз виявляє завершену реакцію. Суміш нейтралізують з 5 % розчином NaHCO_3 . Суміш екстрагують з DCM (3х) й поєднані органічні шари промивають з розсоллом, сушать на Na_2SO_4 й концентрують у вакуумі даючи сполуку 13 яку застосовують на наступному етапі без подальшого очищення.

Загальна процедура введення захищені хвости карбоксильної кислоти (9) починаючи зі сполуки 13.

а) введення *t*-бутил складного ефіру пропіонової кислоти. Сполуку 13 суспендують у метанолі (4мл/ммоль) й додають DIPEA (1.05г). У суміш додають 1.2ег *t*-бутил акрилату й суміш

нагрівають зі зворотнім холодильником 16 год. Перетворення перевіряють TLC аналізом. Розчинники випарюють й осад знову розчиняють у EtOAc й екстрагують з 5 % розчином NaHCO_3 . Органічний шар висушують (MgSO_4), концентрують у вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, даючи чистий 9a.

5 б) Введення t-бутил складного ефіру 2-метил-пропіонової кислоти. До розчину сполуки 13 у DMF (6мл/ммоль) у пляшці з пірексу додають 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (3г) й t-бутил-метакрилат (2екв). Суміш нагрівають при 125 °C 100год. Розчин охолоджують й додають 5 % NaHCO_3 (15мл/ммоль) та екстрагують з диетил ефір/EtOAc, 1/1, v/v. Органічний шар промивають з водою (4х), сушать на MgSO_4 , концентрують у вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, даючи чистий 9b.

10 с) Введення t-бутил складного ефіру 3-масляної кислоти. Сполуку 13 суспендують у 1,2-дихлоретані (6мл/ммоль). До цієї суспензії додають t-бутилацетоацетат (1екв) й натрій триацетокси борогідрид (1.4екв). Суміш перемішують при кімнатній температурі 16год. Якщо реакція не завершена, додають іншу порцію t-бутилацетоацетату (1екв) й натрій триацетокси борогідрид (1.4екв). Після завершення реакції, розчин розбавляють з 5 % NaHCO_3 (15мл/ммоль) й суміш екстрагують з DCM. Поєднані органічні шари висушують на Na_2SO_4 , концентрують у вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, одержуючи чисту сполуку 9c.

20 d) Введення t-бутил складного ефіру 4-масляної кислоти. Сполуку 13 суспендують у ацетонітрилі (3мл/ммоль). До цієї суспензії додають карбонат калію (2екв), t-бутил 4-бром-бутаноат (1.1екв) й калій йодид (1.1екв). Суміш нагрівають при кімнатній температурі 16год, після цього часу TLC аналіз виявляє завершену реакцію. Суміш концентрують у вакуумі й осад розчиняють у EtOAc, промивають з 5 % NaHCO_3 (15мл/ммоль). Органічний шар висушують на Na_2SO_4 , концентрують у вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, одержуючи на виході сполуку 9d.

25 Загальна процедура для синтезу 2-(4-бром-феніл)-оксазоло[4,5-с]піридину 17. До охолодженої (0 °C) суспензії комерційно доступного 4-гідрокси-3-аміно-піридину у DCM (14, 6мл/ммоль) додають триетил амін (1.25екв) й розчин відповідним чином заміщеного бензоїл хлориду 15 (1екв, 0.3M у DCM). Реакційній суміші дають досягти кімнатної температури й суміш перемішують 16-64год, після цього часу TLC аналіз виявляє завершену реакцію. Суміш фільтрують, промивають з DCM й ефіром, одержуючи 16 як твердий матеріал (50-80 % вихід), який застосовують на наступному етапі без подальшого очищення. Гексахлоретан (2.5екв) розчиняють у DCM й трифеніл фосфіні (3екв) й додають триетил амін (8екв). Суміш перемішують 10 хвилин при кімнатній температурі й додають повільно сполуку 16 у 5 еквівалентних порціях. Суміш перемішують при кімнатній температурі 64 год., після цього часу TLC аналіз (DCM/MeOH, 97/3, v/v) виявляє завершену реакцію. Розчин концентрують й осад суспендують у DCM. Суміш фільтрують й осад промивають з DCM й диетил ефіром, даючи 17 на виході 30-80 %.

40 Загальна процедура для синтезу сполуки 19. До розчину сполуки 17 у DMF додають йодметан (4г) й суміш перемішують 16год. Суміш концентрують у вакуумі й осад перемішують у EtOAc, даючи 18 як білу тверду речовину. Сполуку 18 розчиняють у метанолі (10мл/ммоль) й розчин охолоджують до 0 °C. Додають натрій борогідрид (2г) й суміш перемішують при 0 °C 2 год., після цього часу їй дають досягти кімнатної температури й перемішування продовжують 16 год. Додають воду (1мл/ммоль) й суміш перемішують 5 хвилин. Суміш спів-випарюють з ацетонітрилом й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, одержуючи на виході сполуку 19 у 50-90 %.

50 Загальна процедура для синтезу сполуки 20. До охолодженого (0 °C) розчину сполуки 19 у 1,2-дихлоретані (10мл/ммоль) додають DIPEA (2екв). При 0 °C додають 1-хлоретил хлороформат (3екв) й суміш перемішують 10 хвилин при 0 °C після цього часу температуру підвищують до температури рефлюксу. Після 2год, суміш концентрують у вакуумі й осад розчиняють у метанолі (10мл/ммоль). Розчин перемішують 48год при кімнатній температурі. Видалення розчинника призводить до виділення сполуки 20 на виході 70-90 %.

Загальна процедура для синтезу сполуки 21.

а) введення пропіонова кислота t-бутил складний ефір.

55 Сполука 20 суспендують у метанол (10мл/ммоль) й DIPEA додають (2.05 г). У суміш додають 1.2eq t-бутил акрилат й суміш нагрівають зі зворотнім холодильником від 16 до 120год. Перетворення перевіряють TLC аналізом й коли необхідно додатковий реагенти додають прискорити завершення реакції. Розчинники випарюють й осад знову розчиняють у EtOAc й екстрагують з 5 % розчином NaHCO_3 . Органічний шар висушують (MgSO_4), концентрують у

вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, даючи 21а з виходом від 50-90 %

б) Введення 2-метил-пропіонова кислота t-бутил складний ефір.

До розчину сполуки 20 у DMF (6мл/ммоль) додають 1,8-дизабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 3г) й t-бутилметакрилат (5екв). Суміш нагрівають при 125 °C 100год. Розчин охолоджують й 5 % NaHCO₃ додають (15мл/ммоль) й екстрагують з диетил ефір/EtOAc, 1/1, v/v. Органічний шар промивають з водою (4х), сушать на MgSO₄, концентрують у вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, даючи чистий 21b.

с) Введення 3-масляна кислота t-бутил складний ефір.

Сполука 20 суспендують у 1,2-дихлоретан (8мл/ммоль). До цієї суспензії додають t-бутилацетоацетат (1.4екв), оцтова кислота (1г) й натрій триацетокси борогідрид (1.8екв). Суміш перемішують при кімнатній температурі 16год. Якщо реакція не завершена, інша порція of t-бутилацетоацетат (1екв) й натрій триацетокси борогідрид (1.4екв) додають. Після завершену реакцію, розчин розбавляють з 5 % NaHCO₃ (15мл/ммоль) й суміш екстрагують з DCM. Поєднані органічні шари висушують на Na₂SO₄, концентрують у вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, одержуючи чисту сполуку 21с.

d) Введення t-бутил складного ефіру 4-масляної кислоти.

Сполука 20 суспендують у DMF (5мл/ммоль). До цієї суспензії додають карбонат калію (3екв) й t-бутил 4-бромбутаноат (3екв). Суміш нагрівають при 80 °C 16год, після цього часу TLC аналіз виявляє завершену реакцію. Суміш концентрують у вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, одержуючи на виході 21d.

Загальна процедура для синтезу сполуки 22. Сполуку 21 розчиняють у ацетонітрилі (25мл/ммоль) й у розчин додають порошкоподібний гідроксид калію (2екв) й розчин дегазують. У розчин додають 2-діт-бутилфосфіно-3,4,5,6-тетраметил-2",4",6'-триізопропил-1,1-біфеніл (0.06екв) й трис-(добензиліденацетон)-дипалладій(0) (0.03екв). Суміш перемішують при 60 °C 4год. Суміш охолоджують до кімнатної температури й концентрують у вакуумі. Осад розчиняють у DCM й промивають з 0.1M HCl й водою. Водні шари екстрагують з DCM й поєднані органічні шари висушують на MgSO₄. Сполуку 22 одержують після колонкової хроматографії на силікагелі з виходом від 30-70 %.

Загальна процедура введення бензил ефірової частки у 21 до сполуки 23. Розчин сполуки 21, відповідним чином заміщений бензиловий спирт (2екв), палладій(II) ацетат (0.02екв), 2-діт-бутилфосфіно-3,4,5,6-тетраметил-2",4",6'-триізопропил-1,1'біфеніл (0.02екв), карбонат цезію (1.5екв) у дегазованому толуолі (3мл/ммоль) нагрівають при 75 °C 16 год. Перетворення перевіряють TLC аналізом. Розчин охолоджують до кімнатної температури, розбавляють з DCM, фільтрують й концентрують у вакуумі. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, даючи чисту сполуку 23 з виходом від 30-80 %.

Загальна процедура перетворення фенолу 22 у бензилові ефіри 23.

Спосіб А) Сполуку 22 розчиняють у DCM/вода, 2/1, v/v (4мл/ммоль) й до цього розчину додають натрій гідроксид (2N, 3 екв). До цієї суміші додають тетрабутиламоній бромід (0.1екв) й відповідним чином заміщений бензил бромід (1.1екв). Суміш перемішують 16год при кімнатній температурі, після цього часу TLC аналіз виявляє завершену реакцію. Суміш розбавляють з DCM (15мл/ммоль), шари розділяють й водний шар екстрагують з DCM. Органічні шари висушують на MgSO₄, фільтрують й концентрують у вакуумі. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, даючи чисту сполуку 23 з виходом від 80-90 %.

Спосіб В) Сполуку 22 розчиняють у сухому DCM (15мл/ммоль) й до цього розчину додають трифенілфосфін (1.8екв) й відповідним чином заміщений бензиловий спирт (1.8екв). До цієї суміші додають диізопропил азодикарбоксилат (1.8екв) й суміш перемішують 16год при кімнатній температурі, після цього часу TLC аналіз виявляє завершену реакцію. Суміш концентрують у вакуумі. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, даючи чисту сполуку 23 з виходом від 70-90 %.

Спосіб С) Смола PS-TBD (3.7 eq.) інкубують з розчином 22 (1.1г) у 1 мл ацетонітрилу 1.5 год. при 50 °C. Після цього, додають відповідним чином заміщений бензил бромід (1.10 eq.) у ацетонітрилі. Далі, реакційну суміш струшують й нагрівають при 75 °C 16год. Далі, розчинник видаляють фільтрацією й смолау промивають з 3 × 2.5 мл ACN. Поєднані органічні речовини концентрують у вакуумі, з подальшою випарювальною колонковою хроматографією на кремнеземі даючи сполуку 23 з виходом від 60-95 %.

Загальна процедура зняття захисту 23 до сполуки 2. Сполуку 23 розчиняють у розчині HCl у 1,4-диоксані (4N, 100екв) й суміш перемішують 16 год. при кімнатній температурі. Нагрівання при 50 °C застосовують коли необхідно прискорити завершення реакції. Розчинники випарюють

й додають диізопропил ефір, щоб осадити продукт. Білий твердий матеріал фільтрують й сушать у вакуумі, даючи сполуку 2 з виходом від 70-100 %.

Загальна процедура для синтезу сполуки 25. До охолоджені (0 °C) суспензії комерційно доступного 4-гідрокси-3-аміно-піридину (14) у ацетонітрилі (15мл/ммоль) додають відповідним чином заміщену 4-бензилокси-бензойну кислоту (24, 1екв), трифенілфосфін (Зекв) й трихлорацетонітрил (Зекв). Реакційній суміші дають досягти кімнатної температури й суміш перемішують 16-64год при 80 °C. Суміш концентрують у вакуумі й осад розчиняють у DCM й промивають з 2N NaOH (3x). Поєднані водні шари екстрагують з DCM й органічні шари сушать (Na₂SO₄), даючи сирий 25 у вигляді олії, який застосовують на наступному етапі без подальшого очищення.

Загальна процедура для синтезу сполуки 26. До розчину сполуки 25 у DMF (5мл/ммоль) додають йодметан (4г) й суміш перемішують 16год. Суміш концентрують у вакуумі й осад перемішують у EtOAc, даючи чвертинну сіль 25 як білийу тверду речовину. Сирий матеріал розчиняють у метанолі (10мл/ммоль) й розчин охолоджують до 0 °C. Додають натрій борогідрид (2.5г) й суміш перемішують при 0 °C 2 год., після цього часу їй дають досягти кімнатної температури й перемішування продовжують 16-64 год. Додають воду (1мл/ммоль) й суміш перемішують 5 хвилини. Суміш концентрують у вакуумі, осади суспендують у 2 N NaOH (5мл/ммоль) й екстрагують з DCM (3x). Поєднані органічні шари висушують (Na₂SO₄) й концентрують, даючи сирий 26 як жовтий твердий продукт, який застосовують на наступному етапі без подальшого очищення.

Загальна процедура для сполуки 27. До охолодженого (0 °C) розчину сполуки 26 у 1,2-дихлоретані (10мл/ммоль) додають DIPEA (2екв) й додають 1-хлоретил хлороформат (Зекв). Суміш перемішують 10 хвилини при 0 °C, після цього часу температуру підвищують до температури рефлюксу. Після 4год, суміші дають досягти кімнатної температури й перемішування продовжують 16год. Суміш концентрують у вакуумі й осад розчиняють у метанолі (10мл/ммоль). Розчин перемішують 16-48год при кімнатній температурі. Видалення розчинника призводить до виділення сирого 27 у загальному виході 20-40 % базуючись на 25.

Загальна процедура введення захищені хвості карбоксильної кислоти (до 23) починаючи зі сполуки 27.

а) введення t-бутил складного ефіру пропіонової кислоти.

Сполуку 27 суспендують у метанолі (4мл/ммоль) й додають DIPEA (1.05 г). У суміш додають 1.2ег t-бутил акрилату й суміш нагрівають зі зворотнім холодильником 16 год. Перетворення перевіряють TLC аналізом. Розчинники випарюють й осад знову розчиняють у EtOAc й екстрагують з 5 % розчином NaHCO₃. Органічний шар висушують (MgSO₄), концентрують у вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, даючи чистий 23а.

б) Введення t-бутил складного ефіру 2-метил-пропіонової кислоти.

До розчину сполуки 27 у DMF (6мл/ммоль) додають 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (3г) й t-бутилметакрилат (4екв). Суміш нагрівають при 125 °C 100год. Розчин охолоджують й додають 5 % NaHCO₃ (15мл/ммоль) й екстрагують з диетил ефір/EtOAc, 1/1, v/v. Органічний шар промивають з водою (4x), сушать на MgSO₄, концентрують у вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, даючи чистий 23b.

с) Введення t-бутил складного ефіру 3-масляної кислоти.

Сполуку 27 суспендують у 1,2-дихлоретані (6мл/ммоль). До цієї суспензії додають t-бутилацетоацетат (1екв) й натрій триацетокси борогідрид (1.4екв). Суміш перемішують при кімнатній температурі 16год. Якщо реакція не завершена, додають іншу порцію t-бутилацетоацетату (1екв) й натрій триацетокси борогідриду (1.4екв). Після завершення реакції, розчин розбавляють з 5 % NaHCO₃ (15мл/ммоль) й суміш екстрагують з DCM. Поєднані органічні шари висушують на Na₂SO₄, концентрують у вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, одержуючи чисту сполуку 23с.

д)) Введення t-бутил складного ефіру 4-масляної кислоти.

Сполуку 27 суспендують у ацетонітрилі (3мл/ммоль). До цієї суспензії додають карбонат калію (2екв), t-бутил 4-бромбутаноат (1.1екв) й калій йодид (1.1 екв). Суміш нагрівають при кімнатній температурі 16год, після цього часу TLC аналіз виявляє завершену реакцію. Суміш концентрують у вакуумі й осад розчиняють у EtOAc, промивають з 5 % NaHCO₃ (15мл/ммоль). Органічний шар висушують на Na₂SO₄, концентрують у вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, одержуючи на виході 23d.

е)) Введення 3-циклобутанкарбоксильної кислоти.

Сполуку 27 суспендують у 1,2-дихлоретані (20мл/ммоль). До цієї суспензії додають 3-оксоциклобутанкарбоксильну кислоту (1.3екв) й натрій триацетокси борогідрид (1.6екв). Суміш перемішують при кімнатній температурі 16год. Якщо реакція не завершена, додають іншу

порцію 3-оксоциклобутанкарбоксильної кислоти (1.3екв) й натрій триацетокси борогідриду (1.6екв). Після завершення реакції, розчин розбавляють з 5 % NaHCO_3 (15мл/ммоль) й суміш екстрагують з DCM. Поєднані органічні шари висушують на Na_2SO_4 , концентрують у вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, одержуючи чисту сполуку 2e.

5 Загальна процедура гідрогенізації 23 до сполуки 22. До розчину сполуки 23 у етанолі (10мл/ммоль) додають гідроксид палладію на вуглеці (20 %, 0.22г). Гідрогенізація починають при атмосферному тиску водню. Перемішування продовжують 16год при кімнатній температурі. Суміш фільтрують крізь "Хайфло" й осад промивають з етанолом. Фільтрат концентрують у вакуумі даючи сполуку 22.

10 Загальна процедура для синтезу сполуки 28. До суспензії сполуки 20 у DCM (6мл/ммоль) додають DIPEA (1екв), диметиламіно піридин (DMAP, 0.05екв) й ди-*t*-бутил дикарбонат (1.1екв). Суміш перемішують при кімнатній температурі 16год, після цього часу TLC аналіз виявляє завершену реакцію. Суміш концентрують у вакуумі. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, даючи чисту сполуку 28 з виходом від 70-90 %.

15 Загальна процедура для синтезу сполуки 29. Сполуку 28 розчиняють у 1,4-диоксан/вода, 1/1, v/v (10мл/ммоль) й у розчин додають гідроксид калію (4екв, 11.7N) й розчин дегазують. У розчин додають 2-ди-*t*-бутилфосфіно-2",4",6'-триізопропилбіфеніл (0.04екв) й трис-(дибензиліденацетон)-дипалладій(0) (0.02екв). Суміш перемішують при 80 °C 16год. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють з EtOAc, підкислюють до pH 6 з 0.1N HCl й екстрагують з EtOAc. Органічні шари висушують на MgSO_4 , фільтрують й концентрують у вакуумі. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, даючи чисту сполуку 29 з виходом від 60-95 %.

Загальна процедура для синтезу похідних бензил ефіру 30.

25 Спосіб А) Сполуку 29 розчиняють у DCM/вода, 2/1, v/v (4мл/ммоль) й до цього розчину додають натрій гідроксид (2N, 3 екв). До цієї суміші додають тетрабутиламоній бромід (0.1екв) й відповідним чином заміщений бензил бромід (1.1екв). Суміш перемішують 16год при кімнатній температурі, після цього часу TLC аналіз виявляє завершену реакцію. Суміш розбавляють з DCM (15мл/ммоль), шари розділяють й водний шар екстрагують з DCM. Органічні шари висушують на MgSO_4 , фільтрують й концентрують у вакуумі. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, даючи чисту сполуку 30 з виходом від 80-90 %.

30 Спосіб В) Сполука 29 розчиняють у N, N'-диметилацетаміді (4мл/ммоль) й до цього розчину додають трифенілфосфін (1.25екв), диізопропил азодикарбоксилат (1.25екв) й відповідним чином заміщений бензиловий спирт (1.2екв). Суміш перемішують 16год при кімнатній температурі, після цього часу TLC аналіз виявляє завершену реакцію. Суміш розбавляють з диетил ефіром й промивають з водою (3х). Поєднані органічні шари висушують на MgSO_4 , фільтрують й концентрують у вакуумі. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, даючи чисту сполуку 30 з виходом від 70-90 %.

35 Спосіб С) Сполуку 28 розчиняють у толуолі (8мл/ммоль) й у розчин додають гідроксид калію (2екв, 11.7N) й розчин дегазують. У розчин додають відповідним чином заміщений бензил бромід (1.1екв), 2-ди-*t*-бутилфосфіно-2",4",6'-триізопропилбіфеніл (0.06екв) й трис-(дибензиліденацетон)-дипалладій(0) (0.03екв). Суміш перемішують при 60 °C 1.25год. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють з EtOAc й промивають з 5 % розчином NaHCO_3 (10мл/ммоль). Органічні шари висушують на MgSO_4 , фільтрують й концентрують у вакуумі. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, даючи чисту сполуку 30 з виходом від 30-80 %.

45 Загальна процедура зняття захисту сполуки 30 до 27.

Сполука 30 розчиняють у DCM (10мл/ммоль) й додають трифтороцтову кислоту (6екв). Розчин нагрівають зі зворотнім холодильником 16год, після цього часу TLC аналіз виявляє завершену реакцію. Суміш нейтралізують 5 % розчином NaHCO_3 . Суміш екстрагують з DCM (3х) й поєднані органічні шари промивають з розсоллом, сушать на Na_2SO_4 й концентрують у вакуумі, даючи сполуку 27, яку застосовують на наступному етапі без подальшого очищення.

