



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58502 (13) C2

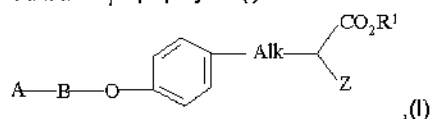
(51) 7 C07D263/56, 263/32, C07C229/36,  
C07D333/36, C07C235/30,  
C07D295/18, 413/04, 413/12, 277/24, 235/12,  
A61K31/42МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ 4-ГІДРОКСИ-ФЕНІЛАЛКАНОЇНОВОЇ КИСЛОТИ КОНКУРЕНТНОЇ ДІЇ ДО АППР-Г, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АБО ПОПЕРЕДЖЕННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ, СПОСІБ ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ У КРОВІ ТА СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ

1

2

(21) 98084544  
(22) 26 02 1997  
(24) 15 08 2003  
(86) PCT/EP97/00916, 26 02 1997  
(31) 9604242 9  
(32) 28 02 1996  
(33) GB  
(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.  
(72) Вілсон Тімоті Марк, GB, Мук Роберт Ентоні, US, Калдор Іштван, HU, Хенке Бред Річард, US, Дітон Дейвід Норман, US, Коллінз Джон Лорен, US, Кобб Джефрі Едмонд, US, Бракін Маркус, US, Шарп Метью Джуд, GB, О'Келпеген Джон Марк, GB, Еріксон Греґ Алан, US, Бозвелл Грейді Еван, US  
(73) ГЛАКСО ГРУП ЛІМІТЕД, GB  
(56) WO, 91/19702, 1991  
WO, 94/29285, 1994  
WO, 96/38415, 1996  
Chemical Abstracts, Vol 126, no 9, 1997  
(57) 1 Заміщені похідні 4-гідрокси-фенілалкоїнової кислоти конкурентної дії до АППР – γ формули (I)

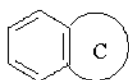


в якій

А вибрано з групи, що містить

(i) феніл, що як варіант, заміщений одною чи більше групами, що включають атоми галогену, C<sub>16</sub> алкіл, C<sub>13</sub> алкоксил, C<sub>13</sub> флуоралкіл, нтрил, або -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, де R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> незалежно один від одного - гідроген чи C<sub>13</sub> алкіл,  
(ii) 5-6-членний гетероцикл, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з оксигену, нтрогену та сульфору, та

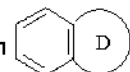
(iii)  
злитий  
біцикл



, де С - гетероцикл, визначений у п (ii), цей біцикл приєднано до групи В через атом кільця С,

В вибрано з групи, що містить

-MC<sub>16</sub> алкілен або C<sub>16</sub> алкілен MC<sub>16</sub> алкілен, де М - О, S чи -NR<sup>2</sup>, де R<sup>2</sup> -гідроген чи C<sub>13</sub> алкіл, Het C<sub>16</sub> алкілен, де Het - 5-6-членний гетероцикл, який містить щонайменше один гетероатом нтрогену та, як варіант, щонайменше один інший гетероатом, вибраний з оксигену, нтрогену та сульфору та, як варіант, заміщений C<sub>13</sub> алкілом, Alk - C<sub>13</sub> алкілен, R<sup>1</sup> - гідроген чи C<sub>13</sub> алкіл, Z - NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, де R<sup>3</sup> - гідроген чи C<sub>13</sub> алкіл, а R<sup>4</sup> - Y-(C=O)-T-R<sup>5</sup> або -Y-(CH(OH))-T-R<sup>5</sup>, де (a) Y - феніл, що, як варіант, заміщений одним чи більше C<sub>13</sub> алкілом та/або одним чи більше атомами галогену, (b) T- зв'язок, C<sub>13</sub> алкіленокси, -O- чи -N(R<sup>6</sup>)-, де R<sup>6</sup> - гідроген чи C<sub>13</sub> алкіл, (c) R<sup>5</sup> - C<sub>16</sub> алкіл, C<sub>46</sub> циклоалкеніл чи циклоалкіл, феніл, як варіант, заміщений одною чи більше групами, до яких входять атоми галогену, C<sub>13</sub> алкіл, C<sub>16</sub> алкоксил, C<sub>03</sub> алкілен NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, кожний з R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно один від одного - гідроген, C<sub>16</sub> алкіл, -SO<sub>2</sub>C<sub>13</sub> алкіл або -CO<sub>2</sub>C<sub>13</sub> алкіл, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>13</sub> алкіл, C<sub>03</sub> алкілен CO<sub>2</sub>H, C<sub>03</sub> алкілен CO<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>C<sub>13</sub> алкіл, або -OCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, 5-6-членний гетероцикл, визначений вище у п (ii), або злитий біцикл