§5. СИНТЕЗ ОКРЕМИХ СПОЛУК

(Див. Таблицю 1)

55 Усі похідні фуранілу із Таблиці 1 може бути одержані як описано далі, або шляхом А або В, з відповідними реагентами. Наступні сполуки є типовими прикладами.

Усі похідні оксазолу із Таблиці 1 можуть бути одержані як описано далі, або шляхом С, D або Е, обираючи відповідні реагенти. Наступні сполуки є типовими прикладами.

60 *t*-бутил складний ефір 3-[2-(4-Бром-феніл)-2-оксо-етил]-4-оксо-піперидин-1-карбоксильної кислоти (5, Rb=H). До розчину *t*-бутил складного ефіру 4-оксо-піперидин-1-карбоксильної кислоти (4, 104.1г, 522 ммоль) у толуолі (800мл) додають каталітичну кількість моно гідрату

пара-толуолсульфонової кислоти (0.5г, 2.6 ммоль) й пірролідину (172.8 мл, 2090ммоль). Суміш нагрівають до температури рефлюксу за умов Діна-Старка 18 годин. Суміш концентрують при зниженому тиску й осад знову розчиняють у толуолі (600мл). До цього розчину додають повільно (протягом 25 хвилин) розчин 2-бром-1-(4-бром-феніл)-етанону (3, Rb=H, 145.2г, 522 ммоль) у толуолі/ DCM (900мл, 1/2, v/v). Суміш перемішують усю ніч при кімнатній температурі й одержаний білий рідкий розчин виливають у воду (1.5л). Водний шар екстрагують з DCM (3 × 300мл) й поєднані органічні шари висушують (MgSO₄) й далі концентрують при зниженому тиску. Одержану олію очищують хроматографією на силікагелі (диетил ефір/нафтовий ефір, 2/3, v/v до 100 % диетил ефір) одержуючи сполуку 5 (Rb=H, 166.6г, 87 %) у якості твердої жовтої речовини. TLC аналіз, R_f 0.3 у диетил ефір/нафтовий ефір, 1/1, v/v.

2-[4-Бром-феніл]-4,5,6,7-тетрагідро-фуоро[3,2-с]піридин (6, Rb=H). Сполуку 5 (Rb=H, 166г, 456 ммоль) суспендують у концентрованій соляній кислоті (500мл, 12N, 6ммоль). Суміш нагрівають при 10 °C 30 хвилин до 80 °C. Суміш починає пінитись сильно, утворюючи достатньо об'єму у посудині вихідної реакції. Після 45 хвилин, суміш охолоджують до 0 °C й нейтралізують з 50 мас. % розчином NaOH (екзотермічний). Після перемішування усю ніч при кімнатній температурі, одержаний твердий матеріал збирають фільтрацією й промивають з 250 мл 0.1M NaOH. Світло- коричневий матеріал очищують екстракцією Соксхлета у EtOAc, одержуючи 6 (Rb=H, 51г, 38 %) у якості твердої бежевої речовини, який застосовують на наступному етапі без подальшого очищення. LC-MS (Спосіб А): R_t 1.19, [M+H]⁺ 278.

t-бутил складний ефір 3-[2-(4-Бром-феніл)-6,7-дигідро-4H-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл]-пропіонової кислоти (7a, Rb=H). Сполуку 6 (Rb=H, 1.46г, 5ммоль) суспендують у метанолі (30мл) й додають DIPEA (0.91мл, 1.05 г). У суміш додають t-бутил акрилат (0.88мл, 1.2екв) й суміш нагрівають зі зворотнім холодильником 16 год. Перетворення перевіряють аналізом TLC (диетил ефір/нафтовий ефір, 1/1, v/v). Розчинники випарюють й осад знову розчиняють у EtOAc й екстрагують з 5 % розчином NaHCO₃. Органічний шар висушують (MgSO₄), концентрують у вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (диетил ефір/нафтовий ефір, 2/3 to 1/1, v/v) даючи чистий 7a (Rb=H, 1.75г, 86 %) у якості твердої білої речовини. LC-MS (Спосіб А): R_t 1.38, [M+H]⁺ 407.

t-бутил складний ефір 3-[2-(4-Гідрокси-феніл)-6,7-дигідро-4H-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл]-пропіонової кислоти (8a, Rb=H). Сполуку 7a (Rb=H, 3.85г, 9.5ммоль) розчиняють у толуолі (80мл) й у розчин додають гідроксид калію (2екв, 11.7N) й розчин дегазують. У розчин додають 2-ди-т-бутилфосфіно-2",4",6'-триізопропилбифеніл (0.24г, 0.57ммоль, 0.06екв) й трис-(дибензиліденацетон)-дипалладій(0) (0.26г, 0.28ммоль, 0.03екв). Суміш перемішують при 60 °C 1.25год. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють з EtOAc й промивають з 5 % NaHCO₃ розчином (10мл/ммоль). Органічні шари висушують на MgSO₄, фільтрують й концентрують у вакуумі. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (диетил ефір/ нафтовий ефір, 1/1, v/v, R_f 0.1) даючи чисту сполуку 8a (Rb=H, 1.86г, 57 %) у якості твердої жовтої речовини. LC-MS (Спосіб А): R_t 1.14, [M+H]⁺ 344.

t-бутил складний ефір 3-{2-[4-(2-Фтор-бензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-4H-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл]-пропіонової кислоти (9a, Ra=2F, Rb=H). Сполуку 8a (Rb=H, 1.24г, 3.61ммоль) розчиняють у N, N-диметилацетаміді (10мл) й до цього розчину додають трифенілфосфін (1.33г, 5.06ммоль, 1.4екв), диізопропил азодикарбоксилат (1мл, 5.05ммоль, 1.4екв) й 2-фторбензиловий спирт (0.46мл, 4.33ммоль, 1.2екв). Суміш перемішують 16год при кімнатній температурі, після цього часу TLC аналіз (диетил ефір, R_f 0.3) виявляє завершену реакцію. Суміш розбавляють з диетил ефіром й промивають з водою (3x). Поєднані органічні шари висушують на MgSO₄, фільтрують й концентрують у вакуумі. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (диетил ефір/нафтовий ефір, 1/1, v/v to 2/1, v/v) даючи чисту сполуку 9a (Ra=2F, Rb=H, 1.38г, 84 %) у вигляді олії. LC-MS (Спосіб А): R_t 1.46, [M+H]⁺ 452.

3-[2-[4-(2-Фтор-бензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-4H-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл]-пропіонової кислоти (33). Сполуку 9a (Ra=2F, Rb=H, 1.38г, 3.1ммоль) розчиняють у розчині HCl у 1,4-диоксані (4N, 30мл) й суміш перемішують 2 год. при 35 °C. Розчинники випарюють й додають диізопропил ефір (30мл) щоб осадити продукт, як сіль соляної кислоти. Білий твердий матеріал фільтрують й сушать у вакуумі даючи сполуку 33 (0.75г, 54 %) у якості твердої білої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ч. на млн. 2.93 (t, J=7.6 Гц, 2 H), 3.07 (bs, 2 H), 3.28-3.55 (bs, 2 H), 3.44 (t, J=7.6 Гц, 2 H), 3.60 – 3.90 (bs, 2 H), 4.06 – 4.56 (bs, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 7.10 (d, J=8.8 Гц, 2 H), 7.21 – 7.31 (m, 2 H), 7.39-7.48 (m, 1 H), 7.57 (t, J=7.5 Гц, 1 H), 7.63 (d, J=8.8 Гц, 2 H), 10.7-11.5 (bs, 1 H), 12.3 – 13.2 (bs, 1 H); LC-MS (Спосіб А): R_t 1.39, [M+H]⁺ 396.

t-бутил складний ефір 2-(4-Бром-феніл)-6,7-дигідро-4H-фуоро[3,2-с]піридин-5-карбоксильної кислоти 10 (Rb=H). До суспензії сполуки 6 (Rb=H, 5г, 17ммоль) у DCM (100мл) додають DIPEA (2.92мл, 1екв), DMAP (0.1г, 0.05екв) й ди-т-бутил дикарбонат (4.1г, 18.8ммоль, 1.1екв). Суміш

перемішують при кімнатній температурі 16 год, після цього часу TLC аналіз (DCM, R_f 0.40) виявляє завершену реакцію. Реакційну суміш промивають з 5 % розчином NaHCO₃, розчин й одержані водні шари екстрагують з DCM. Поєднані органічні шари, висушують на MgSO₄, фільтрують й концентрують у вакуумі. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: 100 % DCM) даючи сполуку 10 (R_b=H, 5.99г, 92 %) у вигляді олії.

t-бутил складний ефір 2-[4-(Гідрокси-феніл)-6,7-дигідро-4H-фуро[3,2-c]піридин-5-карбоксильної кислоти 11a (R_b=H). Сполука 10 (R_b=H, 11.77г, 31ммоль) розчиняють у 1,4-диоксан/вода, 1/1, v/v (200мл) й у розчин додають гідроксид калію (6,98г, 124.5ммоль, 4екв) й розчин дегазують. У розчин додають 2-ди-t-бутилфосфіно-2",4",6'-триізопропилбіфеніл (0.53г, 1.24ммоль, 0.04екв) й трис-(добензиліденацетон)-дипалладій(0) (0.57г, 0.62ммоль, 0.02екв). Суміш перемішують при 80 °C 16 год. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють з EtOAc, підкислюють до pH 6 з 0.1N HCl й екстрагують з EtOAc. Органічні шари висушують на MgSO₄, фільтрують й концентрують у вакуумі. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: DCM/MeOH, 1/0 to 99.5/0.5) даючи сполуку 11 (R_b=H, 9г, 90 %) у якості твердої білої речовини.

t-бутил складний ефір 2-[4-(4-Хлор-бензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-4H-фуро[3,2-c]піридин-5-карбоксильної кислоти (12, R_a=4Cl, R_b=H). Сполуку 11a (R_b=H, 2.0г, 6.34ммоль) розчиняють у DCM/вода, 2/1, v/v (30мл) й до цього розчину додають натрій гідроксид (2N, 10мл). До цієї суміші додають тетрабутиламоній бромід (0.2г, 0.63ммоль, 0.1екв) й 4-хлорбензил бромід (1.43г, 6.98ммоль, 1.1г). Суміш перемішують 16 год при кімнатній температурі, після цього часу TLC аналіз (100 % DCM, R_f 0.55) виявляє завершену реакцію. Суміш розбавляють з DCM (15мл/ммоль), шари розділяють й водний шар екстрагують з DCM. Органічні шари висушують на MgSO₄, фільтрують й концентрують у вакуумі. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (DCM/нафтовий ефір, 3/1 to 1/0, v/v) даючи сполуку 12 (R_a=4Cl, R_b=H, 2.3г, 82 %) у вигляді жовтої олії. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн. 1.4 (s, 9 H); 2.75 (bs, 2 H); 3.75 (bs, 2 H); 4.35 (bs, 2 H); 5.05 (s, 2 H); 6.4 (s, 1H), 6.94 (d, 1 H); 7.30 – 7.55 (m, 7 H).

2-[4-(4-Хлор-бензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-4H-фуро[3,2-c]піридин (13, R_a=4Cl, R_b=H). Сполуку 12 (R_a=4Cl, R_b=H, 2.3г, 5.2ммоль) розчиняють у DCM (50мл) й додають трифтороцтову кислоту (4мл, 10екв). Розчин нагрівають зі зворотнім холодильником 16 год, після цього часу TLC аналіз (100 % DCM, R_f 0.05) виявляє завершену реакцію. Суміш нейтралізують 5 % розчином NaHCO₃. Суміш екстрагують з DCM (3x) й поєднані органічні шари промивають з розсоллом, сушать на Na₂SO₄ й концентрують у вакуумі, даючи сирий 13 (R_a=4Cl, R_b=H, 1.79г) який застосовують на наступному етапі без подальшого очищення. LC-MS (Спосіб А): R_t 1.49, [M+H]⁺ 340.

t-бутил складний ефір 3-{2-[4-(4-Хлор-бензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-4H-фуро[3,2-c]піридин-5-іл}-2-метил-пропіонової кислоти (9b, R_a=4Cl, R_b=H). До розчину сполуки 13a (0.25г, 0.74ммоль) у DMF (5мл) у 25мл пляшку додають 1,8-дизабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (0.33мл, 2.21ммоль) й t-бутилметакрилат (0.24мл, 1.47ммоль). Суміш нагрівають при 140 °C 16 год. Розчин охолоджують й додають 5 % NaHCO₃ (10мл) й екстрагують з диетил ефіром/EtOAc, 1/1, v/v. Органічний шар промивають з водою (4 × 20мл), сушать на MgSO₄, концентрують у вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (диетил ефір/нафтовий ефір, 9/1 до 4/1, v/v, R_f 0.65) даючи чистий 9b (R_a=4Cl, R_b=H, 0.1г, 28 %) у вигляді безбарвної олії. LC-MS (Спосіб А): R_t 1.88, [M+H]⁺ 482.

3-{2-[4-(4-Хлор-бензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-4H-фуро[3,2-c]піридин-5-іл}-2-метил-пропіонова кислота (77). Сполуку 9b (R_a=4Cl, R_b=H, 0.12г, 0.25ммоль) розчиняють у розчині HCl у 1,4-диоксані (4N, 2.8мл) й суміш перемішують 16 год. при кімнатній температурі. Розчинник випарюють й додають діізопропил ефір (30мл) щоб осадити продукт у вигляді солі соляної кислоти. Білий твердий матеріал фільтрують й сушать у вакуумі даючи сполуку 77 (0.09г, 74 %) у якості твердої білої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ч. на млн. 1.29 (d, J=7.2 Гц, 3 H), 3.05-3.17 (m, 3 H), 3.23 (dd, J=5.4, 13.3 Гц, 1 H), 3.51-3.68 (m, 3 H), 4.24 (br. s., 2 H), 5.16 (s, 2 H), 6.73 (s, 1 H), 7.08 (d, J=8.9 Гц, 2 H), 7.42-7.53 (m, 4 H), 7.61 (d, J=8.9 Гц, 2 H), 10.4 – 13.1 (bs, 2H); ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆): δ ч. на млн. 16.42 (q, 1 C), 20.36 (t, 1 C), 35.17 (d, 1 C), 48.74 (t, 1 C), 49.57 (t, 1 C), 56.96 (t, 1 C), 68.60 (t, 1 C), 102.92 (d, 1 C), 113.06 (s, 1 C), 115.41 (d, 1 C), 123.20 (s, 1 C), 124.87 (d, 1 C), 128.41 (d, 1 C), 129.42 (d, 1 C), 132.46 (s, 1 C), 136.01 (s, 1 C), 145.10 (s, 1 C), 152.99 (s, 1 C), 157.85 (s, 1 C), 174.95 (s, 1 C). LC-MS (Спосіб А): R_t 1.56, [M+H]⁺ 426.

t-бутил складний ефір 2-[4-(Бензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-4H-фуро[3,2-c]піридин-5-карбоксильної кислоти 12 (R_a=R_b=H). Сполуку 11 (R_b=H, 0.84г, 2.66ммоль) розчиняють у DCM/вода, 2/1, v/v (30мл) й до цього розчину додають натрій гідроксид (2N, 4.2мл). До цієї суміші додають тетрабутил-амоній бромід (0.09г, 0.27ммоль, 0.1екв) й бензил бромід (0.35мл,

2.93 ммоль, 1.1г). Суміш перемішують 16 год при кімнатній температурі, після цього часу TLC аналіз (DCM/MeOH, 98/2, v/v, Rf 0.8) виявляє завершену реакцію. Суміш розбавляють з DCM (100мл), шари розділяють й водний шар екстрагують з DCM. Органічні шари висушують на MgSO_4 , фільтрують й концентрують у вакуумі. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (DCM/нафтовий ефір, 3/1 to 1/0, v/v) даючи сполуку 12 ($\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$, 1.03г, 95 %) у якості твердої білої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн. 1.4 (s, 9 H); 2.75 (bs, 2 H); 3.75 (bs, 2 H); 4.35 (bs, 2 H); 5.05 (s, 2 H); 6.35 (s, 1H); 6.98 (d, 2 H); 7.30 – 7.55 (m, 7 H).

2-[4-Бензилокси-феніл]-6,7-дигідро-4H-фууро[3,2-c]піридин (13, $\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$). Сполуку 12 ($\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$, 1.03г, 2.54ммоль) розчиняють у DCM (20мл) й додають трифтороцтову кислоту (1.5мл). Розчин нагрівають зі зворотнім холодильником 16 год, після цього часу TLC аналіз (100 % DCM, Rf 0.05) виявляє завершену реакцію. Суміш нейтралізують з 5 % aq. NaHCO_3 (40мл) й екстрагують з DCM (3 × 50мл) й поєднані органічні шари промивають з розсоллом, сушать на Na_2SO_4 й концентрують у вакуумі даючи сполуку 13 ($\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$, 0.67г, 86 %), яку застосовують на наступному етапі без подальшого очищення. LC-MS (Спосіб А): Rt 1.50, [M+H] 306.

t-бутил складний ефір 3-{2-[4-Бензилокси-феніл]-6,7-дигідро-4H-фууро[3,2-c]піридин-5-іл}-масляної кислоти (9c, $\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$). Сполуку 13 ($\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$, 0.16г, 0.52ммоль) суспендують у 1,2-дихлоретані (3.2мл). До цієї суспензії додають t-бутилацетоацетат (0.09мл, 0.52ммоль) й натрій триацетокси борогідрид (0.16г, 0.73ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі 16 год, після цього часу додають іншу порцію t-бутилацетоацетату (1екв) й натрій триацетокси борогідриду (1.4екв) разом з краплиною оцтової кислоти. Після перемішування іще 60 год., знову додають порцію t-бутилацетоацетату (1екв) й натрій триацетокси борогідриду (1.4екв) й перемішування продовжують 36 год. Розчин розбавляють з 5 % NaHCO_3 (10мл) й суміш екстрагують з DCM (3 × 100мл). Поєднані органічні шари висушують на Na_2SO_4 , концентрують у вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (диетил ефір/нафтовий ефір, 9/1 to 4/1, v/v) одержуючи чисту сполуку 9c ($\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$, 0.06г, 25 %) у якості твердої білої речовини. LC-MS (Спосіб А): Rt 1.68, [M+H] 448.

3-{2-[4-Бензилокси-феніл]-6,7-дигідро-4H-фууро[3,2-c]піридин-5-іл}-масляна кислота (76). Сполука 9c ($\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$, 0.08г, 0.18ммоль) розчиняють у розчин HCl у 1,4-диоксані (4мл, 2N) й суміш перемішують 16 год. при кімнатній температурі. Розчинники випарюють й осад спів-випарюють з циклогексаном. Диізопропил ефір (30мл) додають щоб осадити продукт у якості солі соляної кислоти, білий твердий матеріал фільтрують й сушать у вакуумі даючи сполуку 76 (0.06г, 80 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч. на млн.: 1.38 (d, J=6.6 Гц, 3 H), 2.58-2.75 (m, 1 H), 2.90-3.18 (m, 3 H), 3.39-3.54 (m, 1 H), 3.61-3.78 (m, 1 H), 3.80-3.93 (m, 1 H), 4.13-4.32 (m, 2 H), 5.14 (s, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 7.07 (d, J=8.8 Гц, 2 H), 7.30-7.36 (m, 1 H), 7.40 (s, 2 H), 7.45 (s, 2 H), 7.62 (d, J=8.8 Гц, 2 H), 10.15-10.80 (m, 1 H), 12.54-13.10 (m, 1 H);. LC-MS (Спосіб А): Rt 1.46, [M+H] 392.

t-бутил складний ефір 4-[2-(4-Бром-феніл)-6,7-дигідро-4H-фууро[3,2-c]піридин-5-іл]-масляної кислоти (7d). Сполуку 6 ($\text{Rb}=\text{H}$, 4.55г, 16.3ммоль) суспендують у ацетонітрилі (55мл). До цієї суспензії додають карбонат калію (4.52г, 32.7 ммоль), t-бутил 4-бромбутаноат (4.38г, 19.6ммоль, 1.2екв) й калій йодид (3.2г, 19.6ммоль, 1.2екв). Суміш нагрівають до температури рефлюксу 16 год, після цього часу TLC аналіз (диетил ефір/нафтовий ефір, 1/1, v/v, Rf 0.1) виявляє завершену реакцію. Суміш концентрують у вакуумі й осад розчиняють у EtOAc й промивають з 5 % NaHCO_3 (2 × 60мл). Органічний шар висушують на Na_2SO_4 , концентрують у вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (диетил ефір/нафтовий ефір, 1/1, v/v) одержуючи на виході 7d ($\text{Rb}=\text{H}$, 4.94г, 71 %) у якості твердої жовтої речовини. LC-MS (Спосіб А): Rt 1.37, [M+H] 420.

t-бутил складний ефір 4-[2-(4-Гідрокси-феніл)-6,7-дигідро-4H-фууро[3,2-c]піридин-5-іл]-масляної кислоти (8d). Сполуку 7d ($\text{Rb}=\text{H}$, 4.91г, 11.68ммоль) розчиняють у толуолі (100мл) й у розчин додають гідроксид калію (2мл, 11.7N) й розчин дегазують. У розчин додають 2-ди-t-бутилфосфіно-2",4",6'-триізопропилбіфеніл (0.27г, 0.64ммоль, 0.06екв) й трис-(дибензиліденацетон)-дипалладій(0) (0.29г, 0.32ммоль, 0.03екв). Суміш перемішують при 60 °C 1.25год. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють з EtOAc й промивають 5 % розчином NaHCO_3 (100мл). Органічні шари висушують на MgSO_4 , фільтрують й концентрують у вакуумі. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (диетил ефір/ нафтовий ефір, 1/1 до 1/0, v/v, Rf 0.1) даючи чисту сполуку 8d ($\text{Rb}=\text{H}$, 4.0г) у якості твердої жовтої речовини. LC-MS (Спосіб А): Rt 1.21, [M+H] 358.

t-бутил складний ефір 4-{2-[4-(2-Фтор-бензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-4H-фууро[3,2-c]піридин-5-іл}-масляної кислоти (9d). Сполука 8d ($\text{Rb}=\text{H}$, 0.43г, 1.2ммоль) розчиняють у DCM/вода, 2/1, v/v (5мл) й до цього розчину додають натрій гідроксид (1.8мл, 2N, 3екв). До цієї суміші додають

тетрабутиламоній бромід (0.1екв) й 2F-бензил бромід (1.32ммоль, 250мг). Суміш перемішують 16год при кімнатній температурі після цього часу TLC аналіз (диетил ефір, Rf 0.5) виявляє завершену реакцію. Суміш розбавляють з DCM (15мл), шари розділяють й водний шар екстрагують з DCM. Органічні шари висушують на MgSO₄, фільтрують й концентрують у вакуумі.

Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (диетил ефір/нафтовий ефір, 1/1 to 1/0, v/v даючи сполуку 9d (Ra=2F, Rb=H) на виході 80 %. LC-MS (Спосіб А): Rt 1.49, [M+H] 466.

4-{2-[4-(2-Фтор-бензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-4Н-фууро[3,2-с]піридин-5-іл]-масляна кислота (35). Сполука 9d (Ra=2F, Rb=H, 0.3г, 0.64ммоль) розчиняють у розчині HCl у 1,4-диоксані (4N, 2.8мл) й суміш перемішують 16 год. при кімнатній температурі. Розчинники випарюють й додають діізопропил ефір (30мл) щоб осадити продукт у якості солі соляної кислоти. Білий твердий матеріал фільтрують й сушать у вакуумі даючи сполуку 35 (0.32г, 95 %) у якості твердої білої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч. на млн.: 1.69-1.83 (m, 2 H), 2.18 (t, J=7.2 Гц, 2 H), 2.81-2.91 (m, 2 H), 3.02-3.13 (m, 2 H), 3.23-3.36 (bs, 1 H), 3.50-3.68 (bs, 1 H), 3.89 – 4.05 (m, 1 H), 4.15 – 4.29 (m, 1 H), 4.98 (s, 2 H), 6.58 (s, 1 H), 6.91 (d, J=8.7 Гц, 2 H), 7.02-7.12 (m, 2 H), 7.21-7.29 (m, 1 H), 7.38 (dt, J=7.7, 1.5 Гц, 1 H), 7.44 (d, J=8.7 Гц, 2 H), 9.80 (br.s., 1 H), 11.37-13.06 (bs, 1 H); LC-MS (Спосіб А): Rt 1.37, [M+H] 410.

4-{2-[4-(2-Фтор-бензилокси)-2-фтор-феніл]-6,7-дигідро-4Н-фууро[3,2-с]піридин-5-іл]-масляна кислота (73). Сполуку 73 одержують подібним способом як описано для 35 починаючи з 2-бром-1-(4-бром-2-фтор-феніл)-етанону. Сполука 73: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч. на млн.: 1.92 – 2.04 (m, 2 H), 2.38 (t, J=7.1 Гц, 2 H), 3.02 – 3.13 (m, 2 H), 3.17 – 3.28 (m, 2 H), 3.44 – 3.92 (bs, 2 H), 3.98-4.54 (bs, 2 H), 5.21 (s, 2 H), 6.70 (d, J=2.8 Гц, 1 H), 7.00 (dd, J=8.9, 1.9 Гц, 1 H), 7.12 (dd, J=13.4, 1.9 Гц, 1 H) 7.23 – 7.32 (m, 2 H) 7.41-7.50 (m, 1 H) 7.56 – 7.63 (m, 1 H) 7.69 (t, J=9.0 Гц, 1 H), 10.06-10.93 (bs, 1 H), 12.07-12.85 (bs, 1 H); LC-MS (Спосіб А): Rt 1.35, [M+H] 428.

2-(4-Бром-феніл)-оксазол[4,5-с]піридин (17, Rb=H). До охолодженої (0 °C) суспензії комерційно доступного 4-гідрокси-3-аміно-піридину 14 (4г, 36ммоль) у DCM (200мл) додають триетил амін (6.3мл, 1.25екв) й розчин 4-бром-бензоїл хлориду (15, Rb=H, 8г, 36ммоль, 1екв, 0.3M у DCM). Реакційній суміші дають досягти кімнатної температури й суміш перемішують 16год. Суміш фільтрують, промивають з DCM й ефіром, одержуючи сирий 16 (Rb=H) у якості твердого матеріалу, який застосовують на наступному етапі без подальшого очищення. Гексахлоретан (10.2г, 43ммоль, 2.5екв) розчиняють у DCM (150мл) й додають трифеніл фосфін (13.56г, 51.69ммоль, 3екв) й триетил амін (19.2мл, 137.8ммоль, 8екв). Суміш перемішують 10 хвилин при кімнатній температурі й додають повільно сиру сполуку 16 (Rb=H) у 5 рівних порціях. Суміш перемішують при кімнатній температурі 64 год., після цього часу TLC аналіз (DCM/MeOH, 97/3, v/v, Rf 0.3) виявляє завершену реакцію. Розчин концентрують й осад суспендують у DCM. Суміш фільтрують й осад промивають з DCM й диетил ефіром, даючи сирий 17 (Rb=H) який застосовують на наступному етапі без подальшого очищення.

2-(4-Бром-феніл)-5-метил-4,5,6,7-тетрагідро-оксазол[4,5-с]піридин (19, Rb=H). До розчину сполуки 17 (Rb=H, 11.4ммоль) у DMF (95мл) додають йодметан (2.84мл, 45.58ммоль, 4г) й суміш перемішують 16год. Суміш концентрують у вакуумі й осад перемішують у EtOAc, даючи сирий 18 (Rb=H, 3.3г, 69 %) у якості твердої білої речовини. Сполуку 18 (Rb=H, 2.3г, 5.5ммоль) розчиняють у метанолі (55мл) й розчин охолоджують до 0 °C. Додають натрій борогідрид (0.42г, 11ммоль, 2г) й суміш перемішують при 0 °C для 2 год., після цього часу їй дають досягти кімнатної температури й перемішування продовжують 16 год. Додають воду (4мл) й суміш перемішують 5 хвилини. Суміш спів-випарюють з ацетонітрилом й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (DMA 0.5) одержуючи на виході сполуку 19 (Rb=H) на виході 61 %.

2-(4-Бром-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-оксазол[4,5-с]піридин (20, Rb=H). До охолодженого (0 °C) розчину сполуки 19 (Rb=H, 0.95г, 3.2ммоль) у 1,2-дихлоретані (32мл) додають DIPEA (1.1мл, 6.4ммоль, 2екв). При 0 °C, додають 1-хлоретилхлороформат (1,05мл, 9.72ммоль, 3екв) й суміш перемішують 10 хвилин при 0 °C після цього часу температуру підвищують до температури рефлюксу. Після 2год, суміш концентрують у вакуумі й осад розчиняють у метанолі (35мл). Розчин перемішують 48год при кімнатній температурі. Осад фільтрують, твердий продукт промивають з диетил ефіром, даючи сполуку 20 (Rb=H, 0.9г, 88 %). LC-MS (Спосіб А): Rt 1.1, [M+H] 280.

t-бутил складний ефір 3-[2-(4-Бром-феніл)-6,7-дигідро-Н-оксазол[4,5-с]піридин-5-іл]-пропіонової кислоти (21, Rb=H). Сполуку 20 (Rb=H, 8г, 22.8ммоль) суспендують у метанолі (200мл) й додають DIPEA (8.15мл, 46.8ммоль, 2.05г). У суміш додають t-бутил акрилат (3.97мл, 27.4ммоль, 1.2екв) й суміш нагрівають зі зворотнім холодильником 120rs. Перетворення перевіряють TLC аналізом й після 16 й 64год додають додатковий t-бутил акрилат (3.97мл, 27.4ммоль, 1.2екв), щоб прискорити завершення реакції. Розчинники випарюють й осад знову розчиняють у EtOAc й екстрагують 5 % розчином NaHCO₃. Органічний шар висушують (MgSO₄),

концентрують у вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: диетил ефір/нафтовий ефір, 1/1, v/v) даючи 21a (Rb=H, 8.8г, 93 %). LC-MS (Спосіб А): Rt 1.38, [M+H] 408.

5 t-бутил складний ефір 3-{2-[4-(Бензилокси)-феніл]}-6,7-дигідро-Н-оксазоло[4,5-с]піридин-5-іл}-пропіонової кислоти (23a, Ra=Rb=H). Сполуку 21a (Rb=H, 0.9г, 2.21ммоль) розчиняють у дегазованому толуолі (7мл) й у розчин додають карбонат цезію (1.08г, 3.3ммоль), бензиловий спирт (0.46мл, 4.42ммоль, 2екв), 2-ди-т-бутилфосфіно-3,4,5,6-тетраметил-2",4",6'-триізопропил-1,1-біфеніл (25.5мг, 0.05 ммоль, 0.02екв) й палладій(II) ацетат (9.92мг, 0.04ммоль, 0.02екв). Суміш перемішують при 70 °С 16год. Суміш охолоджують до кімнатної температури, концентрують у вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (диетил ефір/нафтовий ефір, 3/1, v/v) даючи чистий 23a (Ra=Rb=H, 0.71г, 74 %) у якості твердої білої речовини. LC-MS (Спосіб А): Rt 1.46, [M+H] 435.

10 3-{2-[4-(Бензилокси)-феніл]}-6,7-дигідро-Н-оксазоло[4,5-с]піридин-5-іл}-пропіонова кислота (47). Сполуку 23a (Ra=Rb=H, 0.71г, 1.63ммоль) розчиняють у розчині HCl у 1,4-диоксані (4N, 12мл, 30екв) й суміш перемішують 16 год. при 50 °С. Розчинники випарюють й додають диетил ефір щоб осадити продукт. Білий твердий матеріал фільтрують й сушать у вакуумі даючи сполуку 47 (0.67г, 93 %) у якості твердої білої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ч. на млн., 2.92 (t, J=7.1 Гц, 2 H), 3.06-3.31 (bs, 2 H), 3.57 (t, J=7.1 Гц, 2 H), 3.50-3.61 (bs, 1 H), 3.79-4.04 (bs, 1 H), 4.21-4.42 (bs, 1 H), 4.42-4.60 (bs, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 7.16 (d, J=8.6 Гц, 2 H), 7.35 (t, J=7.5 Гц, 1 H), 7.41 (t, J=7.5 Гц, 2 H), 7.49 (d, J=7.5 Гц, 2 H), 7.93 (d, J=8.6 Гц, 2 H), 10.31-10.84 (bs, 1 H). LC-MS (Спосіб А): Rt 1.32, [M+H] 379.

20 t-бутил складний ефір 4-{2-[4-(Бром-феніл)}-6,7-дигідро-Н-оксазоло[4,5-с]піридин-5-іл]-масляної кислоти (21d, Rb=H). Сполуку 20 (Rb=H, 2.5г, 7.92ммоль) суспендують у DMF (40мл). До цієї суспензії додають карбонат калію (3.8г, 27.7ммоль, 3.5екв) й t-бутил 4-бромбутаноат (5.3г, 23.7ммоль, 3екв). Суміш нагрівають при 80 °С 16год, після цього часу TLC аналіз виявляє завершену реакцію. Суміш концентрують у вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: диетил ефір/нафтовий ефір, 1/1, v/v до 100 % диетил ефір) одержуючи на виході 21d (Rb=H, 3.15г, 94 %) у якості твердої білої речовини.

25 t-бутил складний ефір 4-{2-[4-(2,3-Дифтор-бензилокси)-феніл]}-6,7-дигідро-Н-оксазоло[4,5-с]піридин-5-іл]-масляної кислоти (23d, Ra=2,3-diF, Rb=H). Сполуку 21d (Rb=H, 0.6г, 1.42ммоль) розчиняють у дегазованому толуолі (5мл) й у розчин додають карбонат цезію (0.7г, 2.14ммоль), 2,3-дифтор-бензиловий спирт (0.32мл, 2.85ммоль, 2екв), 2-ди-т-бутилфосфіно-3,4,5,6-тетраметил-2",4",6'-триізопропил-1,1-біфеніл (16.43мг, 0.03ммоль, 0.02екв) й палладій(II) ацетат (6.39мг, 0.03ммоль, 0.02екв). Суміш перемішують при 70 °С 16год. Суміш охолоджують до кімнатної температури, концентрують у вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (диетил ефір/нафтовий ефір, 2/1, v/v до 100 % диетил ефір) даючи чистий 23d (Ra=2,3-diF, Rb=H, 0.48г, 70 %) у вигляді олії.

30 4-{2-[4-(2,3-Дифтор-бензилокси)-феніл]}-6,7-дигідро-Н-оксазоло[4,5-с]піридин-5-іл]-масляна кислота (57). Сполуку 23d (Ra=2,3-diF, Rb=H, 0.46г, 0.95ммоль) розчиняють у розчині HCl у 1,4-диоксані (4N, 14мл, 60екв) й суміш перемішують 16 год. при кімнатній температурі. Розчинники випарюють й додають диетил ефір, щоб осадити продукт. Білий твердий матеріал фільтрують й сушать у вакуумі даючи сполуку 57 (0.45г, 99 %) у якості твердої білої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ч. на млн. 2.08 (m., 2 H), 2.41 (t, J=7.0 Гц, 2 H), 3.00-3.29 (m, 2 H), 3.31 – 3.40 (m, 2 H), 3.48-3.70 (bs, 1 H), 3.70-3.96 (bs, 1 H), 4.18-4.38 (m, 1 H), 4.38-4.61 (m, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 7.16 (d, J=8.8 Гц, 2 H), 7.19-7.25 (m, 1 H), 7.28 – 7.39 (m, 2 H), 7.94 (d, J=8.8 Гц, 2 H), 10.37-10.88 (bs, 1 H); LC-MS (Спосіб А): Rt 1.16, [M+H] 429.

35 4-{2-[4-(Бензилокси)-феніл]}-6,7-дигідро-Н-оксазоло[4,5-с]піридин-5-іл]-масляна кислота (53). Сполуку 53 одержують подібним способом як описано для синтезу 57 починаючи з 23d (Ra=Rb=H). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ч. на млн. 2.01-2.17 (m, 2 H), 2.42 (t, J=6.9 Гц 2 H), 3.00-3.30 (m, 2 H), 3.32-3.41 (m, 2 H), 3.50-3.69 (m, 1 H), 3.78-3.96 (m, 1 H), 4.18-4.37 (m, 1 H), 4.43-4.59 (m, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 7.14 (d, J=8.8 Гц, 2 H), 7.34 (t, J=7.9 Гц, 1 H), 7.40 (t, J=7.9 Гц, 2 H), 7.47 (d, J=7.9 Гц, 2 H), 7.93 (d, J=8.8 Гц, 2 H), 10.45-10.89 (bs, 1 H); LC-MS (Спосіб А): Rt 1.17, [M+H] 393.

50 4-{2-[4-(4-Трифторметил-бензилокси)-2-фтор-феніл]}-6,7-дигідро-Н-оксазоло[4,5-с]піридин-5-іл]-масляна кислота (85). Сполука 85 одержують наступним шляхом С починаючи з 2-фтор-4-бром-бензоїл хлориду. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ч. на млн.: 1.98 – 2.11 (m, 2 H), 2.40 (t, J=7.1 Гц, 2 H), 3.10-3.24 (m, 2 H), 3.30-3.42 (m, 2 H), 3.51-3.66 (bs, 1 H), 3.79-3.97 (bs, 1 H), 4.25-4.39 (m, 1 H), 4.49-4.65 (m, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 6.98-7.13 (m, 2 H), 7.66-7.78 (m, 4 H), 7.93 (t, J=8.6 Гц, 1 H), 9.91-10.46 (bs, 1 H); LC-MS (Спосіб А): Rt 1.77, [M+H] 479.

4-{2-[4-(2-Фтор-бензилокси)-2-метил-феніл]-6,7-дигідро-Н-оксазоло[4,5-с]піридин-5-іл}-
 масляна кислота (89). Сполуку 89 одержують наступним шляхом С починаючи з 2-метил-4-
 бром-бензоїл хлориду. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ ч. на млн.: 2.00-2.12 (m, 2 H), 2.41 (t, J=7.1
 Гц, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 3.05-3.26 (m, 2 H), 3.32-3.42 (m, 2 H), 3.50-3.70 (bs, 1 H), 3.79-3.95 (bs, 1 H),
 5 4.22-4.39 (m, 1 H), 4.48-4.65 (m, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 6.97-7.04 (m, 2 H), 7.17-7.27 (m, 2 H), 7.37-7.46
 (m, 1 H), 7.56 (dt, J=7.4, 1.4 Гц, 1 H), 7.89 (d, J=8.5 Гц, 1 H), 9.97-10.46 (bs, 1 H); LC-MS (Спосіб
 А): Rt 1.61, [M+H] 425.

4-{2-[4-(3,4-Дихлор-бензилокси)-2-фтор-феніл]-6,7-дигідро-Н-оксазоло[4,5-с]піридин-5-іл}-
 масляна кислота (227). Сполуку 227 одержують наступним шляхом С починаючи з 2-фтор-4-
 бром-бензоїл хлориду. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6), δ ч. на млн.: 1.74 (q, J=7.1 Гц, 2 H), 2.26 (t,
 10 J=7.1 Гц, 2 H), 2.55 (t, J=7.1 Гц, 2 H), 2.73-2.78 (m, 2 H), 2.81 (t, J=5.3 Гц, 2 H), 3.43 (br.s, 2 H),
 5.21 (s, 2 H), 7.00 (dd, J=8.8, 2.5 Гц, 1 H), 7.11 (dd, J=13.0, 2.5 Гц, 1 H), 7.47 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1
 H), 7.69 (d, J=8.3 Гц, 1 H), 7.76 (d, J=1.9 Гц, 1 H), 7.89 (t, J=8.3 Гц, 1 H), 11.30-12.80 (bs, 1 H); LC-
 MS (Спосіб А): Rt 1.42, [M+H] 479.

4-{2-[4-(2-Фтор-бензилокси)-3-хлор-феніл]-6,7-дигідро-Н-оксазоло[4,5-с]піридин-5-іл}-
 масляна кислота (283). Сполуку 283 одержують наступним шляхом С починаючи з 3-хлор-4-
 бром-бензоїл хлориду. ^1H ЯМР

(400 МГц, DMSO- d_6): δ ч. на млн. 1.69-1.80 (m, 2 H), 2.27 (t, J=7.2 Гц, 2 H), 2.55 (t, J=7.0
 Гц, 2 H), 2.73 – 2.79 (m, 2 H), 2.81 (t, J=4.6 Гц, 2 H), 3.43 (s, 2 H), 5.32 (s, 2 H), 7.25-7.33 (m, 2 H),
 20 7.42 – 7.50 (m, 2 H), 7.58 – 7.65 (m, 1 H), 7.88 (dd, J=8.7, 2.1 Гц, 1 H), 7.93 (d, J=2.1 Гц, 1 H), 11.0
 – 13.0 (bs, 1 H); LC-MS (Спосіб В): Rt 1.99*, [M+H] 445.

4-{2-[4-(4-Хлор-бензилокси)-3-фтор-феніл]-6,7-дигідро-Н-оксазоло[4,5-с]піридин-5-іл}-
 масляна кислота (211). Сполуку 211 одержують наступним шляхом С починаючи з 3-фтор-4-
 бром-бензоїл хлориду. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч. на млн.: 1.95-2.06 (m, 2 H), 2.38 (t, J=7.2
 25 Гц, 2 H), 3.09-3.20 (m, 2 H), 3.23 – 3.32 (m, 2 H), 3.44-3.53 (m, 1 H), 3.76-3.86 (m, 1 H), 4.20-4.32
 (m, 1 H), 4.43-4.52 (m, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 7.43 (t, J=8.6 Гц, 1 H), 7.51 (m, 4 H), 7.76 (m, 2 H), 10.65-
 11.02 (bs, 1 H), 12.03-12.77 (bs, 1 H); LC-MS (Спосіб В): Rt 2.03*, [M+H] 445.

2-(4-Бензилокси-феніл)-оксазоло[4,5-с]піридин (25, Ra=Rb=H). До охолодженої (0 °C)
 суспензії комерційно доступного 4-гідрокси-3-аміно-піридину (14, 19.3г, 175ммоль) у
 30 ацетонітрилі (1500мл) додають 4-бензилокси-бензойну кислоту (24, Ra=Rb=H, 40г, 175ммоль),
 трифенілфосфін (142.5г, 543ммоль, 3.1екв) й трихлорацетонітрил (54.5мл, 543ммоль, 3.1екв).
 Реакційній суміші дають досягти кімнатної температури й суміш перемішують 16год при 80 °C.
 Суміш концентрують у вакуумі й осад розчиняють у DCM й промивають з 2N NaOH (3х).
 Поєднані водні шари екстрагують з DCM й органічні шари сушать (Na_2SO_4) даючи сирий 25
 35 (Ra=Rb=H) у вигляді олії, який застосовують на наступному етапі без подальшого очищення.