ний вище у п (ii), або злитий біцикл

кільце D - 5-6-членний гетероцикл, який містить щонайменше один гетероатом, вибраний з оксигену, нтрогену та сульфору та, як варіант, заміщений (=O), вказаний біцикл приєднано до Т через атом кільця D, або C<sub>16</sub> алкілен MR<sup>11</sup>, де М - О, S чи -NR<sup>2</sup>, де R<sup>2</sup> та R<sup>11</sup>, незалежно - гідроген чи C<sub>13</sub> алкіл, або їх таутомерна форма та/або фармацевтично прийнятна їх сіль чи сольват

2 Сполука за п 1, яка відрізняється тим, що кожний з вказаних 5-6-членних гетероциклів вибрано з групи, яка включає заміщені або незаміщені імідазолідиніл, піперидил, піперазиніл, піролідиніл, морфолініл, піридил, придазиніл, піримідиніл, піразиніл, піропіл, піразопіл, імідазоліл, піраніл, фу-

(13) C2

(11) 58502

(19) UA

рил, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, триазоліл або тетразоліл

3 Сполука за пп 1 чи 2, яка відрізняється тим, що А - феніл, піридил, піперазиніл або бензозоліл, кожний з яких, як варіант, заміщено одним чи більше  $C_{1-3}$  алкілом

4 Сполука за п 3, яка відрізняється тим, що А - феніл, піридил або піперазиніл

5 Сполука за будь-яким з попередніх пп, яка відрізняється тим, що В -  $C_{1-3}$  алкілен,  $-N(CH_3)C_{1-3}$  алкілен або Het- $C_{1-6}$  алкілен, де Het - 5-членний гетероцикл, що містить щонайменше один гетероатом нітрогену, а крім того, як варіант, ще гетероатом, вибраний з сульфору та кисню, як варіант, заміщений  $C_{1-3}$  алкілом

6 Сполука за п 5, яка відрізняється тим, що В -  $N(CH_3)CH_2$ , оксазоліл- $C_{1-6}$  алкілен, в якому вказаний оксазоліл, як варіант, заміщено  $C_{1-3}$  алкілом, або тіазоліл, як варіант, заміщений  $C_{1-3}$  алкілом

7 Сполука за будь-яким з попередніх пп, яка відрізняється тим, що Alk - метилен

8 Сполука за будь-яким з попередніх пп, яка відрізняється тим, що  $R^1$  - гідроген, метил чи етил

9 Сполука за п 8, яка відрізняється тим, що  $R^1$  - гідроген

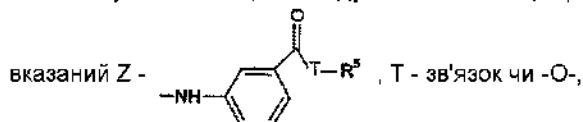
10 Сполука за п 1, яка відрізняється тим, що  $R^3$  - гідроген

11 Сполука за пп 1, яка відрізняється тим, що  $R^4$  -  $-Y-(C=O)-T-R^5$ , де  $R^5$  визначено у п 1

12 Сполука за п 1, яка відрізняється тим, що Т - зв'язок чи -О-

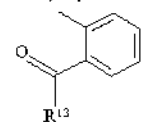
13 Сполука за пп 11 чи 12, яка відрізняється тим, що  $R^5$  -  $C_{1-3}$  алкіл або феніл, як варіант, заміщений одним чи більше атомами галогену або одним чи більше  $C_{1-3}$  алкілом

14 Сполука за п 10, яка відрізняється тим, що



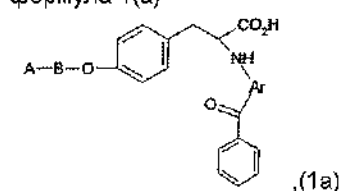
$R^5$  -  $C_{1-3}$  алкіл або феніл, як варіант, заміщений одним чи більше атомами галогену,  $C_{1-3}$  алкілом,  $C_{1-3}$  алкоксил,  $C_{0-3}$  алкілен  $NR^9R^{10}$ , де кожний з  $R^9$  та  $R^{10}$  незалежно один від одного - гідроген,  $C_{1-3}$  алкіл,  $-SO_2C_{1-3}$  алкіл або  $-CO_2C_{1-3}$  алкіл,  $-SO_2NHC_{1-3}$  алкіл,  $C_{0-3}$  алкілен  $CO_2H$ ,  $C_{0-3}$  алкілен  $CO_2C_{1-3}$  алкіл або  $-OCH_2C(O)NH_2$