2-(4-Бензилокси-феніл)-5-метил-4,5,6,7-тетрагідро-оксазоло[4,5-с]піридин (26, Ra=Rb=H). До
 розчину сирого 25 (Ra=Rb=H, 117ммоль) у DMF (540мл) додають йодметан (29.35мл, 471ммоль,
 4г) й суміш перемішують 16год. Суміш концентрують у вакуумі й осад перемішують у EtOAc
 40 даючи чвертинну сіль 25 у якості білої твердої речовини, яку розчиняють у метанолі (950мл) й
 розчин охолоджують до 0 °C. Додають натрій борогідрид (10.2г, 268ммоль, 2.5г) й суміш
 перемішують при 0 °C 2 год., після цього часу їй дають досягти кімнатної температури й
 перемішування продовжують 64 год.

Додають воду (117мл) й суміш перемішують 5 хвилини. Суміш концентрують у вакуумі,
 осад суспендують у 2N NaOH (5мл/ммоль) й екстрагують з DCM (3х). Поєднані органічні шари
 45 висушують (Na_2SO_4) й концентрують даючи сирий 26 (Ra=Rb=H) у якості твердої жовтої
 речовини який застосовують на наступному етапі без подальшого очищення.

2-(4-Бензилокси-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-оксазоло[4,5-с]піридин (27, Ra=Rb=H). До
 охолодженого (0 °C) розчину сполуки 26 (Ra=Rb=H, 35.2г, 109.8ммоль) у 1,2-дихлоретані
 (880мл) додають DIPEA (37.61мл, 219.7ммоль, 2екв) й додають 1-хлоретил хлороформат
 50 (35,56мл, 329.6ммоль, 3екв). Суміш перемішують 10 хвилини при 0 °C, після цього часу
 температуру підвищують до температури рефлюксу. Після 4год, суміші дають досягти кімнатної
 температури й перемішування продовжують 16год. Суміш концентрують у вакуумі й осад
 розчиняють у метанол (880мл). Розчин перемішують 16год при кімнатній температурі, після
 цього часу TLC аналіз виявляє завершену реакцію. Видалення розчинника призводить до
 55 виділення сирого 27 (Ra=Rb=H) у загальному виході 20 % based на 25 (Ra=Rb=H).

t-бутил складний ефір 3-[2-(4-Бензилокси-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-оксазоло[4,5-с]піридин]-
 2-метил-пропіонової кислоти (28b). До розчину сполуки 27 (Ra=Rb=H, 13.45г, 43.9ммоль) у DMF
 (270мл) додають 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (3г) й t-бутилметакрилат (28.54мл,
 175.6ммоль, 4екв). Суміш нагрівають при 125 °C 100год. Розчин охолоджують й додають 5 %
 60 NaHCO_3 (15мл/ммоль) й екстрагують з диетил ефір/EtOAc, 1/1, v/v. Органічний шар промивають

з водою (4x), сушать на MgSO_4 , концентрують у вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: диетил ефір/нафтовий ефір, 1/2 до 3/1, v/v) даючи 23b ($R_a=R_b=H$, 14.58г, 74 %) у вигляді олії.

3-[2-(4-Бензилокси-феніл)-6,7-дигідро-Н-оксазоло[4,5-с]піридин-5-іл]-2-метил-пропіонова кислота (146). Сполуку 23b ($R_a=R_b=H$, 0.45г, 1ммоль) розчиняють у розчині HCl у 1,4-диоксані (4N, 14мл, 60екв) й суміш перемішують 16 год. при кімнатній температурі. Розчинники випарюють й додають диетил ефір щоб осадити продукт. Білий твердий матеріал фільтрують й сушать у вакуумі даючи сполуку 146 (0.43г, 99 %) у якості твердої білої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6), δ ч. на млн.: 1.28 (d, $J=7.3$ Гц, 3 H), 3.07-3.20 (m, 3 H), 3.26 (dd, $J=13.2$, 4.9 Гц, 1 H), 3.60 (dd, $J=13.2$, 7.9 Гц, 1 H), 3.66 (bs, 2 H), 4.34 (br. s., 2 H), 5.18 (s, 2 H), 7.11-7.17 (m, 2 H), 7.31-7.37 (m, 1 H), 7.37-7.43 (m, 2 H), 7.44-7.49 (m, 2 H), 7.85-7.93 (m, 2 H), 10.17-12.85 (bs, 1 H); LC-MS (Спосіб А): Rt 1.48, $[\text{M}+\text{H}]$ 393.

3-[2-[4-(4-Трифторметил-бензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-Н-оксазоло[4,5-с]піридин-5-іл]-2-метил-пропіонова кислота (156). Сполуку 156 одержують наступним шляхом С. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6), δ ч. на млн.: 1.29 (d, $J=7.2$ Гц, 3 H), 3.09-3.21 (bs, 3 H), 3.27 (dd, $J=13.1$, 5.3 Гц, 1 H), 3.57-3.72 (dd, $J=13.1$, 7.3 Гц, 1 H), 3.65-3.72 (bs, 2 H), 4.34 (br. s., 2 H), 5.33 (s, 2 H), 7.21 (d, $J=8.8$ Гц, 2 H), 7.68-7.74 (m, 2 H), 7.75-7.81 (m, 2 H), 7.93 (d, $J=8.8$ Гц, 2 H), 10.50-12.32 (bs, 1 H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6), δ Ч. НА МЛН.: 16.35 (q, 1 C), 19.25 (t, 1 C), 35.14 (d, 1 C), 49.04 (br. t., 1 C), 49.76 (br. t., 1 C), 57.23 (t, 1 C), 68.66 (t, 1 C), 115.60 (d, 2 C), 119.65 (s, 1 C), 124.21 (s, $^1\text{JCF}=272.5$ Гц, 1 C), 125.34 (d, $^3\text{JCF}=3.6$ Гц, 2 C), 127.63 (d, 2 C), 128.05 (d, 2 C), 128.51 (s, $^2\text{JCF}=31.7$ Гц, 1 C), 128.63 (s, 1 C), 141.51 (s, 1 C), 142.86 (s, 1 C), 160.11 (s, 1 C), 160.76 (s, 1 C), 174.95 (s, 1 C); LC-MS (Спосіб А): Rt 1.82, $[\text{M}+\text{H}]$ 461.

3-[2-[4-(4-Хлор-бензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-Н-оксазоло[4,5-с]піридин-5-іл]-2-метил-пропіонова кислота (157). Сполуку 157 одержують наступним шляхом С. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6), δ ч. на млн.: 1.19 (d, $J=7.4$ Гц, 3 H), 3.00-3.12 (m, 3 H), 3.18 (dd, $J=13.2$, 5.3 Гц, 1 H), 3.52 (dd, $J=13.2$, 7.1 Гц, 1 H), 3.56-3.66 (bs, 2 H), 4.24 (br. s., 2 H), 5.11 (s, 2 H), 7.08 (d, $J=9.0$ Гц, 2 H), 7.35-7.43 (m, 4 H), 7.81 (d, $J=9.0$ Гц, 2 H), 10.57-11.92 (bs, 1 H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6), δ Ч. НА МЛН.: 16.44 (q, 1 C), 19.19 (t, 1 C), 35.09 (d, 1 C), 49.1 (br. t., 1 C), 49.6 (br. t., 1 C), 57.17 (t, 1 C), 68.72 (t, 1 C), 115.59 (d, 2 C), 119.50 (s, 1 C), 127.60 (d, 2 C), 128.45 (d, 2 C), 128.52 (s, 1 C), 129.51 (d, 2 C), 132.58 (s, 1 C), 135.69 (s, 1 C), 142.79 (s, 1 C), 160.22 (s, 1 C), 160.80 (s, 1 C), 174.92 (s, 1 C); LC-MS (Спосіб А): Rt 1.72, $[\text{M}+\text{H}]$ 427.

3-[2-[4-(2,3-Дифтор-бензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-Н-оксазоло[4,5-с]піридин-5-іл]-масляна кислота (175). Сполуку 175 одержують наступним шляхом С. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6), δ ч. на млн.: 1.27 (d, $J=6.6$

Гц, 3 H), 2.5-2.6 (m, 1 H), 2.8-3.1 (m, 3 H), 3.1-3.5 (bs, 2 H), 3.6-3.7 (bs, 1 H), 3.9 – 4.1 (bs, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 7.0 – 7.2 (m, 2 H), 7.2-7.3 (m, 1 H), 7.4-7.5 (m, 2 H), 7.9 – 8.0 (m, 2 H), 12.16 (br. s., 1 H); LC-MS (Спосіб А): Rt 1.3, $[\text{M}+\text{H}]$ 429.

3-[2-[4-(4-Трифторметил-бензилокси)-2-фтор-феніл]-6,7-дигідро-Н-оксазоло[4,5-с]піридин-5-іл]-2-метил-пропіонова кислота (271). Сполуку 271 одержують наступним шляхом С. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6), δ ч. на млн.: 1.29 (d, $J=7.2$ Гц, 3 H), 3.06-3.36 (m, 4 H), 3.51-3.68 (m, 2 H), 3.70 – 3.90 (bs, 1 H), 4.18-4.58 (bs, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 7.03 (dd, $J=8.7$, 2.2 Гц, 1 H), 7.10 (dd, $J=12.9$, 2.2 Гц, 1 H), 7.65-7.71 (m, 2 H), 7.73-7.77 (m, 2 H), 7.92 (t, $J=8.7$ Гц, 1 H), 11.01 (br. s., 1 H); LC-MS (Спосіб А): Rt 1.56, $[\text{M}+\text{H}]$ 479.

t-бутил складний ефір 2-(4-Бром-феніл)-6,7-дигідро-Н-оксазоло[4,5-с]піридин-5-карбоксильної кислоти (28, $R_b=H$). До суспензії сполуки 20 ($R_b=H$, 14.3г, 48.2ммоль) у DCM (300мл) додають DIPEA (1екв) й ди-t-бутил дикарбонат (11.59г, 53ммоль, 1.1екв). Суміш перемішують при кімнатній температурі 16год, після цього часу TLC аналіз виявляє завершену реакцію. Суміш концентрують у вакуумі, даючи сиру чисту сполуку 28 ($R_b=H$), яку застосовують на наступному етапі без подальшого очищення.

t-бутил складний ефір 2-(4-Гідрокси-феніл)-6,7-дигідро-Н-оксазоло[4,5-с]піридин-5-карбоксильної кислоти (29, $R_b=H$). Сполуку 28 ($R_b=H$, 9г, 20.4ммоль) розчиняють у 1,4-диоксані (90мл) й у розчин додають гідроксид калію (4.58г, 81ммоль, у 90 мл води) й розчин дегазують. У розчин додають 2-ди-t-бутилфосфіно-2",4",6'-триізопропилбіфеніл (346мг, 0.82ммоль, 0.04екв) й трис-(дибензиліденацетон)-дипалладій(0) (373.5мг, 0.41ммоль, 0.02екв). Суміш перемішують при 80 °C 16год, після цього часу LC-MS аналіз виявляє, що перетворення завершене. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють з EtOAc, підкислюють до pH 6 з 0.1N HCl й екстрагують з EtOAc. Органічні шари висушують на MgSO_4 , фільтрують й концентрують у вакуумі. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (DCM/MeOH, 97/3, v/v) даючи чисту сполуку 29 ($R_b=H$, 6г, 83 %).

t-бутил складний ефір 2-[4-(4-Трифторметил-бензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-Н-оксазоло[4,5-с]піридин-5-карбоксильної кислоти (30, $R_a=4CF_3$, $R_b=H$). Сполуку 29 ($R_b=H$, 6г, 17ммоль) розчиняють у DCM/вода, 2/1, v/v (78мл/ммоль) й до цього розчину додають натрій гідроксид (27мл, 2N, 3 екв). До цієї суміші додають тетрабутиламоній бромід (549мг, 0.1екв) й 4-трифторметил-бензил бромід (4.48г, 18.75ммоль, 1.1екв). Суміш перемішують 16год при кімнатній температурі після цього часу LC-MS аналіз виявляє завершену реакцію. Суміш розбавляють з DCM (200мл), шари розділяють й водний шар екстрагують з DCM. Органічні шари висушують на $MgSO_4$, фільтрують й концентрують у вакуумі. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: EtOAc/нафтовий ефір, 1/3) даючи чисту сполуку 30 ($R_b=H$, 9.0г, 96 %) у вигляді безбарвної піни.

2-[4-(4-Трифторметил-бензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-Н-оксазоло[4,5-с]піридин(30, $R_a=4CF_3$, $R_b=H$). Сполуку 30 (9.6г, 18.5ммоль) розчиняють у DCM (150мл) й додають трифтороцтову кислоту (8.5мл, 111ммоль, 6екв). Розчин нагрівають зі зворотнім холодильником 16год, після цього часу TLC аналіз виявляє завершену реакцію. Суміш нейтралізують з 5 % $NaHCO_3$. Суміш екстрагують з DCM (3х) й поєднані органічні шари промивають з розсолон, сушать на Na_2SO_4 й концентрують у вакуумі, даючи сполуку 27 ($R_a=4CF_3$, $R_b=H$) яку застосовують на наступному етапі без подальшого очищення.

3-{2-[4-(4-Трифторметоксибензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-Н-оксазоло[4,5-с]піридин-5-іл}-циклобутан карбоксильна кислота (306). Сполуку 27 ($R_a=4CF_3$, $R_b=H$ 0.71г, 1.8ммоль) суспендують у 1,2-дихлоретані (40мл). До цієї суспензії додають 3-оксоциклобутанкарбоксильну кислоту (0.27г, 2.34ммоль, 1.3екв) й натрій триацетокси борогідрид (0.61г, 2.88ммоль, 1.6екв). Суміш перемішують при кімнатній температурі 16год, після цього часу TLC аналіз виявляє завершену реакцію. Розчин розбавляють 5 % $NaHCO_3$ (15мл/ммоль) й суміш екстрагують з DCM. Поєднані органічні шари висушують на Na_2SO_4 , концентрують у вакуумі й осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі, одержуючи суміш цис й транс стереоізомерів у співвідношенні 2 до 1. Повторне очищення колонковою хроматографією на силікагелі (DCM/MeOH, 9/1, v/v) призводить до виділення двох збагачених стереоізомерних фракцій. Сполука 307-цис (R_f , 0.2, 0.46г, 51 %, цис/транс = 95/5) й 306-транс (R_f 0.25, 0.21г, 25 %, цис/транс = 5/95). 307-цис: 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ ч. на млн. 1.92-2.05 (m, 2 H); 2.26-2.37 (m, 2 H); 2.68 (t, $J=4.5$ Гц, 2 H); 2.70-2.79 (m, 3 H); 2.89-3.00 (m, 1 H); 3.30 – 3.41 (bs, 2 H); 5.21 (s, 2 H) 7.14 (d, $J=8.8$ Гц, 2 H); 7.41 (d, $J=8.5$ Гц, 2 H); 7.61 (d, $J=8.5$ Гц, 2 H); 7.87 (d, $J=8.8$ Гц, 2 H); 12.15 (br. s., 1 H); 306-транс: 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч. на млн.: 2.10-2.21 (m, 2 H); 2.22-2.34 (m, 2 H); 2.67 (t, $J=4.8$ Гц, 2 H); 2.71-2.78 (m., 2 H); 2.84 – 2.95 (m, $J=9.6$ Гц, 1 H); 3.17 (quin, $J=7.4$ Гц, 1 H); 3.31 – 3.40 (bs, 2 H); 5.21 (s, 2 H); 7.14 (d, $J=8.8$ Гц, 2 H); 7.41 (d, $J=8.5$ Гц, 2 H); 7.61 (d, $J=8.5$ Гц, 2 H); 7.87 (d, $J=8.8$ Гц, 2 H); 12.20 (br. s., 1 H). LC-MS R_t 1.41, $[M+H] = 489$.

3-{2-[4-(3,4-Дифторбензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-Н-оксазоло[4,5-с]піридин-5-іл}-циклобутан карбоксильна кислота (277). Сполуки 278-цис й 277-транс одержують як описано для 306. 278-цис: 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ ч. на млн. 1.93-2.04 (m, 2 H) 2.26-2.36 (m, 2 H) 2.68 (t, $J=4.8$ Гц, 2 H) 2.70-2.80 (m, 3 H) 2.88-3.00 (m, 1 H) 3.33-3.40 (bs, 2 H) 5.16 (s, 2 H) 7.14 (d, $J=8.8$ Гц, 2 H) 7.29-7.38 (m, 1 H) 7.47 (dt, $J=10.7$, 8.4 Гц, 1 H) 7.56 (ddd, $J=11.5$, 8.0, 2.0 Гц, 1 H) 7.87 (d, $J=8.8$ Гц, 2 H) 12.15 (br. s., 1 H); LC-MS (спосіб А): R_t 1.33, $[M+H] = 441$; 277-транс: 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ ч. на млн. 2.09-2.20 (m, 2 H) 2.23-2.31 (m, 2 H) 2.67 (t, $J=4.5$ Гц, 2 H) 2.70 – 2.77 (m, 2 H) 2.84-2.93 (m, 1 H) 3.12-3.22 (m, 1 H) 3.32 – 3.39 (bs, 2 H) 5.16 (s, 2 H) 7.14 (d, $J=8.8$ Гц, 2 H) 7.30-7.37 (m, 1 H) 7.47 (dt, $J=10.8$, 8.4 Гц, 1 H) 7.56 (ddd, $J=11.4$, 8.0, 1.9 Гц, 1 H) 7.87 (d, $J=8.8$ Гц, 2 H) 12.20 (br. s., 1 H); LC-MS (спосіб А): R_t 1.31, $[M+H] = 441$.

3-Бром-N-бензилоксикарбоніл-4-піперидон (502). До охолодженого (0 °C) розчину N-бензилоксикарбоніл-4-піперидону (501, 27.3г 117 ммоль) у DCM (3мл/ммоль) додають DIPEA (25.5мл, 146.2ммоль, 1.25г) й триметилсиліл трифторметан сульфонат (25.4мл, 141 ммоль, 1.2г). Суміш перемішують 30 хвилин при 0 °C. Далі, додають N-бромсукцинімід (21.2г, 119.3ммоль, 1.02г) й перемішування продовжують 16год при кімнатній температурі. Реакційну суміш промивають з 5 % $NaHCO_3$ й органічний шар висушують ($MgSO_4$) й далі концентрують при зниженому тиску. Одержану олію очищують хроматографією на силікагелі (диетил ефір/нафтовий ефір, 1/1 до 1/0, v/v, R_f 0.1) одержуючи 502 на виході 90 % у вигляді жовтої олії.

Бензил складний ефір 2-(4-Метокси-феніл)-6,7-дигідро-4H-тіазол[5,4-с]піридин-5-карбоксильної кислоти (504). Сполуку 502 (2.0г, 6.5ммоль) розчиняють у етанолі (20мл). У розчин додають 4-метокситіобензамід (503, 1.09г, 6.5 ммоль, 1екв) й жовту суміш нагрівають зі зворотнім холодильником 17 год., після цього часу TLC аналіз виявляє повне перетворення 502. Реакційну суміш концентрують у вакуумі й осад розчиняють у EtOAc, промивають 5 % Na_2SO_4 й органічний шар висушують ($MgSO_4$) й далі концентрують при зниженому тиску. Одержану олію очищують хроматографією на силікагелі (диетил ефір, R_f 0.3) одержуючи сполуку 504 на виході

49 % у вигляді безбарвної олії. Сполуки, що мають а Rb замісник можуть бути одержані вибором відповідним чином заміщеного (Rb)- 4-метокситіобензаміду (503).

4-(4,5,6,7-Тетрагідро-тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)-фенол 505. Сполуку 504 (18.0г, 47.3ммоль) розчиняють у етанолі (300мл). У охолоджений (-78 °C) розчин додають трибромід бору (5г, 236ммоль) по краплинах. Після одного часу охолодження розчин видаляють й суміш перемішують 16год при кімнатній температурі. Реакцію гасять з MeOH, суміш концентрують у вакуумі даючи сполуку 505 у вигляді олії, яку застосовують на наступному етапі без подальшого очищення.

Загальна процедура для синтезу сполук 508. Сполуки 508 одержують починаючи зі сполуки 505 подібним способом, як описано для синтезу сполуки 7 й 21 (див. схеми 1-4). У вигляді типового прикладу ми описуємо синтез сполуки 508 (Ra=F, Rb=H, Rc=C2).

t-бутил складний ефір 3-[2-(4-(Гідрокси-феніл)-6,7-дигідро-4Н-тіазол[5,4-с]піридин-5-іл)-пропіонової кислоти (506, Rb=H, Rc=C2). До суспензії 505 (Rb=H, 5.8г, 25.1ммоль) у MeOH (100мл) й DIPEA (5.1мл, 30.1ммоль, 1.2екв) додають t-бутил акрилат (4.4мл, 30.1ммоль, 1.2екв) й суміш нагрівають зі зворотнім холодильником 16год, після цього часу TLC аналіз (диетил ефір, Rf 0.2) виявляє повне перетворення 505. Реакційну суміш концентрують у вакуумі й осад розчиняють у EtOAc, промивають 5 % NaHCO₃ й органічний шар висушують (Na₂SO₄) й далі концентрують при зниженому тиску. Одержану олію очищують хроматографією на силікагелі (диетил ефір) одержуючи сполуку 506 (Rb=H, Rc=C2) на виході 79 % у якості твердого білого матеріалу.

t-бутил складний ефір 3-[2-(4-(2-Фтор-бензилокси)-феніл)-6,7-дигідро-4Н-тіазол[5,4-с]піридин-5-іл)-пропіонової кислоти (507, Ra=2F, Rb=H, Rc=C2). До суспензії 506 (Rb=H, Rc=C2, 0.5г, 1.4ммоль) у DMA (4мл) додають трифеніл фосфін (0.45г, 1.7ммоль, 1.25г), діізопропил азодикарбоксилат (0.33мл, 1.7ммоль, 1.25екв) й 2-фтор бензиловий спирт (0.17мл, 1.56ммоль, 1.15г) й суміш перемішують при кімнатній температурі 16год. Реакційну суміш перемішують у диетил ефірі (150мл) й промивають з 3 × 50 мл води. Поєднані органічні шари висушують (Na₂SO₄) й далі концентрують при зниженому тиску. Одержану олію очищують хроматографією на силікагелі (диетил ефір/нафтовий ефір, 2/1, v/v) одержуючи сполуку 507 (Ra=2F, Rb=H, Rc=C2) на виході 67 % у якості твердого білого матеріалу.

3-[2-(4-(2-Фтор-бензилокси)-феніл)-6,7-дигідро-4Н-тіазол[5,4-с]піридин-5-іл)-пропіонова кислота (38, Ra=2F, Rb=H, Rc=C2). Сполуку 507, Ra=2F, Rb=H, Rc=C2, 0.43г, 0.9ммоль) розчиняють у 4N HCl у диоксані (10мл). Суміш перемішують 16год при кімнатній температурі. Суміш концентрують у вакуумі й одержаний твердий матеріал промивають з діізопропил ефіром, даючи 38 у якості твердої білої речовини (Ra=2F, Rb=H, Rc=C2, 0.42г, 97 %). Сполука 38: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ ч. на млн. 2.88-3.03 (m, 2H), 3.06-3.14 (m, 1 H), 3.20 (m, 1 H), 3.48 (broad signal, 3 H), 3.73-3.87 (m, 1 H), 4.44 (bd, J=15.9, 6.0 Гц, 1 H), 4.72 (b, J=15.9 Гц, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 7.16 (d, J=8.6 Гц, 2 H), 7.23-7.32 (m, 2 H), 7.41-7.49 (m, 1 H), 7.59 (dt, J=7.6, 1.5 Гц, 1 H), 7.87 (d, J=8.6 Гц, 2 H), 11.63 (br. s., 1 H); LC-MS (Спосіб А): Rt 1.3, [M+H]⁺ 473.

4-Бром-N-(4-хлор-піридин-3-іл)-бензамід (510). Суміш 4-аміно-3-хлорпіридину (509, 5.9г, 46,2 ммоль), 4-бромбензоїл хлориду (15, 11.15г, 50.8ммоль) й карбонату калію (22.4г, 161.7 ммоль) у ацетонітрилі (150мл) нагрівають зі зворотнім холодильником 24год. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, знову розчиняють у DCM й розчин промивають з водою. Органічний шар висушують (MgSO₄), концентрують й одержану олію очищують колонковою хроматографією на силікагелі (DCM/MeOH, 99/1, v/v, Rf 0.2) даючи чистий 510 (10.4г, 72 %) у вигляді олії. Коли застосовують заміщену сполуку 15, Rb введений у сполуку 510.

2-(4-Бром-феніл)-тіазол-[4,5с]-піридин (511). Сполуку 510 (10.4г, 33.4ммоль) суспендують у толуолі (400мл) й додають реагент Лавессона (9.4г, 23.4ммоль, 0.7екв) й суміш нагрівають зі зворотнім холодильником 24 год., після цього часу TLC аналіз (DCM/MeOH, 97/3, v/v, Rf 0.7) виявляє завершену реакцію. Суміш концентрують у вакуумі й у олію додають NaHCO₃ (5 % розчин, 200мл) й суспензію екстрагують з DCM (3 × 200мл). Поєднані органічні шари висушують над MgSO₄, концентрують й олію очищують колонковою хроматографією на силікагелі (DCM/MeOH, 99/1 до 97/3, v/v) даючи чистий 511 (8.7г, 89 %) у вигляді олії.

2-(4-Бензилокси-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-тіазол-[4,5с]-піридин (518). Сполуки 518 одержують починаючи з 511 подібним способом, як описано для синтезу сполуки 27 у схемах 4 й 7. Відповідні хвости Rc можуть бути зв'язані з 518 подібним способом, як описано для сполуки 27.

4-{2-[4-(3,5-Дифтор-бензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-4Н-тіазол-[4,5с]-піридин-5-іл]-масляна кислота (446, Ra=3,5-F, Rb=H, Rc=C3). Сполуку 519 (Ra=3,5-F, Rb=H, Rc=C3, 0.79г, 1.58ммоль) розчиняють у 4N HCl у диоксані (25мл), перемішують 18год при 50 °C й 70год при кімнатній температурі. Суміш концентрують у вакуумі й одержану олію перемішують у диетил ефірі,

одержуючи на виході 446 у якості твердої білої речовини (0.72г, 94 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ ч. на млн.: 2.03-2.15 (m, 2 H), 2.40 (t, $J=7.3$ Гц, 2 H), 3.12-3.22 (m, 1 H), 3.32 (broad signal, 3 H), 3.40 – 3.51 (m, 1 H), 3.75 – 3.90 (m, 1 H), 4.36 (dd, $J=15.2, 6.8$ Гц, 1 H), 4.59 (d, $J=15.2$ Гц, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 7.05 (tt, $J=9.0, 2.3$ Гц, 1 H), 7.09-7.18 (m, 4 H), 7.84 (d, $J=8.9$ Гц, 2 H), 11.17 (br. s., 1 H); Rt 1.33, $[\text{M}+\text{H}]$ 502.

2-{2-[4-(3,5-Дифтор-бензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-Н-оксазоло[4,5-с]піридин-5-іл]-оцтова кислота (463). 2-[4-(3,5-дифтор-бензилокси)-феніл]-4,5,6,7-тетрагідро-оксазоло[4,5-с]піридин (27, $\text{Ra}=3,5\text{-diF}$, $\text{Rb}=\text{H}$) синтезують наступним шляхом С, як описано вище. Сполуку 27 ($\text{Ra}=3,5\text{diF}$, $\text{Rb}=\text{H}$, 0.4г, 1.17ммоль) розчиняють у ацетонітрилі (20мл). У розчин додають DIPEA (0.51мл, 2.9ммоль, 2,5екв) й t-бутил бромацетат (0.19мл, 1.29ммоль, 1.1екв). Суміш нагрівають зі зворотнім холодильником 6 год., після цього часу LCMS аналіз виявляє завершену реакцію. Суміш концентрують у вакуумі, додають воду й суспензію екстрагують з DCM (3 × 200мл). Поєднані органічні шари висушують над MgSO_4 , концентрують й олію очищують колонковою хроматографією на силікагелі (диетил ефір/нафтовий ефір, 3/1, v/v). Одержану олію суспендують у 4N HCl у диоксані (20мл). Суміш перемішують при 45 °C 5 год. й при кімнатній температурі 16год. Суміш концентрують у вакуумі даючи білий твердий матеріал. Твердий матеріал промивають 3 години з диетил ефіром, даючи 463 (0.39г, 91 %) у якості твердої білої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ ч. на млн.: 3.10 – 3.20 (m., 2 H), 3.70 – 3.80 (m., 2 H), 4.31 (s, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 7.02-7.10 (m, 1 H), 7.13 – 7.20 (m, 4 H), 7.92 (d, $J=8.8$ Гц, 2 H), 9.53-12.44 (br.s., 1 H); Rt 1.51; $[\text{M}+\text{H}]$ 401.

2-{2-[4-(3,5-Дифтор-бензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-Н-оксазоло[4,5-с]піридин-5-іл]-пропіонова кислота (464). Сполуку 27 ($\text{Ra}=3,5\text{diF}$, $\text{Rb}=\text{H}$, 0.4г, 1.17ммоль) розчиняють у ацетонітрилі (20мл). У розчин додають DIPEA (0.51мл, 2.9ммоль, 2,5екв) й t-бутил 2-бром-пропіоновий складний ефір (0.27мл, 1.29ммоль, 1.1екв). Суміш нагрівають зі зворотнім холодильником 24 год., після цього часу LCMS аналіз виявляє завершену реакцію. Суміш концентрують у вакуумі, додають воду й суспензію екстрагують з DCM (3 × 200мл). Поєднані органічні шари висушують на MgSO_4 , концентрують й олію очищують колонковою хроматографією на силікагелі (диетил ефір/нафтовий ефір, 3/2, v/v, R_f 0.3). Одержану олію суспендують у 4N HCl у диоксані (20мл). Суміш перемішують при 45 °C 5 год. й при кімнатній температурі 16год. Суміш концентрують у вакуумі даючи білий твердий матеріал. Твердий матеріал промивають 3 години з диетил ефіром, даючи 464 (0.41г, 89 %) у якості твердої білої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ ч. на млн.: 1.66 (d, $J=7.1$ Гц, 3 H), 3.17 (br. s., 2 H), 3.74 (br. s., 2 H), 4.33-4.52 (m, 4 H), 5.22 (s, 2 H), 7.02-7.11 (m, 1 H), 7.13 – 7.25 (m, 4 H), 7.92 (d, $J=8.8$ Гц, 2 H); Rt 1.53, $[\text{M}+\text{H}]$ 415.

3-{2-[4-(3,5-Дифтор-бензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-4Н-оксазоло[4,5-с]піридин-5-іл]-циклопентан карбоксильна кислота (465, 1/1 цис-транс суміш). Сполуку 27 ($\text{Ra}=3,5\text{diF}$, $\text{Rb}=\text{H}$, 0.1г, 0.29ммоль) розчиняють у 1,2-дихлоретані (5мл). У розчин додають 3-оксо-циклопентан-карбоксильну кислоту (0.05г, 0.41ммоль, 1.4екв), натрій триацетокси борогідрид (0.11г, 0.53ммоль, 1,8екв) й AcOH (0.03мл, 0.58ммоль, 2екв). Суміш перемішують 16 год., після цього часу LCMS аналіз виявляє завершену реакцію. У суміш додають насичений розчин NH_4Cl й суміш екстрагують з DCM. Поєднані органічні шари концентрують у вакуумі й олію очищують колонковою хроматографією на силікагелі (DCM/MeOH, 9/1, v/v) даючи сполуку 465 у вигляді цис/транс суміші у співвідношенні 1/1.

Rt 1.27, $[\text{M}+\text{H}]$ 455.

4-{2-[4-(2,3-Дифтор-бензилокси)-2-метил-феніл]-6,7-дигідро-4Н-оксазоло-[4,5с]-піридин-5-іл]-пентанова кислота (393). Сполуку 22 ($\text{Rb}=2\text{Me}$, $\text{Rc}=\text{H}$) одержують шляхом перемішування 29 ($\text{Rb}=2\text{Me}$) у суміші TFA й DCM 16год. Розчинники випарюють даючи сирий 22 ($\text{Rb}=2\text{Me}$, $\text{Rc}=\text{H}$) у вигляді олії, яку застосовують на наступному етапі без подальшого очищення. Колонку SCX-2 застосовують, щоб отримати вільну основу сполуки 22 ($\text{Rb}=2\text{Me}$, $\text{Rc}=\text{H}$, 1г, 4.3ммоль), яку розчиняють у MeOH. До цього розчину додають етил левулінат (2.46мл, 17.4ммоль, 4екв), AcOH (0.5мл, 8.7ммоль, 2екв) й гідроксид палладію на вуглецї. Реакційну суміш струшують при тиску 4 атм водню. Після 16год, ELSD виявляє, що реакція іще не завершена. Додають іншу порцію етил левулінату (2.46мл, 17.4ммоль, 4екв) й гідроксиду палладію на вуглецї й продовжують гідрогенізацію при 4 атм 72год. Суміш дегазують, фільтрують над "Хайфло" й осад промивають з MeOH. Фільтрат концентрують у вакуумі й одержану олію очищують колонковою хроматографією на силікагелі, даючи 522 ($\text{Rb}=2\text{Me}$, $\text{Rc}=\text{xCH}_2(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$) у виході 41 %. Подальшу бензиляцію 522 з 2,3-ди-фтор-бензил бромідом виконують подібним способом як описано для сполук на Схемах 1-5, одержуючи сполуку 523. У кінці, останню розчиняють у розчині гідроксиду натрію у етанолі (18мл, 0.3М) й розчин перемішують при 50 °C 16год. Суміш концентрують у вакуумі й осад перемішують у диетил ефірі, даючи 393 у якості твердої білої

речовини (Ra=2,3-diF, Rb=2Me, Rc=CH₂(CH₃)CH₂CH₂C(=O)OH). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ч. на млн. 1.40 (d, J=5.9 Гц, 3 H), 1.74-1.93 (m, 1 H), 2.15 – 2.30 (m, 1 H), 2.31-2.50 (m, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 3.04 – 3.15 (m, 1 H), 3.22-3.35 (m, 1 H), 3.45-3.69 (m, 2 H), 3.72 – 3.85 (m, 1 H), 4.22-4.46 (m, 2 H), 5.25 (s, 2 H), 6.98-7.07 (m, 2 H), 7.20-7.29 (m, 1 H), 7.34-7.45 (m, 2 H), 7.87 (d, J=8.6 Гц, 1 H), 10.49-10.69 (br.band, 1 H), 11.47-13.29 (br.band, 1 H). Rt 1.37, [M+H] 457.

4-{2-[4-(2,3-Дифтор-бензилокси)-2-метил-феніл]-6,7-дигідро-4H-оксазоло[4,5-c]-піридин-5-іл]-2-метил-масляна кислота (394). Сполуку 22 (Rb=2Me, 1г, 3.8ммоль) розчиняють у ацетонітрилі (10мл) й у розчин додають DIPEA (1.93 мл, 11.25ммоль), натрій йодид (0.56г, 3.75ммоль) й метил складний ефір 4-хлор-2-метилмасляної кислоти (0.85г, 5.6ммоль). Суміш перемішують при 60 °С 16год, після цього часу знову додають DIPEA (1.93 мл, 11.25ммоль), натрій йодид (0.56г, 3.75ммоль) й додають метил складний ефір 4-хлор-2-метилмасляної кислоти (0.85г, 5.6ммоль) й перемішування продовжують 30год при 60 °С. Суміш концентрують у вакуумі й очищують колонковою хроматографією на силікагелі (DCM/MeOH, 95/5 до 9/1, v/v) даючи 525 (Rb=2Me; Rd=Me) у вигляді олії. Сполуку 525 (Rb=2Me; Rd=Me) бензилюють при реакції Міцунобу подібним способом, як описано вище для синтезу 23. Одержані сполуки 526 (0.5ммоль) розчиняють у етанолі (20мл) й додають 2N NaOH розчин (4мл) й суміш перемішують 2год при 50 °С. Розчин нейтралізують з 1M HCl, екстрагують з DCM (3 × 20мл) й органічні шари висушують на MgSO₄. Випарювання розчинника призводить до виділення чистої сполуки 394. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ч. на млн. 1.09 (d, J=7.1 Гц, 3 H), 1.51 – 1.61 (m, 1 H), 1.80-1.92 (m, 1 H), 2.36-2.46 (m, 1 H), 2.56 (t, J=7.1 Гц, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 2.72 – 2.78 (m, 2 H), 2.79 – 2.85 (m, 2 H), 3.39-3.47 (m, 2 H), 5.24 (s, 2 H), 6.95-7.04 (m, 2 H), 7.20-7.29 (m, 1 H), 7.35-7.47 (m, 2 H), 7.82 (d, J=8.6 Гц, 1 H), 10.85-13.06 (br.band, 1 H). LC-MS: Rt 1.38, [M+H] 457.

4-{2-[4-(2,3-Дифтор-бензилокси)-2-метил-феніл]-6,7-дигідро-4H-оксазоло-[4,5c]-піридин-5-іл]-3-метил-масляна кислота (437).

Синтез метил складного ефіру 4-Хлор-3-метил-масляної кислоти.

4-Метил-дигідро-фуран-2-он (4г, 39.95ммоль) розчиняють у MeOH (10мл) й розчин охолоджують до -10 °С. Тіоніл хлорид (3.6мл, 49.9ммоль) додають по краплинах. Суміш перемішують при -10 °С 2год й далі 16год при кімнатній температурі. Суміш концентрують у вакуумі, даючи сирий метил складний ефір 4-хлор-3-метил-масляної кислоти (4г, 87 %) який застосовують на наступному етапі без подальшого очищення.

Сполуку 22 (Rb=2Me, Rd=Me) вибірково алкілюють у позиції азоту з метил складним ефіром 4-хлор-3-метил-масляної кислоти, даючи 528. Подальша бензиляція 528 за умов раніше описаної реакції Міцунобу дає 529. Сполуку 529 деметилують подібним способом, як описано вище, для синтезу сполуки 394, даючи сполуку 437 (Ra=2,3-diF, Rb=2Me, Rd=H) у якості твердої білої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ч. на млн. 1.12 (d, J=6.6 Гц, 3 H), 2.26 (dd, J=16.3, 7.3 Гц, 1 H), 2.44-2.57 (m, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.99-3.96 (m, 6 H), 4.10 – 4.65 (br. b., 2 H), 5.24 (s, 2 H), 6.96-7.08 (m, 2 H), 7.18-7.27 (m, 1 H), 7.31-7.43 (m, 2 H), 7.88 (d, J=8.6 Гц, 1 H), 10.17-11.21 (br.band, 1 H), 11.46-13.30 (br.band, 1 H). LC-MS: Rt 1.44, [M+H] 457.

3-{2-[4-(2-феніл-циклопропил)-3-фтор-феніл]-6,7-дигідро-4H-оксазоло-[4,5-c]-піридин-5-іл]-циклобутан карбоксильна кислота (459 транс).

2-Феніл-циклопропил-трифторборан. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(2-феніл-циклопропил)-[1,3,2]діохаборолан (3.1г, 12.7ммоль) у MeOH (48мл) й воду (12мл) охолоджують до 0 °С. Додають калій біфторид (6.96г, 88.9ммоль, 7екв) й суміш перемішують 16год при кімнатній температурі. Суміш концентрують у вакуумі й осад спів-випарюють з ацетонітрилом (3 × 40мл). Осад промивають з теплим ацетонітрилом (3 × 40мл) й поєднані ацетонітрилові промиви концентрують, даючи 2-феніл-циклопропил-трифторборан (2г, 71 %). Це похідне трифторборану (1.8г, 8.2ммоль, 1.3ммоль) розчиняють у дегазованому толуолі/вода (137.5мл, 10/1, v/v) й додають триосновний калій фосфат (5.2г, 24.7ммоль, 3.9екв). Суміш перемішують 15 хвилин й до цього розчину додають сполуку 28 (Rb=3F, 2.5г, 6.3ммоль), палладій(II) ацетат (71.2мг, 0.3ммоль, 0.05екв) й 2-дициклогексилфосфіно-2,6-ди-ізопропокси-1,1-біфеніл (296мг, 0.6ммоль, 0.1екв, RuPhos). Суміш перемішують при 115 °С 3 год., після цього часу TLC аналіз (Et₂O/PA, 3/7, v/v) виявляє завершену реакцію. Суміші дають досягти кімнатної температури й розбавляють з EtOAc (300мл) й розчин промивають з водою. Органічний шар висушують на MgSO₄ й концентрують у вакуумі даючи олію, яку очищують колонковою хроматографією на силікагелі (Et₂O/PA, 3/7, v/v) даючи чистий 530 (2.54г, 92 %) у якості твердої білої речовини. VOC у 530 видаляють при кислотних умовах, даючи 531, який трансформують до 532 при умовах для введення Rc-хвосту, як описано вище. Сполуку 532 (чистий транс, 0.45г, 0.94ммоль) розчиняють у 20 мл 4M HCl у диоксані. Розчин перемішують 16год при кімнатній температурі. Суміш концентрують у вакуумі й перемішують у диетил ефірі. Одержаний твердий матеріал фільтрують, даючи сполуку 459 (транс, 0.36г, 83 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ч. на млн.

1.27 (d, J=7.3 Гц, 3 H), 1.51-1.70 (m, 2 H), 2.26-2.40 (m, 2 H), 3.05-3.23 (m, 3 H), 3.27 (dd, J=13.1, 4.8 Гц, 2 H), 3.55-3.84 (m, 3 H), 4.37 (br. s., 2 H), 7.14-7.23 (m, 3 H), 7.26-7.35 (m, 3 H), 7.64 (d, J=11.1, Гц, 1 H), 7.74 (d, J=8.3 Гц, 1 H), 10.00-11.79 (br.band, 1 H), 11.93-13.53 (br.band, 1 H). LC-MS: Rt 1.36, [M+H] 433.