15 Сполука за пп 13 чи 14, яка відрізняється тим, що  $R^4$  -



де  $R^{13}$  - феніл або  $OCH_3$

16 Сполука за п 1, яка відрізняється тим, що її формула 1(a)



де А та В описано у п 1, а Ar - феніл або 5-6-членний гетероарил, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з нітрогену, сульфору та кисню, а також її сольват

17 Сполука за п 1, яка відрізняється тим, що її вибрано з групи, що включає метил[2-(1-карбокси-2-{4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-

іл)етокси]феніл)етипаіно)бензоат],

3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметилаіно)етокси]феніл}-2(S)-(2-бензоілфенілаіно)-пропіонову кислоту,

3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметилаіно)етокси]феніл}-2-(2-циклогексанкарбонілфенілаіно)-пропіонову кислоту,

3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметилаіно)етокси]феніл}-2-(2-бензоілтіофен-3-ілаіно)-пропіонову кислоту,

2(S)-[1-метоксикарбоніл-2-(4-[2-[5-метил-2-(4-метилпіперазин-1-іл)тіазол-4-

іл)етокси]феніл)етипаіно]бензойну кислоту,

2(S)-(2-бензоілфенілаіно)-3-{4-[2-(метилпіридин-2-ілаіно)етокси]феніл}-

пропіонову кислоту,

2(S)-(2-бензоілфенілаіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл}-

пропіонову кислоту

та її фармацевтично прийнятну сіль та сольват

18 Сполука за п 14, яка відрізняється тим, що А - феніл, піридил, піперазиніл або бензозоліл, кожний з яких, як варіант, заміщено одним чи більше  $C_{1-3}$  алкілом, а В -  $N(CH_3)CH_2$ , оксазоліл- $C_{1-6}$  алкілен, в якому вказаний оксазоліл, як варіант, заміщено  $C_{1-3}$  алкілом, або тіазоліл, як варіант, заміщений  $C_{1-3}$  алкілом

19 Сполука за будь-яким з пп 1-18 для використання у терапії

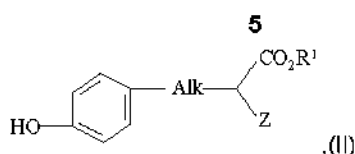
20 Сполука за будь-яким з пп 1-18 для виробництва медикamentів для лікування захворювань, опосередкованих АППР - γ, лікування гіперглікемії, дизліпідемії, діабету типу II, діабету типу I, гіпертригліцеридемії, синдрому X, несприйнятливості інсуліну, серцевої недостатності, діабетичної дизліпідемії, гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, гіпертензії, серцево-судинних розладів, особливо, атеросклерозу, ожиріння, булімічної та нервової анорексії та лікування осіб, що потребують зниження рівня глюкози у крові

21 Фармацевтична композиція, що включає сполуку за будь-яким з пп 1-18 або її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват разом з фармацевтично прийнятним носієм

22 Спосіб лікування або попередження захворювань чи станів, опосередкованих АППР - γ, а також гіперглікемії, дизліпідемії, діабету типу II, діабету типу I, гіпертригліцеридемії, синдрому X, несприйнятливості інсуліну, серцевої недостатності, діабетичної дизліпідемії, гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, гіпертензії, серцево-судинних розладів, особливо, атеросклерозу, ожиріння, булімічної та нервової анорексії, що включає застосування сполуки за будь-яким з пп 1-18

23 Спосіб зниження рівня глюкози у крові, що включає застосування сполуки за будь-яким з пп 1-18

24 Спосіб одержання сполуки за п 1, що включає реакцію сполуки формули А-В-Х зі сполукою формули (II)

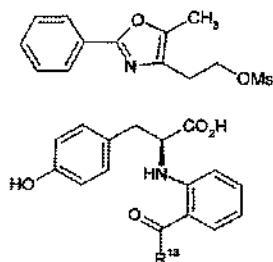


де A, B, alk, R<sup>1</sup> та Z визначено за п. 1, B містить C<sub>1-6</sub> алкілен та X - гідроксильна або здатна до відщеплення група

25 Спосіб за п. 24, який відрізняється тим, що X - галоген, гідроксильна, алкіл- чи арилсульфонілоксигрупа, A - феніл, придип або бензоксазоліл, B - вказаний Het- C<sub>1-6</sub> алкілен, а Z - -NH-Y-(C=O)-T-R<sup>5</sup>, де Y - феніл, як варіант, заміщений одним чи більше C<sub>1-3</sub> алкілом та/або одним чи більше атомами галогену, T - зв'язок або -O-, а R<sup>5</sup> - C<sub>1-6</sub> алкіл або феніл, як варіант, заміщений одним чи більше C<sub>1-3</sub> алкілом, атомом галогену, C<sub>0-3</sub> алкілен NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, де кожний R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно один від одного - гідроген чи C<sub>1-3</sub> алкіл, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub> алкіл або -CO<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub> алкіл, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>1-3</sub> алкіл, C<sub>0-3</sub> алкілен CO<sub>2</sub>H, C<sub>0-3</sub> алкілен CO<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub> алкіл або -OCH<sub>2</sub>(O)NH<sub>2</sub>

26 Спосіб за пп. 24 або 25, який відрізняється тим, що R<sup>1</sup> - гідроген, а X - галоген або алкіл- чи арилсульфонілоксигрупа

27 Спосіб за п. 26, який відрізняється тим, що вказаною A-B-X та вказаною сполукою формули (II) є



де OMs - здатна до відщеплення мезилатна група, а R<sup>13</sup> - феніл або OCH<sub>3</sub>

28 Спосіб за п. 24 або 25, який відрізняється тим, що R<sup>1</sup> - C<sub>1-3</sub> алкіл, а X - гідроксильна група

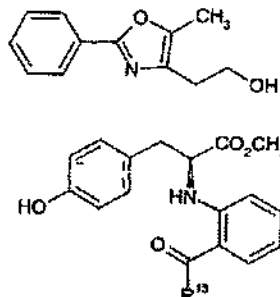
58502

6

29 Спосіб за п. 28, який відрізняється тим, що вказана реакція включає реакцію Міцунобу з наступним гідролізом позначеного алкільного естеру

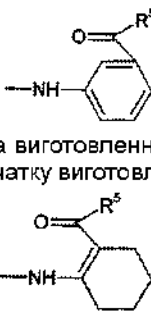
30 Спосіб за п. 29, який відрізняється тим, що вказану реакцію Міцунобу проводять у реакційній суміші, що містить толуол

31 Спосіб за будь-яким з п. 28-30, який відрізняється тим, що вказаною A-B-X та вказаною сполукою формули (II) є

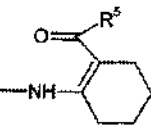


де R<sup>13</sup> - феніл або OCH<sub>3</sub>

32 Спосіб за пп. 24 або 25, який відрізняється тим, що у сполуці формули (II) Z -



а виготовлення сполуки формули (II) включає спочатку виготовлення сполуки формули (II), в якій Z -



а потім реакцію її депідування з каталізатором депідування у присутності акцептора гідрогену

33 Спосіб за п. 32, який відрізняється тим, що акцептором гідрогену є ароматична нітросполука

Згідно з винаходом запропоновано сполуки, способи їх виготовлення, фармацевтичні композиції, що їх містять, та їх використання у медицині. Зокрема, це відноситься до сполук, що виявляють активність, включаючи конкурентну, активуємий проліфератором пероксизомний рецептор гама (АППР-γ), а тому здатні модулювати рівень глюкози у крові ссавців.

Лікування цукрового діабету типу II, або незалежного від інсуліну (ЦДНІ), залишається незадовільним, незважаючи на широке застосування інсуліну, сульфонілсечовин (наприклад, хлорпропаміду, толбутаміду, толпазаміду) та бігуанідів (наприклад, фенформіну, метформіну) як пероральних гіпоглікемічних засобів. Лікування ЦДНІ звичайно починають зі сполучення дієти та вправ з переходом до пероральних гіпоглікемічних засобів (наприклад, сульфонілсечовин), а у більш суворих випадках - інсуліну. На жаль, наявні гіпоглікемічні засоби викликають широке коло неба-

жених токсичних ефектів, що обмежують їх користь при лікуванні ЦДНІ. Отже, ясна необхідність створення нових гіпоглікемічних засобів, які були б менш токсичними, або досягали успіху там, де інші неефективні.