5 4-(2-{4-[2-(3,5-Дифтор-феніл)-вініл]-феніл}-6,7-дигідро-4Н-оксазоло[4,5с]-піридин-5-іл)-
масляна кислота (451). Розчин сполуки 28 (Rb=H, 4.3г, 11.1ммоль), пінакол складного ефіру
транс-2-(3,5-дифторфеніл)вініл борної кислоти (4.09мл, 16.7ммоль, 1.5екв) у толуолі (100мл)
дегазують. До цього розчину додають хлор (2-дициклогексилфосфіно-2,4,6-три-ізопропопил-1,1-
біфеніл)[2-(2-аміноетил)пентил]палладій(II) метил-*t*-бутил ефір адукт (183.8мг, 0.22ммоль,
10 0.02екв) й додають триосновний калій фосфат (7.08г, 33.3ммоль, 3.0екв). Суміш перемішують
24год при 115 °С, після цього часу LC-MS аналіз виявляє завершену реакцію. Суміші дають
досягти кімнатної температури й розбавляють з EtOAc (300мл) й розчин промивають з розчином
5 % NaHCO₃. Органічний шар висушують на MgSO₄ й концентрують у вакуумі даючи олію, яку
очищують колонковою хроматографією на силікагелі (DCM/MeOH, 99.5/0.5, v/v) даючи чистий
15 533 (3.4г, 69 %) у якості твердої білої речовини. ВОО у 533 видаляють при кислотних умовах,
даючи 534, який трансформують до 535 при умовах для введення Rс-хвосту як описано вище.
Сполуку 535 (0.45г, 0.94ммоль) розчиняють у 20 мл 4М HCl у диоксані. Розчин перемішують
16год при 55 °С. Суміш концентрують у вакуумі й перемішують у диетил ефірі. Одержаний
твердий матеріал фільтрують, даючи сполуку 451 (0.426г, 95 %).

20 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч. на млн. 2.02-2.14 (m, 2 H) 2.40 (t, J=7.1 Гц, 2 H) 3.07-3.18 (m,
1 H) 3.23-3.38 (m, 3 H) 3.65-3.72 (m, 1H) 3.78-3.89 (m, 1 H) 4.23 – 4.35 (m, 1 H) 4.41-4.54 (m, 1 H)
6.96-7.05 (m, 1 H) 7.28-7.37 (m, 3 H) 7.41 (d, J=16.4 Гц, 1 H) 7.74 (d, J=8.3 Гц, 2 H) 7.98 (d, J=8.3
Гц, 2 H) 11.25 (br. s., 1 H). LC-MS: Rt 1.39, [M+H] 425.

4-(2-{4-[2-(3,5-Дифтор-феніл)-етил]-феніл}-6,7-дигідро-4Н-оксазоло[4,5с] піридин-5-іл)-
25 масляна кислота (452). Сполуку 533 (1.5г, 3.4ммоль) розчиняють у MeOH (250мл). У суспензію
додають гідроксид палладію на вуглеці (20 %, 0.2г, 1.42ммоль, 0.42екв). Суміш поміщають над
покривом водню при кімнатній температурі й 1 атмосфері. Після 24 год., LC-MS аналіз виявляє
завершену реакцію (TLC аналіз: DCM/MeOH, 99/1, v/v). Суміш фільтрують над "Хайфло" й
фільтрат концентрують у вакуумі даючи 536 (1.43г, 95 %) у вигляді олії. Сполуку 536
30 перетворюють у відповідне похідне хвосту 538 як описано вище. Знімають захист *t*Bu або
метилових складних ефірів подібним способом як описано вище. Сполука 452: ¹H ЯМР (400
МГц, DMSO-d₆) δ ч. на млн. 1.99-2.13 (m, 2 H) 2.39 (t, J=7.2 Гц, 2 H) 2.96 (s, 4 H) 3.18 (broad band,
2 H) 3.25-3.33 (m, 2 H) 3.51-3.95 (broad band, 2 H) 4.34 (br. s., 2 H) 6.85-6.98 (m, 3 H) 7.37 (d,
J=8.3 Гц, 2 H) 7.88 (d, J=8.3 Гц, 2 H) 10.67-11.61 (broad band, 1 H) 11.86-12.71 (broad band, 1 H).
35 LC-MS: Rt 1.36, [M+H] 427.

Одержання чистих енантіомерів хіральних сполук 1 і 2. Сполуки, що мають, наприклад,
метилове заміщення ує Rс-хвості, дають суміші енантіомерів як тестова сполука. Розділення
цієї суміші на чисті енантіомери може бути виконане хіральними HPLC техніками з моменту,
коли хіральний хвіст, введений у центр, тобто, наприклад, сполуки 1, 2, 7, 8, 9, 21, 22, 23. Для
40 фахівця очевидно, що невеликі зміни у центр можуть призвести до різного ходу у процесі
хорального розділення. Тому, кожен сполуку захищають, використовуючи широкий ряд умов, як
от хоральний колонковий матеріал й елюенти. Таким чином, для кожної сполуки визначено, на
якому етапі й при яких умовах хірального розділення це розділення буде найбільш успішним.
Розділені кінцеві продукти названі як Rel1 й Rel2, оскільки абсолютна конфігурація іще не
45 визначена. Цей процес ілюструється наступними типовими прикладами.

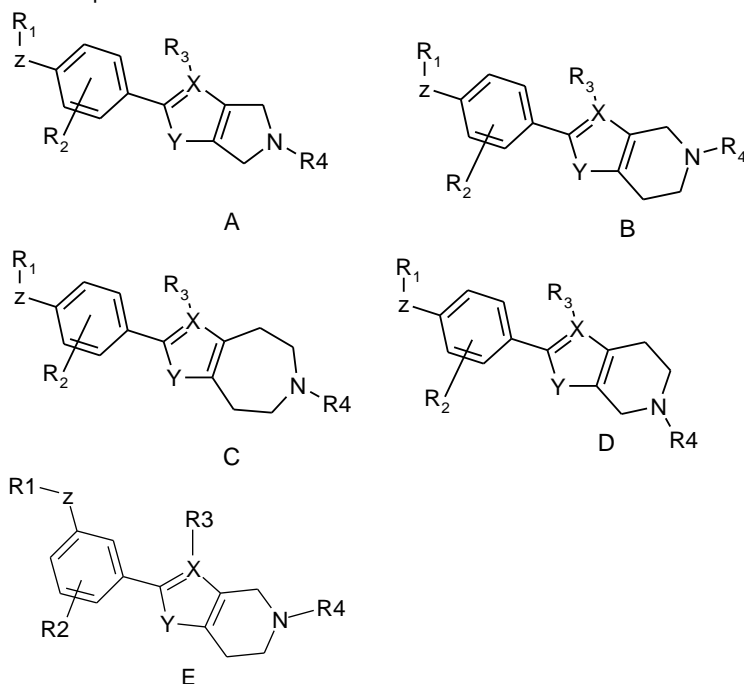
(+) і (-)енантіомери *t*-бутил складного ефіру 3-[2-(4-Гідрокси-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-
оксазоло[4,5-с]піридин]-2-метил-пропіонової кислоти 22b (Rb=H). Сполука 22b одержують у
вигляді енантіомерної суміші, як описано у Схемі 5. Енантіомерну суміш розділяють хіральним
HPLC застосовуючи наступну хоральну систему HPLC. Стаціонарна фаза: Chiralcel OD-H (5
50 мікрон); мобільна фаза: *n*-гептан/2-пропанол (90/10, v/v) +0.1 %TFA; рівень потоку 1 мл/хвил;
визначення UV при 280nm. Сполука 22b-rel1: [α]_D²⁵ = +37.1; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ ч.
на млн. 1.14 (d, J=6.8 Гц, 3 H) 1.43 (s, 9 H) 2.54 (dd, J=12.1, 6.2 Гц, 1 H) 2.60-2.70 (m, 1 H) 2.73 –
2.77 (m, 2 H) 2.80-2.97 (m, 3 H) 3.49 (d, J=14.1 Гц, 1 H) 3.60 (d, J=14.1 Гц, 1 H) 6.71-6.96 (br.band,
1 H) 6.84 (d, J=8.6 Гц, 2 H) 7.82 (d, J=8.6 Гц, 2 H). Сполука 22-rel2: [α]_D²⁵ = -35.9; ¹H ЯМР (400 МГц,
55 Хлороформ-*d*) δ ч. на млн. 1.14 (d, J=6.8 Гц, 3 H) 1.42 (s, 9 H) 2.53 (dd, J=12.4, 6.2 Гц, 1 H) 2.60-
2.70 (m, 1 H) 2.72-2.79 (m, 2 H) 2.80-2.96 (m, 3 H) 3.49 (d, J=14.1 Гц, 1 H) 3.59 (d, J=14.1 Гц, 1 H)
6.83 (d, J=8.6 Гц, 2 H) 7.45-7.75 (br.band, 1 H) 7.79 (d, J=8.6 Гц, 2 H).

(+) й (-) енантіомери *t*-бутил складного ефіру 3-[2-(4-гідрокси-3-F-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-
оксазоло[4,5-с]піридин]-2-метил-пропіонової кислоти 22b (Rb=3F). Сполуку 22b (Rb=H)
60 одержують у вигляді енантіомерної суміші, як описано у Схемі 5. Енантіомерну суміш ws

розділяють хіральною HPLC, застосовуючи наступну хіральну систему HPLC. Стаціонарна фаз: Chiralcel OD-H (5 μ m); мобільна фаз: n-гептан/2-пропанол (90/10, v/v) +0.1 %TFA; рівень потоку 1мл/хвил; визначення UV при 280nm. Сполука 22b-rel1: $[\alpha]^{25} = -36.4$ (MeOH). Сполука 22-rel2: $[\alpha]^{25} = +34.8$; ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ч. на млн. 1.15 (d, J=6.8 Гц, 3 H) 1.43 (s, 9 H) 2.54 (dd, J=11.9, 6.2 Гц, 1 H) 2.60-2.71 (m, 1 H) 2.73 – 2.79 (m, 2 H) 2.81-2.96 (m, 3 H) 3.49 (d, J=14.1 Гц, 1 H) 3.59 (d, J=14.1 Гц, 1 H) 4.88-6.89 (br.band, 1 H) 7.02 (t, J=8.5 Гц, 1 H) 7.61-7.73 (m, 2 H).

rel 1 й rel 2 сполуки 3-{2-[4-(2,3-diF-бензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-Н-оксазоло[4,5-с]піридин-5-іл}-масляної кислоти 175. tбутил захищене похідне 175 розділяють на його чисті енантіомери шляхом хіральної HPLC. Стаціонарна фаз: Chiralpak IC (5 μ); код колонки по.: WJH022830; розміри: 250 \times 4.6 mm; мобільна фаза: n-Гептан/DCM/етанол (50/50/1) + 0.1 % DEA; рівень потоку: 1 мл/хвил; впорскування: 5 μ l; визначення: UV(290 nm). Зняття захисту таким чином одержаних чистих енантіомерів призводить до виділення тестових сполук 426 й 425. Сполука 426, rel1: $[\alpha]^{25} = -22$ (MeOH), Rt 1.3, [M+H] 429. Сполука 425 rel2: $[\alpha]^{25} = +19.9$ (MeOH); Rt 1.3, [M+H] 429.

Таблиця 1



20

No.	R1	Z	R2	X	Y	R3	Струк-тура	R4	Rt (хвил) LC-MS
31	4Cl-феніл	CH ₂ N	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,37
32	циклогексил	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,46
33	2F-феніл	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,39
34	2,6диCl-феніл	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,4
35	2F-феніл	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,37
36	2F-3піридил	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,21
37	феніл	CH ₂	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,38
38	2F-феніл	CH ₂ O	H	N	S		D	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,3
39	феніл	N	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,31
40	2,6диCl-феніл	CH ₂ O	H	N	S		D	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,35
41	феніл	C=C	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,42
42	феніл	(CH ₂) ₂	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,45
43	феніл	SO ₂	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	#
44	феніл	S	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,43
45	бензил	S	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,41
46	феніл	O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,37

No.	R1	Z	R2	X	Y	R3	Струк-тура	R4	Rt (хвил) LC-MS
47	феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,32
48	2F-феніл	CH ₂ O	2Cl	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,43
49	феніл	CH ₂ SO ₂	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,16
50	феніл	CH ₂ O	3-пуг	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,27
51	2F-феніл	CH ₂ O	3F	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,34
52	феніл	C=O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,23
53	феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,17
54	2F-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,18
55	2,3-диF-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,19
56	2F-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,15
57	2,3-диF-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,16
58	4Cl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,37
59	2F-феніл	CH(Me)-O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ -COOH	#
60	2,6-диCl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,32
61	4Cl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,29
62	2,6-диCl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,36
63	2F-феніл	NH	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,33
64	2F-феніл	CH ₂ O	H	C	N	H	A	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,32
65	2F-феніл	зв'язок	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,33
66	2F-феніл	O	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,34
67	2F-феніл	CH ₂ O	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,36
68	2F-феніл	CH ₂ N	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,29
69	2F-феніл	CH ₂ O	H	C	O	CH ₃	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,38
70	2F-феніл	CH ₂ O	H	C	O	H	C	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,35
71	2F-феніл	CH ₂ O	H	C	O	H	A	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,32
72	2F-феніл	CH ₂ O	H	C	O	H	D	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,36
73	2F-феніл	CH ₂ O	2F	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,35
74	4CF ₃ -феніл	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	#
75	феніл	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,46
76	феніл	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,46
77	4Cl-феніл	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,56
78	4Cl-феніл	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -COOH	1,76
79	2F-феніл	цикло-пропил	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,46
80	2F-феніл	OCH ₂	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,39
81	феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,54
82	феніл	C≡C	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,63
83	2F-феніл	C≡C	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,65
84	3F,5Cl-феніл	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,8
85	4CF ₃ -феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,77
86	4Cl-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,65
87	2F-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,58
88	2,3-диF-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,59
89	2F-феніл	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,61

No.	R1	Z	R2	X	Y	R3	Струк- тура	R4	Rt (хвил) LC-MS
90	феніл	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,69
91	4Cl-феніл	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,75
92	2,3-диF-феніл	O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,77
93	3,4-диF-феніл	O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,8
94	4CF ₃ -феніл	O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,98
95	2CH ₃ -феніл	O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	2,09*
96	4CH ₃ -феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,97*
97	4CH ₃ O-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,93*
98	4CF ₃ -феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	2,1*
99	4CF ₃ O-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	2,08*
100	4F-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,98*
101	3CH ₃ O-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,86*
102	3F-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,87*
103	3CF ₃ O-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	2*
104	3CF ₃ -феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	2,04*
105	2,6диF-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,82*
106	2,5диF-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,83*
107	2F,6Cl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,84*
108	2,3,6триF-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,82*
109	3,4диF-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,84*
110	2,4диF-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,84*
111	3CH ₃ -феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,86*
112	3,5диF-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,85*
113	2CF ₃ -феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,88*
114	3,4диF-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,68
115	2F-феніл	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,53
116	феніл	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,53
117	4Cl-феніл	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,59
118	2,3диF-феніл	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,52
119	3,4диF-феніл	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,74
120	4CF ₃ -феніл	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,8
121	4CH ₃ -феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,86*
122	4CF ₃ -феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,89*
123	4CF ₃ O-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,93*
124	4F-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,83*
125	3CH ₃ O-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,82*
126	3F-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,82*
127	4Cl-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,88*

No.	R1	Z	R2	X	Y	R3	Струк-тура	R4	Rt (хвил) LC-MS
128	3CF ₃ O-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,91*
129	2F-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,82*
130	3CF ₃ -феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,9*
131	2CH ₃ -феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,85*
132	2,6диF-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,8*
133	2,5диF-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,84*
134	2F,6Cl-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,89*
135	2,3,6триF-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,84*
136	2,6диCl-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,87*
137	2,3диF-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,84*
138	3,4диF-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,86*
139	2,4диF-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,86*
140	2,5диCl-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,91*
141	3CH ₃ -феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,86*
142	3,5диF-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,84*
143	2Cl-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,9*
144	2CF ₃ -феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,89*
145	3,4диCl-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,95*
146	феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,48
147	феніл	CH ₂ O	H	N	O		D	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,28
148	3,4диF-феніл	CH ₂ O	3Me	C	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,68
149	4CF ₃ -феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,63
150	2CH ₃ -феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,48
151	3,4диF-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,56
152	4F-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,55
153	3,5диF-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,48
154	2,3диF-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,32
155	3,4диF-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,63
156	4CF ₃ -феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,82
157	4Cl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,72
158	2F-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,44
159	феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,87*
160	4CF ₃ -феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	2,03*

No.	R1	Z	R2	X	Y	R3	Струк- тура	R4	Rt (хвил) LC-MS
161	4CF ₃ O- феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	2,03*
162	4F-феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,89*
163	3CH ₃ O- феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,85*
164	3F-феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,89*
165	4Cl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,94*
166	3CF ₃ O- феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,97*
167	2F-феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,92*
168	3CF ₃ -феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	2*
169	3Cl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,95*
170	2CH ₃ -феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,91*
171	4CH ₃ -феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,92*
172	2,6-диF- феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,89*
173	2F,6Cl- феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,92*
174	2,6диCl- феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,97*
175	2,3-диF- феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,3
176	3,4-диF- феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,89*
177	2,4-диF- феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,89*
178	2,5-диCl- феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,99*
179	3CH ₃ -феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,93*
180	3,5-диF- феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,9*
181	2CF ₃ -феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,96*
182	4-CH ₃ O- феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	2,0*
183	3,4-диCl- феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,6
184	4піридинуl	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,51*
185	2F,4Cl- феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,95*
186	2F,4CH ₃ - феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,95*
187	4CN-феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,84*
188	2,3,6-триF- феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,89*

No.	R1	Z	R2	X	Y	R3	Струк- тура	R4	Rt (хвил) LC-MS
189	2,5-диF- феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1.89*
190	сгексил	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	2,05*
191	2Cl,4F- феніл	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,43
192	2,3-диCl- феніл	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,48
193	феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,24
194	2F-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-C[(CH ₂) ₂]-CH ₂ - COOH	1,87
195	4CF ₃ O- феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,47
196	4F-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,35
197	феніл	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,3
198	4Cl-феніл	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,37
199	2,4диF- феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,36
200	4Me-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,39
201	3,4диF- феніл	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,35
202	3,5диF- феніл	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,35
203	4CF ₃ -феніл	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,41
204	2F-феніл	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,28
205	2,3диF- феніл	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,32
206	4CF ₃ -феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,05*
207	4F-феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,97*
208	3CH ₃ O- феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,25*
209	3F-феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,1*
210	3CF ₃ O- феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,06*
211	4Cl-феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
212	2F-феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,96*
213	3Cl-феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2*
214	4CH ₃ -феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,02*
215	2,6диF- феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,94*
216	2,3,6триF- феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,98*
217	2,6диCl- феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
218	2,3диF- феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
219	2,5диCl- феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,06*
220	3,4диF- феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2*
221	3,4диF- феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,98*
222	3CH ₃ -феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
223	2CF ₃ -феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
224	4CH ₃ O- феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,96*

No.	R1	Z	R2	X	Y	R3	Струк- тура	R4	Rt (хвил) LC-MS
225	3,5диF- феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,99*
226	2,4диF- феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,98*
227	3,4диCl- феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,42
228	2F,4CH ₃ - феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.86*
229	3,4диCl- феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,07*
230	3,5диF- феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,33
231	2CH ₃ -феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,99*
232	2Cl-феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,01*
233	4F-феніл	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,38
234	2,4диF- феніл	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,38
235	3CF ₃ -феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,39
236	4CF ₃ O- феніл	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,44
237	2F-феніл	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,26
238	3CF ₃ -феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,06*
239	2F, 6Cl- феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,99*
240	2,3диF- феніл	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,26
241	3CF ₃ O- феніл	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,42
242	2F-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CF ₂ -COOH	2,16
243	4CH ₃ -феніл	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,37
244	4F-феніл	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,33
245	2,4диF- феніл	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,33
246	3,4диF- феніл	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,3
247	3,5диF- феніл	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,3
248	4Cl-феніл	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,32
249	4CF ₃ -феніл	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,38
250	4CF ₃ O- феніл	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,38
251	3CF ₃ -феніл	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,4
252	3,4диCl- феніл	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,45
253	3CF ₃ O- феніл	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,48
254	4Cl-феніл	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,38
255	3,4диF- феніл	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,36
256	3,5диF- феніл	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,39
257	4CF ₃ -феніл	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,42
258	2F-феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,35
259	4CF ₃ -феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	3,02
260	3,5диF- феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	2,98