В останнє десятиріччя як ефективні антидіабетичні засоби, що посилюють чутливість до інсуліну конкретних тканин (скелетних м'язів, печінки, жирової) на тваринних моделях ЦДНІ, а також зменшують рівень ліпідів та інсуліну у крові у цих тваринних моделях, з'явився клас сполук, що відомі як тiazолідіндіони (наприклад, у патентах США 5089514, 4342771, 4367234, 4340605, 5306726). Нещодавно було показано, що тiazолідіндіон троглітазон має аналогічний корисний вплив на людину, що страждає від зниженої терпимості до глюкози, метаболічного стану, що передуює розвитку ЦДНІ та на пацієнтів, що страждають від ЦДНІ (J J Nolan et al., N Eng J Med 1188-1193, 331 (1994)). При невизначеному механізмі дії тiazоліді-

ндіони не викликають збільшення секреції інсуліну або числа чи спорідненості ділянок зв'язування рецепторів інсуліну, що вказує на те, що тiazолідіндіони впливають на пост-рецепторні стадії сигналізаційного каскаду інсуліну (J R Colca and D R Morton, "Antihyperglycemic thiazolidinediones cigitazone and its analogs" New Antidiabetic Drugs, C J Bailey and H H Flatt, eds, Smith-Gordon, New York, 255-261 (1990))

Тiazолідіндіони також викликають *in vitro* жирову диференціацію ліній попередників жирових клітин (A Hiragun et al, J Cell Physiol 124-130, 134, (1988), (R F Kletzen et al, Mol Pharmacol 393-398, 41 (1992)) Обробка попередників жирових клітин тiazолідіндіоном піоглітазоном призводить до зростання експресії жироспецифічних генів aP2, а адипсин, а також транспортні білки глюкози GLUT-1 та GLUT-4, що підтримують гіпоглікемічну дію тiazолідіндіонів, здається, *in vivo* можуть бути посередниками з жировою тканиною

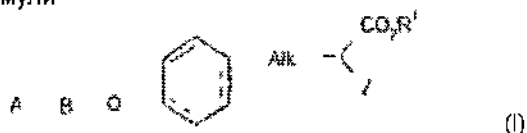
Нещодавно було відкрито неспецифічний член стероїд/тиреоїд/ретиноїдного рецептора, що відноситься до активуючих ліганди транскрипційних факторів під назвою - активуємий проліфератором пероксизомний рецептор гама (АППР-γ) АППР-γ є одним з близько споріднених АППР, що кодовані незалежними генами (C Dreyer et al, Cell 879-887, 88, (1992), Y Shu et al, J Biol Chem 26817-26820, 268, (1993), (S AKliever et al, Proc Nat Acad Sci USA 7355-7359, 91 (1994), (A Schmidt et al, Mol Endocrinol 1634-1641, 6 (1992)) Було виділено три АППР осявців, які назвали АППР-α, АППР-γ та NUC-1 Ці АППР регулюють експресію цільового гена приєднанням до елементів послідовності ДНК, які названо елементами відгуку на АППР (ЕППР) ЕППР було виявлено серед посилювачів ряду генів, що кодують білки, які регулюють ліпідний обмін, а це підтримує висновок, що АППР грають вирішальну роль в адипогенному сигналізаційному каскаді та ліпідному гомеостазі (H Keller and W Wahi, Trends Endocrin Met, 291-296, 4 (1993)) Зараз повідомлено, що тiazолідіндіони є могутніми та вибірковими активаторами АППР-γ і приєднуються безпосередньо до рецепторів АППР-γ (J M Lehmann et al, J Biol Chem 12953-12958, 270, (1995)), що свідчить про те, що АППР-γ є цілью для терапевтичного впливу тiazолідіндіонів

Автори виявили нову групу сполук, які приєднуються до рецепторів АППР-γ і активують їх Ці сполуки також виявляють гарну активність по відношенню до зниження глюкози у крові і тому корисні при лікуванні та/або профілактиці гіперглікемії, дисліпідемії, зокрема при лікуванні діабету типу II