No.	R1	Z	R2	X	Y	R3	Струк- тура	R4	Rt (хвил) LC-MS
261	2F-феніл	CH ₂ O	2Cl	N	O		В	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,94
262	3,5диF-феніл	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		В	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,66
263	2,3диF-феніл	CH ₂ O	2Cl	N	O		В	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,33
264	4CF ₃ O-феніл	CH ₂ O	2Cl	N	O		В	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,46
265	3,5диCl-феніл	CH ₂ O	2Cl	N	O		В	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,49
266	3,5диF-феніл	CH ₂ O	2Cl	N	O		В	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,42
267	4CF ₃ -феніл	CH ₂ O	2Cl	N	O		В	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,5
268	2F-феніл	CH ₂ O	2Cl	N	O		В	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,36
269	2,6диCH ₃ -феніл	CH ₂ O	2F	N	O		В	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,36
270	2,3диF-феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH ₂ -C[(CH ₂) ₂]-COOH	1,56
271	4CF ₃ -феніл	CH ₂ O	2F	N	O		В	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,56
272	2,6диCH ₃ -феніл	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		В	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,46
273	3,4диF-феніл	CH ₂ O	2CH ₃ O	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,42
274	4CF ₃ -феніл	CH ₂ O	2CH ₃ O	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,51
275	2F-феніл	CH ₂ O	2CH ₃ O	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,37
276	3,5диF-феніл	CH ₂ O	2CH ₃ O	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,42
277	3,4диF-феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-циклобутил-СООН	1,31
278	3,4диF-феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-циклобутил-СООН	1,33
279	4Cl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-циклобутил-СООН	1,36
280	4Cl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-циклобутил-СООН	1,37
281	4F-феніл	CH ₂ O	3Cl	N	O		В	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
282	4CF ₃ -феніл	CH ₂ O	3Cl	N	O		В	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,11*
283	2F-феніл	CH ₂ O	3Cl	N	O		В	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,99*
284	4CF ₃ O-феніл	CH ₂ O	3Cl	N	O		В	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,1*
285	4Cl-феніл	CH ₂ O	3Cl	N	O		В	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,07*
286	3CF ₃ O-феніл	CH ₂ O	3Cl	N	O		В	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,14*
287	3,4диF-феніл	CH ₂ O	3Cl	N	O		В	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
288	2,4диF-феніл	CH ₂ O	3Cl	N	O		В	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,02*
289	3,4диCl-феніл	CH ₂ O	3Cl	N	O		В	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,16*
290	3,5диF-феніл	CH ₂ O	3Cl	N	O		В	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
291	2Cl-феніл	CH ₂ O	3Cl	N	O		В	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,05*
292	2F,4Cl-феніл	CH ₂ O	3Cl	N	O		В	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,06*

No.	R1	Z	R2	X	Y	R3	Струк- тура	R4	Rt (хвил) LC-MS
293	3CF ₃ -феніл	CH ₂ O	3Cl	N	O		В	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,09*
294	2,5диF-феніл	CH ₂ O	3Cl	N	O		В	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,02*
295	4CF ₃ -феніл	CH ₂ O	2F	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,56
296	4CF ₃ O-феніл	CH ₂ O	2CH ₃ O	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,54
297	3,4диF-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		В	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,47
298	3,4диF-феніл	CH ₂ O	3Cl	N	O		В	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,44
299	2,3диF-феніл	CH ₂ O	3Cl	N	O		В	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,01*
300	2,3диF-феніл	CH ₂ O	H	N	NH		В	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,1
301	2F-феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,38
302	2F-феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-циклобутил- COOH	1,29
303	2F-феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-циклобутил- COOH	1,3
304	4-фтор-індан-2-іл	O	H	N	O		В	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,39
305	індан-2-іл	O	H	N	O		В	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,37
306	4CF ₃ O-феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-циклобутил- COOH	1,41
307	4CF ₃ O-феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-циклобутил- COOH	1,43
308	індан-1-іл	O	H	N	O		В	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,39
309	4-фтор-індан-1-іл	O	H	N	O		В	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,4
310	4Cl-феніл	CH ₂ O	3Cl	N	O		В	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,48
311	3,4диF-феніл	CH ₂ O	2F	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,45
312	4F-феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-циклобутил- COOH	1,28
313	4F-феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-циклобутил- COOH	1,3
314	4CF ₃ -феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-циклобутил- COOH	1,41
315	4CF ₃ -феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-циклобутил- COOH	1,42
316	3F,4Cl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,52
317	2,4,6-триF-феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,43
318	2Cl,4F-феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,5
319	2F,3Cl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,49
320	3F,5Cl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,54
321	2,6-диF,4Cl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,52
322	2,3диCl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,59
323	2Cl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ -	1,48

No.	R1	Z	R2	X	Y	R3	Струк- тура	R4	Rt (хвил) LC-MS
								COOH	
324	2,4диCl- феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,6
325	3,5диCl- феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,63
326	3,5диF- феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-циклобутил- COOH (<i>транс</i>)	1,34
327	3,5диF- феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-циклобутил- COOH(<i>цис</i>)	1,34
328	3,4диCl- феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-циклобутил- COOH (<i>транс</i>)	1,45
329	3,4диCl- феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-циклобутил- COOH(<i>цис</i>)	1,46
330	4Cl-феніл	CH ₂ O	H	N	NH		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,16
331	3,4диF- феніл	CH ₂ O	H	N	NH		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,11
332	3,5диCl- феніл	CH ₂ O	H	N	NH		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1,11
333	3F-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1,57
334	3,5диF- феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1,65
335	2,5диF- феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1,61
336	2F,6Cl- феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1,62
337	2,4диF- феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1,59
338	4F-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1,55
339	2F,3Cl- феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1,7
340	2,4,6триF- феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1,6
341	2,6диF,4Cl- феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	#
342	2,3диCl- феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	#
343	2Cl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	#
344	2F,4Cl- феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	#
345	2Cl, 4F- феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	#
346	3F,4Cl- феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	#
347	2,6диCl- феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1,71
348	3Cl,5F- феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1,76
349	4Cl-феніл	CH ₂ O	H	C	S	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	#
350	4CF ₃ -феніл	CH ₂ O	H	C	S	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.57
351	феніл	CH ₂ O	3 CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1.59
352	3,5-диCl-	CH ₂ O	H	C	S	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.6

No.	R1	Z	R2	X	Y	R3	Струк- тура	R4	Rt (хвил) LC-MS
	феніл								
353	3,5-диCl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	#
354	3,5-диF-феніл	CH ₂ O	H	C	S	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.46
355	3,4-диCl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	#)
356	2,4-диCl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	#
357	3,4-диCl-феніл	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.56
358	3,4-диF-феніл	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.58
359	4-Cl-феніл	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.73
360	3,4-диCl-феніл	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.73
361	4- CF ₃ -феніл	O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.45
362	2,4,6-триF-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.36
363	2F, 3Cl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.4
364	2F, 4Cl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.44
365	2Cl, 4F-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.44
366	3Cl, 5F-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.44
367	3F,4Cl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.45
368	2,6-диF, 4Cl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.45
369	2,3-диCl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.5
370	2Cl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.4
371	4-Cl-феніл	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.67
372	3,4-диCl-феніл	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.78
373	3,4-диF-феніл	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.61
374	3,4-диF-феніл	CH ₂ O	2CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.61
375	4Cl-феніл	CH ₂ O	2CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.68
376	3,5-диF-феніл	CH ₂ O	2CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.61
377	4 CF ₃ -феніл	CH ₂ O	2CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.72
378	4 CF ₃ -феніл	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.72
379	3,4-диCl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.5
380	3,5-диCl-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.53

No.	R1	Z	R2	X	Y	R3	Струк- тура	R4	Rt (хвил) LC-MS
381	2,4-диCl- феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.52
382	3,4-диF- феніл	CH ₂ O	2Me	N	O		В	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1.5
383	3,5-диF- феніл	CH ₂ O	2Me	N	O		В	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1.52
384	4CF ₃ -феніл	CH ₂ O	2Me	N	O		В	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1.62
385	2,3-диF- феніл	CH ₂ O	2Me	N	O		В	-CH ₂ -CHCH ₃ - COOH	1.48
386	3,4-диCl- феніл	CH ₂ O	2Me	N	O		В	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1.66
387	4Cl-феніл	CH ₂ O	2Me	N	O		В	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1.57
388	3,5-диF- феніл	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		В	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1.62
389	2,3-диF- феніл	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		В	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1.57
390	3,4-диF- феніл	CH ₂ O	3Cl	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1.56
391	4Cl-феніл	CH ₂ O	3Cl	N	O		В	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1.6
392	3,4-диCl- феніл	CH ₂ O	3Cl	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1.67
393	2,3-диF- феніл	CH ₂ O	2Me	N	O		В	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ - COOH	1.37
394	2,3-диF- феніл	CH ₂ O	2Me	N	O		В	-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1.38
395	4-Cl-феніл	CH ₂ O	2Me	N	O		В	-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1.43
396	4-CF ₃ -феніл	CH ₂ O	2Me	N	O		В	-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1.47
397	3,4-диF- феніл	CH ₂ O	2Me	N	O		В	-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1.39
398	3,5-диF- феніл	CH ₂ O	2,6-dF	N	O		В	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.34
399	4CF ₃ -феніл	CH ₂ O	2,6-dF	N	O		В	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.42
400	2,3-диF- феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)- COOH	#
401	Me	O	H	N	O		В	-(CH ₂) ₂ -COOH	#)
402	Me	O	H	N	O		В	-(CH ₂) ₃ -COOH	#
403	3,4-диF- феніл	CH ₂ O	H	N	O		В	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ - COOH	#
404	4Cl-феніл	CH ₂ O	2Me	N	O		В	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ - COOH	1.42
405	4CF ₃ -феніл	CH ₂ O	2Me	N	O		В	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ - COOH	1.45
406	4Cl-феніл	CH ₂ O	2,3диF	N	O		В	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.37
407	3,5-диF- феніл	CH ₂ O	2,3диF	N	O		В	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.35
408	4Cl-феніл	CH ₂ O	2,3диF	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1.53
409	3,5-диF- феніл	CH ₂ O	2,3диF	N	O		В	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1.48
410	4Cl-феніл	CH ₂ O	2,3диF	N	O		В	транс циклобутил-	1.41

No.	R1	Z	R2	X	Y	R3	Струк-тура	R4	Rt (хвил) LC-MS
								COOH	
411	3,5-диF-феніл	CH ₂ O	2,3диF	N	O		B	цис-циклобутил-COOH	1.41
412	3,5-диF-феніл	CH ₂ O	2,3диF	N	O		B	транс циклобутил-COOH	1.36
413	3,5-диF-феніл	CH ₂ O	2,3диF	N	O		B	цис-циклобутил-COOH	1.35
414	3,4-диF-феніл	CH ₂ O	2Me	N	O		B	цис-циклобутил-COOH	#
415	3,4-диF-феніл	CH ₂ O	2Me	N	O		B	транс циклобутил-COOH	#
416	2,3-диF-феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	#
417	2,3-диF-феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	#
418	2,3-диF-феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	цис-циклобутил-COOH	#
419	3,5-диF-феніл	CH ₂ O	3Me	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.38
420	3,5-диF-феніл	CH ₂ O	3Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.66
421	3,5-диF-феніл	CH ₂ O	3Me	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.63
422	4CF ₃ -феніл	CH ₂ S	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.12
423	3,4-диF-феніл	CH ₂ S	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.09
424	2,3-диF-феніл	CH ₂ O	3F	N	O		B	транс циклобутил-COOH	#
425	2,3-диF-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH <i>хірал2</i>	1.11
426	2,3-диF-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH <i>хірал1</i>	1.2
427	3,5-диF-феніл	CH ₂ O	3Me	N	O		B	транс циклобутил-COOH	1.37
428	3,5-диF-феніл	CH ₂ O	3Me	N	O		B	цис циклобутил-COOH	1.39
429	2,3-диF-феніл	CH ₂ O	3Me	N	O		B	транс циклобутил-COOH	1.35
430	2,3-диF-феніл	CH ₂ O	3Me	N	O		B	цис циклобутил-COOH	1.36
431	3,5-диF-феніл	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.5
432	3,5-диF-феніл	CH ₂ O	2Me	N	O		B	транс циклобутил-COOH	1.35
433	3,5-диF-феніл	CH ₂ O	2Me	N	O		B	цис циклобутил-COOH	1.35
434	2,3-диF-феніл	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.47
435	4-Cl-феніл	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.49

No.	R1	Z	R2	X	Y	R3	Струк- тура	R4	Rt (хвил) LC-MS
								CH ₂ -COOH	
436	4-CF ₃ -феніл	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1.53
437	2,3-диF- феніл	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1.42
438	3,4-диF- феніл	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1.44
439	2,3-диF- феніл	CH ₂ O	3Me	N	O		B	-CHCH ₃ -CH ₂ - COOH	1.49
440	2,3-диF- феніл	CH ₂ O	3Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1.5
441	4-Cl-феніл	CH ₂ S	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.38
442	2,3-диF- феніл	CH ₂ S	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.33
443	3,5-диF- феніл	CH ₂ S	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.34
444	3,4-диCl- феніл	CH ₂ S	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.44
445	4-Cl-феніл	CH ₂ O	H	N	S		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.36
446	3,5-диF- феніл	CH ₂ O	H	N	S		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.33
447	4-Cl-феніл	CH ₂ O	H	N	S		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1.53
448	3,5-диF- феніл	CH ₂ O	H	N	S		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1.48
449	4-Cl-феніл	CH ₂ O	H	N	S		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1.52
450	3,5-диF- феніл	CH ₂ O	H	N	S		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1.48
451	3,5-диF- феніл	C=C	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.39
452	3,5-диF- феніл	(CH ₂) ₂	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.36
453	3,5-диF- феніл	C=C	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1.59
454	3,5-диF- феніл	(CH ₂) ₂	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1.53
455	феніл	цикло- про пил	3F	N	O		B	транс циклобутил- COOH	1.36
456	феніл	цикло- про пил	3F	N	O		B	цис-циклобутил- COOH	1.39
457	феніл	цикло- про пил	3F	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1.55
458	феніл	цикло- про пил	3F	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)- COOH	1.55
459	феніл	цикло- про пил	3F	N	O		B	транс циклобутил- COOH	1.36
460	феніл	цикло- про пил	3F	N	O		B	цис-циклобутил- COOH	1.39
461	феніл	цикло- про	3F	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ - COOH	1.55

No.	R1	Z	R2	X	Y	R3	Струк-тура	R4	Rt (хвил) LC-MS
		пил							
462	феніл	цикло-про пил	3F	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.55
463	3,5-диF-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ COOH	1.51
464	3,5-диF-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-COOH	1.53
465	3,5-диF-феніл	CH ₂ O	H	N	O		B	1,3-циклопен тил-COOH	1.27

* = визначена при LC-MS спосіб B

= ЯМР у відповідності із запропонованою структурою

§6. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ТЕСТИ ТА ДАНІ

Функціональна активність *in vitro* (агонізм) щодо людських рецепторів S1P5

- Зразки CHO-людського-S1P5-аекворину були придбані у Euroscreen, Brussels (Euroscreen, Technical dossier, людський лізофосфолід рецептор S1P5 (Edg8), DNA клон й CHO AequoScreen™ рекомбінантна клітинна лінія, каталог n°: ES-593-A, вересень 2006). Людські-клітини S1P5-аекворину експресують мітохондріально таргетованим апо-Аекворином. Клітини мають бути завантажені з коелантеразином, для того, щоб відтворити активний Аекворин. Після зв'язування агоністів у людському рецепторі S1P5 концентрація внутрішньоклітинного кальцію підвищується й зв'язування кальцію у комплексі аро-Аекворин/коелентеразин призводить до реакції окислення of коелентеразину, що призводить до вироблення апо-Аекворину, коелентераміду, CO₂ й світла (λ_{\max} 469nm). Цей люмінесцентний відклик залежить від концентрації агоніста. Люмінесценцію вимірюють, застосовуючи MicroBeta Jet (Perkin Elmer). Агоністичний ефект сполуки експресують при pEC₅₀. Сполуки тестують при інтервалі концентрації 10 пунктів половини логарифму, й 3 незалежні експерименти виконують при вимірюваннях у одиничних точках.

Функціональна активність *in vitro* (агонізм) щодо людських рецепторів S1P3

- Зразки CHO-людського-S1P3-аекворину (CHO/Gα16/AEQ/h-S1P₃) застосовують від Solvay Pharmaceuticals. Кодуючий плазмід DNA для рецептору S1P3 (номер доступу у GenBank NM_005226 купують у UMR cDNA resource Centre (Rolla, MO). Конструкцію pcDNA3.1/hS1P3, що несе мітохондріально таргетований апо-аекворин й Gα16 протеїн, трансфекують у клітинну лінію CHO K1.

- Клітини людського-S1P3-аекворину експресують мітохондріально таргетований апо-аекворин. Клітини завантажують з коелантеразином, для того, щоб реконструювати активний аекворин. Завдяки зв'язуванню агоністів з людським рецептором S1P3 концентрація внутрішньоклітинного кальцію підвищується та зв'язування кальцію з комплексом апо-аекворин/коелентеразин призводить до реакції окислення коелентеразину, що призводить до вироблення апо-аекворину, коелентераміду, CO₂ та світла (λ_{\max} 469nm). Цей люмінесцентний відгук залежить від концентрації агоніста. Люмінесценцію вимірюють, використовуючи MicroBeta Jet (Perkin Elmer). Агоністичний ефект сполук експресують як pEC₅₀. Сполуки тестують при інтервалі концентрації 10 пунктів половини логарифму, та виконують 3 незалежних експерименти у одиничних точках вимірювань.

Функціональна активність *In vitro* (агонізм) щодо людських рецепторів S1P1 (спосіб A)

- Дослідження CHO-K1-людського-S1P1-аекворину виконують за допомогою Euroscreen Fast, Brussels (Euroscreen, Technical dossier, Human S1P1 (Edg1) рецептор, DNA клон й CHO-K1 AequoScreen™ рекомбінантна клітинна лінія, каталог n°: FAST-0197L, February 2010). Клітини людського-S1P1-аекворину експресують мітохондріально таргетований апо-Аекворин. Клітини навантажують з коелантеразином, для того, щоб відтворити активний Аекворин. Після зв'язування агоністів у людських рецепторах S1P1 концентрація внутрішньоклітинного кальцію підвищується та зв'язування кальцію з комплексом апо-аекворин/коелентеразин призводить до реакції окислення коелентеразину, що призводить до вироблення апо-аекворину, коелентераміду, CO₂ та світла (λ_{\max} 469nm). Цей люмінесцентний відгук залежить від концентрації агоніста. Люмінесценцію вимірюють, використовуючи MicroBeta Jet (Perkin Elmer). Агоністичний ефект сполук експресують як pEC₅₀. Сполуки тестують при інтервалі концентрації

10 пунктів половини логарифму, та виконують 2 незалежних експерименти у одиничних точках вимірювань.

Функціональна активність In vitro (агонізм) щодо людських рецепторів S1P1 (спосіб B)

5 Дослідження CHO-K1-людського S1P1-с-AMP виконують за допомогою Euroscreenfast, Brussels (Euroscreen, Human S1P1 сполучення G_{i/o}, (Edg1) рецептор, каталог n°: FAST-0197C, December 2009).

10 Рекомбінантні клітини CHO-K1 експресують людський S1P1, вирощують до фази середини логарифмічного росту у середовищі культур без антибіотиків, відділяють, центрифугують й ре-суспендують. Для тестування агоністів клітини змішують зі сполукою й форсколіном й інкубують при кімнатній температурі. Клітини розчиняють й оцінюють концентрацію сAMP, відповідно до інструкції виробника. Застосовують набір HTRF від CYS-BIO International (cat n°62AM2PEB).

15 Агоністичний ефект сполуки експресують у вигляді процентного відношення активності цільової сполуки при її концентрації EC₁₀₀, обчислюють EC₅₀ й результати виражають як pEC₅₀. Сполуки тестують при інтервалі концентрації 10 пунктів половини логарифму, повторюючи 1 експеримент.

Фармакологічні дані (агонізм рецептора) для окремих сполук:

Сполука	S1P5 pEC ₅₀	S1P1 ^A pEC ₅₀	S1P1 ^B pEC ₅₀	S1P3 pEC ₅₀
33	7.8		7.0	5.5
35	8.3		6.6	5.3
47	8.0		<5.5	<5
53	7.9	<4.5		<5
57	8.0		<5.5	<5
73	8.2		8.0	6.3
76	8.1		6.6	<5
77	8.4		7.5	6.1
85	8.6		<5.5	6.3
89	8.2		5.9	<5.0
146	7.8		<5.5	<5.0
156	8.4		6.2	5.5
157	8.1		6.2	5.3
175	8.3		<5.5	5.8
211	8.3		6.1	<5.0
227	8.5		6.0	<6.0
271	8.0		6.2	5.4
277 (транс)	8.5	5.2		<5.0
278 (цис)	7.4	<5		<5
283	7.7	<4.5		<5
306 (транс)	8.1	<5		<5.0
307 (цис)	7.3	<5		<5.0

S1P1^A: визначена застосовуючи спосіб A

S1P1^B: визначена застосовуючи спосіб B

Терапевтична модель In vivo; Т-лабіринт

20 Пов'язаний з віком дефіцит пам'яті виникає у людей та гризунів. Спонтанне чергування є уродженою схильністю гризунів чергувати вільний вибір у Т-лабіринті із серією успішних забігів. Ця послідовна процедура залежить від робочої пам'яті та є чутливою до різних процесів пам'яті, на які впливають фармакологічні впливи (Aging й the physiology of spatial memory. Barnes C.A. Neurobiol. Aging 1988:563-8; Dember WN, Fowler H. Spontaneous alternation behavior. Psychol. Bucl. 1958, 55(6):412-427; Gerlai R. A new continuous alternation task in T-maze detects hippocampal dysfunction in mice. A strain comparison and lesion study. Behav Brain Res 1998 95(1):91-101).

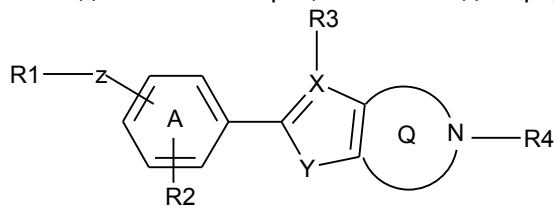
30 Для цього дослідження, застосовують 2-х або 12-ти місячних самців мишей C57BL/6J для завдання спонтанного вибору у Т-лабіринті. Коротко, мишам дають 1 завдання, що складається із 15 проб, що містить 1 завдання "примусового вибору", потім 14 завдань "вільного вибору". Тварина вважається такою, що увійшла у одну із сторін лабіринта, коли усі чотири лапи знаходяться всередині цієї сторони. Завдання припиняють та тварину видаляють із лабіринта, як тільки виконані 14 завдань вільного вибору або минуло 15 хвил, в залежності від того, що

настало першим. Процент вибору у 14 завданнях вільного вибору визначають для кожної миші та застосовують як індекс виконання робочої пам'яті. Сполуку за винаходом застосовують орально 21 днів до дослідження у Т-лабіринті й у день Т-лабіринту при $t = -30$ min. Встановлено, що сполуки за винаходом при дозуванні 0.01 – 15 мг/кг/день відмінняє пов'язане з віком зниження когнітивних функцій у 12-місячних мишей C57BL6J до 100 %. Тому, ліковані 12 місячні миші є ідентичними у своєму виконанні 2 місячним мишам, що не лікувались. (Див. Фіг. 1)

Висновок: сполуки за даним винаходом мають позитивний ефект на пов'язане з віком зниження когнітивних функцій.

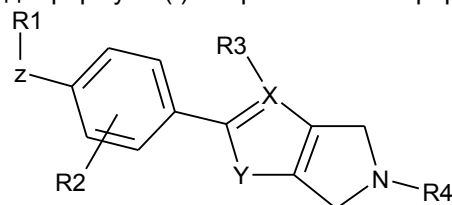
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Конденсоване гетероциклічне похідне формули (I)

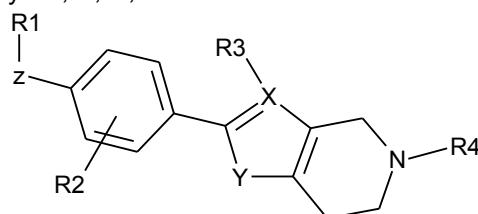


, (I)

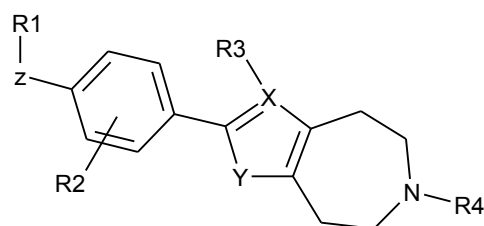
де формула (I) вибрана з-поміж формул A, B, C, D та E:



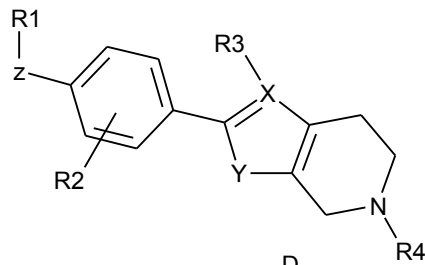
A



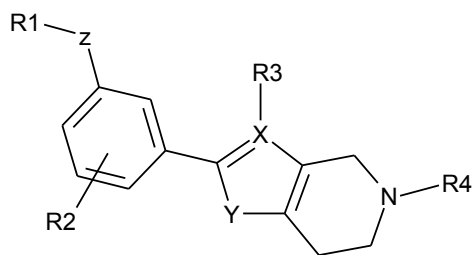
B



C



D



E

де

R1 вибраний з-поміж ціано,

(2-4C)алкенілу, (2-4C)алкінілу, (1-4C)алкілу, кожний за бажанням заміщений CN або одним або більше атомами фтору,

(3-6C)циклоалкілу, (4-6C)циклоалкенілу або (8-10C)біциклічної групи, кожний за бажанням заміщений галогеном або (1-4C)алкілом, за бажанням заміщеним одним або більше атомами фтору,

фенілу, біфенілу, нафтилу, кожний за бажанням заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано,

(1-4C)алкілу, за бажанням заміщеного одним або більше атомами фтору, (1-4C)алкокси, за бажанням заміщеного одним або більше атомами фтору, аміно, диметиламіно, й (3-

6C)циклоалкілу, за бажанням заміщеного фенілом, який може бути заміщений (1-4C)алкілом або галогеном, та

фенілу, заміщеного фенокси, бензилом, бензилокси, фенілетилом або моноциклічним гетероциклом, кожний за бажанням заміщений (1-4C)алкілом,

5 Z - це група зв'язку -W-(C_n-алкілен)-Т-, де

W приєднаний до R1 й вибраний з-поміж зв'язку, -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CH=CH-, -C(CF₃)=CH-, -C≡C-, -CH₂-O-, -CO-NH-, -NH-CO- й транс-циклопропілену; n - це ціле від 0 до 10; й

Т приєднаний до феніленової частки й вибраний з-поміж зв'язку, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CO-, -CH=CH-, -C≡C- й транс-циклопропілену; R2 - це Н або один або більше замісників, незалежно

10 вибраних з-поміж ціано, галогену, (1-4C)алкілу, за бажанням заміщеного одним або більше атомами галогену, або (1-4C)алкокси, за бажанням заміщеного одним або більше атомами галогену;

Х вибраний з-поміж С або N; якщо Х - це С, R3 вибраний з-поміж Н й (1-4C)алкілу, інакше R3 не присутній; Y вибраний з-поміж NH, О та S; та

15 R4 - це (1-4C)алкілен-R5, де один або більше атомів вуглецю у алкіленовій групі можуть незалежно бути заміщені одним або більше атомами галогену або (CH₂)₂, утворюючи циклопропілові частки, або R4 - це (3-6C)циклоалкілен-R5, -CH₂-(3-6C)циклоалкілен-R5, (3-6C)циклоалкілен-CH₂-R5 або -CO-CH₂-R5, де R5 - це -OH, -PO₃H₂, -OPO₃H₂, -COOH, -COO(1-4C)алкіл або тетразол-5-іл;

20 або його фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат або один або більше їх N-оксидів.

2. Сполука за пунктом 1, де

R1 вибраний з-поміж

(3-6C)циклоалкілу або (8-10C)біциклічної групи, за бажанням заміщений галогеном, (1-4C)алкілом, та

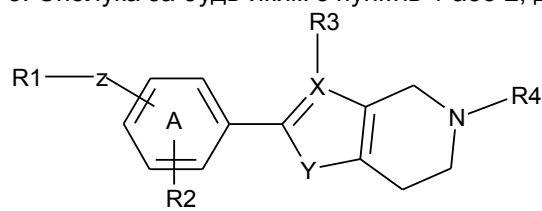
25 фенілу, за бажанням заміщеного одним або більше замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано, (1-4C)алкілу, (1-4C)алкокси, трифторметилу й трифторметокси;

W вибраний з-поміж зв'язку, -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CH=CH-, -C≡C- й транс-циклопропілену; та

n - це ціле від 0 до 4; та

30 R2 - це Н або один або більше замісників, незалежно вибраних з-поміж галогену, (1-4C)алкілу, за бажанням заміщеного одним або більше атомами фтору або (1-4C)алкокси, за бажанням заміщеного одним або більше атомами фтору.

3. Сполука за будь-яким з пунктів 1 або 2, де сполука має структуру (Ib)



(Ib).

35 4. Сполука за будь-яким з пунктів 1-3, де Y - це О.

5. Сполука за будь-яким з пунктів 1-4, де R4 вибраний з-поміж -(CH₂)₂-COOH, -(CH₂)₃-COOH, -CH₂-CH(CH₃)-COOH, -CH₂-C(CH₃)₂-COOH, -CH(CH₃)-CH₂-COOH, -CH₂-CF₂-COOH й 1,3-циклобутилен-COOH.

6. Сполука за будь-яким з пунктів 1-5, де R1 - це за бажанням заміщений феніл.

40 7. Сполука за пунктом 6, де вибіркові замісники - це один або більше замісників, незалежно вибраних з-поміж галогену, ціано, (1-4C)алкілу, (1-4C)алкокси, трифторметилу й трифторметокси.

8. Сполука за будь-яким з пунктів 1-7, де Z - це -CH₂O-.

9. Сполука за будь-яким з пунктів 1-8, де X - це N.

45 10. Сполука за пунктом 1, вибрана з-поміж

3-{2-[4-(2-фторбензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-4Н-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл}-пропіонової кислоти, 3-{2-[4-(4-хлорбензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-4Н-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл]-2-метилпропіонової кислоти,

3-{2-[4-(бензилоксифеніл)-6,7-дигідро-4Н-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл]-масляної кислоти,

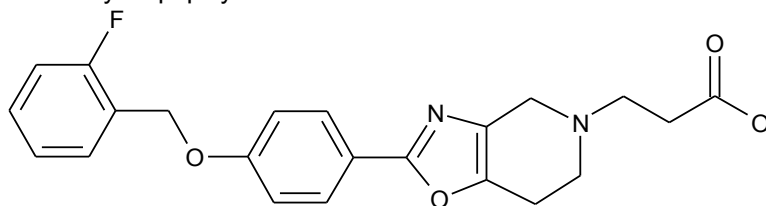
50 4-{2-[4-(2-фторбензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-4Н-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл]-масляної кислоти,

4-{2-[4-(2-фторбензилокси)-2-фторфеніл]-6,7-дигідро-4Н-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл]-масляної кислоти,

3-{2-[4-(бензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-Н-оксазоло[4,5-с]піридин-5-іл}-пропіонової кислоти,

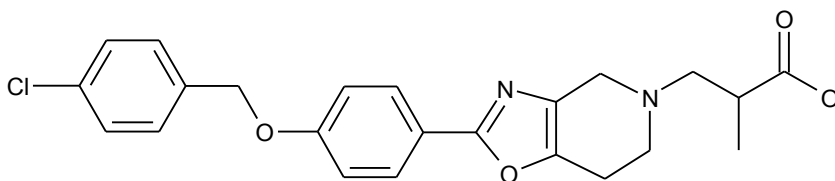
- 4-{2-[4-(2,3-дифторбензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-Н-оксазол[4,5-с]піридин-5-іл]-масляної кислоти,
 4-{2-[4-бензилоксифеніл]-6,7-дигідро-Н-оксазол[4,5-с]піридин-5-іл]-масляної кислоти,
 4-{2-[4-(4-трифторметилбензилокси)-2-фторфеніл]-6,7-дигідро-Н-оксазол[4,5-с]піридин-5-іл]-
 5 масляної кислоти,
 4-{2-[4-(2-фторбензилокси)-2-метилфеніл]-6,7-дигідро-Н-оксазол[4,5-с]піридин-5-іл]-масляної кислоти,
 4-{2-[4-(3,4-дихлорбензилокси)-2-фторфеніл]-6,7-дигідро-Н-оксазол[4,5-с]піридин-5-іл]-
 масляної кислоти,
 10 4-{2-[4-(2-фторбензилокси)-3-хлорфеніл]-6,7-дигідро-Н-оксазол[4,5-с]піридин-5-іл]-масляної кислоти,
 4-{2-[4-(4-хлорбензилокси)-3-фторфеніл]-6,7-дигідро-Н-оксазол[4,5-с]піридин-5-іл]-масляної кислоти,
 3-{2-[4-(4-бензилоксифеніл)-6,7-дигідро-Н-оксазол[4,5-с]піридин-5-іл]-2-метилпропіонової кислоти,
 15 3-{2-[4-(4-трифторметилбензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-Н-оксазол[4,5-с]піридин-5-іл]-2-метилпропіонової кислоти,
 3-{2-[4-(4-хлорбензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-Н-оксазол[4,5-с]піридин-5-іл]-2-метилпропіонової кислоти,
 3-{2-[4-(2,3-дифторбензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-Н-оксазол[4,5-с]піридин-5-іл]-масляної
 20 кислоти,
 3-{2-[4-(4-трифторметилбензилокси)-2-фторфеніл]-6,7-дигідро-Н-оксазол[4,5-с]піридин-5-іл]-2-метилпропіонової кислоти,
 цис- й транс-3-{2-[4-(4-трифторметоксибензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-Н-оксазол[4,5-с]піридин-
 5-іл]-циклобутанкарбоксильної кислоти,
 25 цис- й транс-3-{2-[4-(3,4-дифторбензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-Н-оксазол[4,5-с]піридин-5-іл]-циклобутанкарбоксильної кислоти,
 3-{2-[4-(2-фторбензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-4Н-тіазол[5,4-с]піридин-5-іл]-пропіонової кислоти,
 4-{2-[4-(3,5-дифторбензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-4Н-тіазол-[4,5с]-піридин-5-іл]-масляної
 кислоти,
 30 2-{2-[4-(3,5-дифторбензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-Н-оксазол[4,5-с]піридин-5-іл]-оцтової кислоти,
 2-{2-[4-(3,5-дифторбензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-Н-оксазол[4,5-с]піридин-5-іл]-пропіонової кислоти,
 3-{2-[4-(3,5-дифторбензилокси)-феніл]-6,7-дигідро-4Н-оксазол[4,5-с]-піридин-5-іл]-
 35 циклопентанкарбоксильної кислоти,
 4-{2-[4-(2,3-дифторбензилокси)-2-метилфеніл]-6,7-дигідро-4Н-оксазол-[4,5с]-піридин-5-іл]-пентанової кислоти,
 4-{2-[4-(2,3-дифторбензилокси)-2-метилфеніл]-6,7-дигідро-4Н-оксазол[4,5-с]-піридин-5-іл]-2-метилмасляної кислоти,
 40 4-{2-[4-(2,3-дифторбензилокси)-2-метилфеніл]-6,7-дигідро-4Н-оксазол-[4,5с]-піридин-5-іл]-3-метилмасляної кислоти,
 3-{2-[4-(2-фенілциклопропіл)-3-фторфеніл]-6,7-дигідро-4Н-оксазол-[4,5-с]-піридин-5-іл]-циклобутанкарбоксильної кислоти,
 4-(2-{4-[2-(3,5-дифторфеніл)-вініл]-феніл}-6,7-дигідро-4Н-оксазол-[4,5с]-піридин-5-іл)-масляної
 45 кислоти,
 4-(2-{4-[2-(3,5-дифторфеніл)-етил]-феніл}-6,7-дигідро-4Н-оксазол[4,5с]піридин-5-іл)-масляної кислоти
 або їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів або гідратів або їх одного або більше N-оксидів.

50 11. Сполука формули



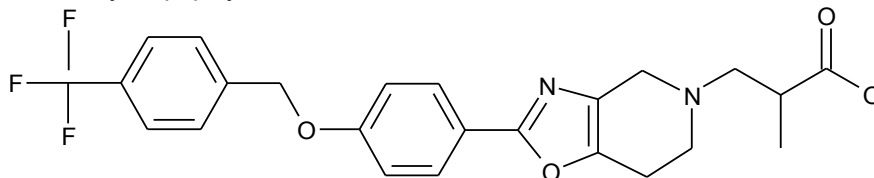
або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука формули



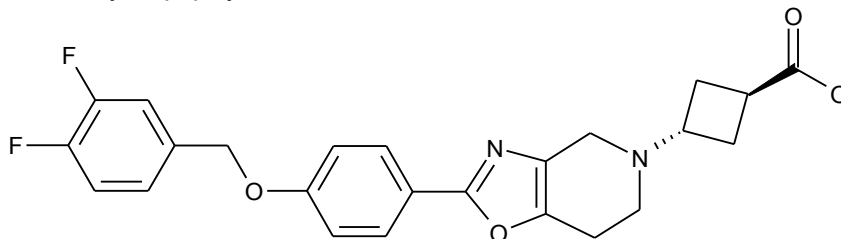
або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Сполука формули



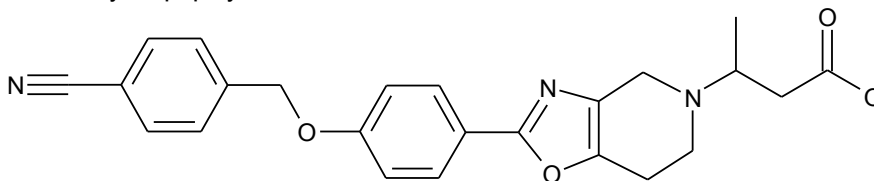
5 або її фармацевтично прийнятна сіль.

14. Сполука формули



або її фармацевтично прийнятна сіль.

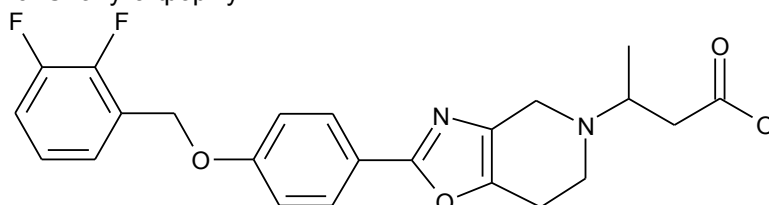
15. Сполука формули



10

або її фармацевтично прийнятна сіль.

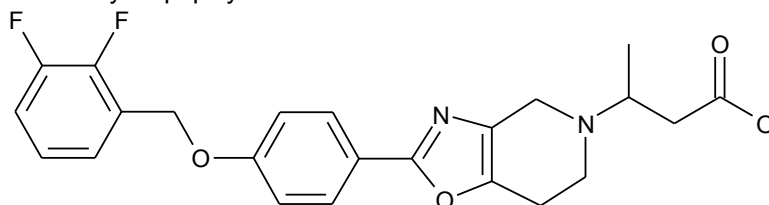
16. Сполука формули



або її фармацевтично прийнятна сіль.

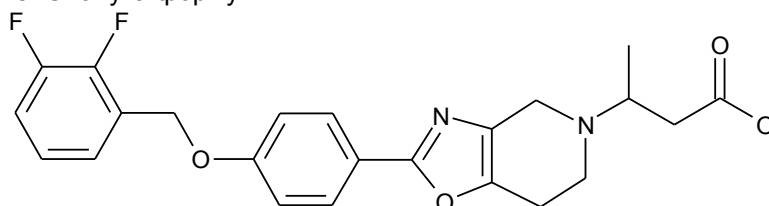
15

17. Сполука формули



або її фармацевтично прийнятна сіль.

18. Сполука формули



або її фармацевтично прийнятна сіль.

19. Сполука за будь-яким з пунктів 1-18 для застосування у терапії.

20. Сполука за будь-яким з пунктів 1-18 для застосування у лікуванні, полегшенні або запобіганні хворобам й станам, при яких задіяний будь-який рецептор S1P або при яких задіяна модуляція ендogenousної сигнальної системи S1P через будь-який S1P-рецептор.

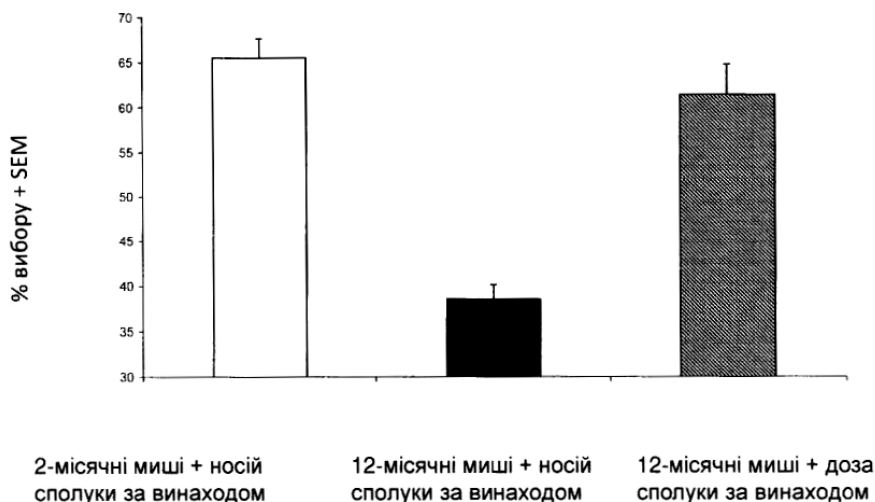
21. Сполука за пунктом 20, де хвороба - це розлади центральної нервової системи, як-от нейродегенеративні розлади, зокрема, вибрані з-поміж когнітивних розладів, хвороби Альцгеймера, (васкулярної) деменції, хвороби Ньюмена-Піка, й когнітивні дефіцити при шизофренії, нав'язлива поведінка, глибока депресія, аутизм, множинний склероз й біль, й, зокрема, когнітивні розлади, як-от пов'язане з віком зниження пізнавальної функції.

22. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пунктів 1-18 та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

23. Застосування сполук за будь-яким з пунктів 1-18 для виготовлення медикаменту для лікування, полегшення або запобігання хворобам й станам, при яких задіяний будь-який рецептор S1P або при яких задіяна модуляція ендogenousної сигнальної системи S1P через будь-який рецептор S1P.

24. Застосування за пунктом 23, де хвороба - це розлади центральної нервової системи, як-от нейродегенеративні розлади, зокрема, вибрані з-поміж когнітивних розладів, хвороби Альцгеймера, (васкулярної) деменції, хвороби Ньюмена-Піка, й когнітивні дефіцити при шизофренії, нав'язлива поведінка, глибока депресія, аутизм, множинний склероз й біль, й, зокрема, когнітивні розлади, як-от пов'язане з віком зниження пізнавальної функції.

Дія сполуки за винаходом на кількість спонтанного вибору у мишей C57BL6J



ФІГ.1

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601