Виявлено також, що ці сполуки корисні при лікуванні та/або профілактиці інших захворювань, включаючи діабет типу I, гіпертригліцеридемію, синдрому X несприйнятливості інсуліну, серцевої недостатності, діабетичної дисліпідемії, гіперліпідемії, гіперхolestеремії, гіпертензії та серцевосудинних розладів, особливо, атеросклерозу Крім того, виявлено, що ці сполуки корисні для регулювання апетиту та травлення їжі у персон, що страждають від таких розладів, як ожиріння, булімічна та нервова анорексія

Згідно з винаходом запропоновано сполуки

формули



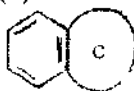
в яких

A вибрано з групи, що містить

(i) феніл, як варіант, заміщений одною чи більше групами атоми галогену, C<sub>1</sub>галкіл, C<sub>1</sub>залкоксил, C<sub>1</sub>зфлуоралкіл, нтрил, або NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, де R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> незалежно один від одного - ідроген чи C<sub>1</sub>залкіл,

(ii) 5-6-членний гетероцикл, який містить щонайменше один гетероатом, вибраний з оксигену, нтрогену та сульфуру, та

(iii) злитий біцикл



де C - гетероцикл, визначений у п (ii), цей біцикл приєднано до групи B через атом кільця C,

B вибрано з групи, що містить

(iv) C<sub>1</sub>галкілен,

(v) -MC<sub>1</sub>галкілен або C<sub>1</sub>галкілен MC<sub>1</sub>галкілен, де M-O, S чи NR<sup>2</sup>, де R<sup>2</sup> - ідроген чи C<sub>1</sub>залкіл,

(vi) 5-6-членний гетероцикл, який містить щонайменше один гетероатом нтрогену, та як варіант, щонайменше один інший гетероатом, вибраний з оксигену, нтрогену та сульфуру, як варіант, заміщений C<sub>1</sub>залкілом, та

(vii) Het-C<sub>1</sub>галкілен, де Het - гетероцикл, визначений вище у п (vi),

Alk - C<sub>1</sub>залкілен,

R<sup>1</sup> - ідроген чи C<sub>1</sub>залкіл,

Z вибрано з групи, що містить

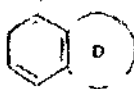
(viii) -(C<sub>1</sub>залкілен)феніл, в якому феніл, як варіант, заміщений одним чи більше атомами галогену, та

(ix) -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, де R<sup>3</sup> - ідроген чи C, залкіл, а R<sup>4</sup> - Y-(C=O)-T-R<sup>5</sup> або -Y-(CH(OH))-T-R<sup>5</sup>, де

(a) Y - зв'язок, C<sub>1</sub>галкілен, C<sub>2</sub>галкілен, C<sub>4</sub>циклоалкілен або циклоалкілен, гетероцикл, визначений вище у п (vi), або феніл, як варіант, заміщений одним чи більше атомами галогену та/або одним чи більше C<sub>1</sub>залкілом,

T - зв'язок, C<sub>1</sub>залкіленокси, -O- чи -NR<sup>6</sup>, де R<sup>6</sup> - ідроген чи C<sub>1</sub>залкіл,

R<sup>5</sup> - C<sub>1</sub>галкіл, C<sub>4</sub>циклоалкілен чи циклоалкіл, феніл (як варіант, заміщений одною чи більше групами атоми галогену, C C<sub>1</sub>залкіл, C<sub>1</sub>залкоксил, C<sub>0</sub>залкілен NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> (де R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно один від одного - ідроген чи C<sub>1</sub>залкіл, -SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>залкіл, -CO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>залкіл, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>1</sub>залкіл), C<sub>0</sub>залкіленCO<sub>2</sub>H, C<sub>0</sub>залкіленCO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>залкіл, або -OCH<sub>2</sub>(O)NH<sub>2</sub>), 5-6-членний гетероцикл, визначений вище у п (ii), злитий біцикл



де

кільце D - 5-6-членний гетероцикл, який містить щонайменше один гетероатом, вибраний з оксигену, нтрогену та сульфуру, як варіант, заміщений (=O), біцикл приєднано до T через атом

кільця D, або C<sub>1</sub> алклен MP<sup>11</sup> M - O, S чи -NR<sup>2</sup>, де R<sup>12</sup> та R<sup>11</sup>, незалежно - гідроген чи C<sub>1</sub> алкл,

або їх таутомерні форми та/або фармацевтичне прийнятні їх солі чи сольвати

Спеціалісти легко розпізнають стереоцентри у сполуках формули (I) Відповідно, в рамки винаходу включено усі можливі геометричні та стереоізомери формули (I) і не тільки рацемічні сполуки, але і оптично активні ізомери За бажанням мати одиничний енантіомер сполуки формули (I) його можна одержати розділенням кінцевого продукту або стереоспецифічним синтезом з ізомерно чистих вихідних матеріалів або будь-яких придатних інтермедіатів Розділення кінцевого продукту, інтермедіатів чи вихідних матеріалів можна здійснити відомими спеціалістам способами Див., наприклад, Stereochemistry of Carbon Compounds, E L Eliel (Morgan Hill, 1962) та Tables of Resolving Agents, S H Wilen Крім того, при можливості існування таутомерів сполук формули (I) їх усі включено до рамок винаходу

Спеціалістам повинно бути ясно, що сполуки згідно з винаходом можна також використовувати у формі фармацевтичне прийнятних солей або сольватів Фізіологічно прийнятні солі сполук формули (I) включають звичайні солі з фармацевтично прийнятними органічними та неорганічними кислотами чи основами, а також четвертинного амонію Конкретніші приклади солей придатних кислот включають соляну, гідрогенбромідну, сульфатну, фосфатну, нитратну, перхлоратну, фумарову, оцтову, пропіонову, сукцинатну, гліколеву, мурашину, молочну, малеїнову, винну, лимонну, малонову, памову, пдроксималеїнову, фенілпотову, глутамінову, бензойну, салицилову, толуолсульфонову, метансульфонову, нафталін-2-сульфонову, бензолсульфонову, гідроксинафтойну, гідрогеніодидну, яблучну, стереву, дубільну кислоту тощо Інші такі кислоти, як щавлева, самі фармацевтично прийнятними не є, але можуть бути корисними при виготовленні корисних при отриманні сполук згідно з винаходом та їх фармацевтично прийнятних солей в якості інтермедіатів Конкретніші приклади солей придатних основ включають солі натрію, літію, калію, магнію, алюмінію, кальцію, цинку, N,N'-добензилетилендіаміну, хлорпрокаїну, холіну, етилендіаміну, N-метилглукаміну та прокаїну Посилання далі на сполуки формули (I) включають їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати

Термін C<sub>1</sub> алкл чи алклен та C<sub>1</sub> алкл чи алклен означає групи, лінійний чи розгалужений карбоновий скелет яких включає 1-3 або 1-6 атомів, звичайно метил, метилен, етил, етилен, лінійні чи розгалужені пропіл, пропілен, бутіл, бутілен Термін C<sub>2</sub> алклен чи алклен означає групи, лінійний чи розгалужений карбоновий скелет яких включає 2-6 атомів, зокрема, пропенілен і т д

Термін C<sub>1</sub> алклєноксил означає -O-C<sub>1</sub> алклєн, де C<sub>1</sub> алклєн позначено вище, наприклад, -O-CH<sub>2</sub>- Терміни C<sub>4</sub> циклоалкл, C<sub>4</sub> циклоалкєн, C<sub>4</sub> циклоалклєн, C<sub>4</sub> циклоалклєн означають такі циклічні групи, що містять 4-6 атомів карбону, як циклопентан, циклопентілен, циклогексан, циклогексєн, циклогексен та циклогексенілен

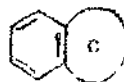
Термін галоген означає флуор, хлор, бром та йод

Термін 5-6-членний гетероцикл означає 5-6-членні незаміщені гетероциклоалклі та заміщені або незаміщені гетероарилі, наприклад, заміщені або незаміщені імідазолідині, піперидил, піперазиніл, піролідил, морфолініл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, піроліл, піразоліл імідазоліл, піраніл, фурил, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тiazоліл, тіадіазоліл, тріазоліл або тетразоліл

Під заміщеними гетероциклами розуміють 5-6-членні гетероарилі, заміщені одним чи більше замісником з групи атоми галогенів, C<sub>1</sub> алкл, C<sub>1</sub> алкоксил, C<sub>0</sub> алклєн NR<sup>9</sup>H<sup>10</sup> (де R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно один від одного - гідроген C<sub>1</sub> алкл, -SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub> алкл, -CO<sub>2</sub>C<sub>1</sub> алкл, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>1</sub> алкл), C<sub>0</sub> алклєнCO<sub>2</sub>H, C<sub>0</sub> алклєнCO<sub>2</sub>C<sub>1</sub> алкл, або -OCH<sub>2</sub>(O)NH<sub>2</sub> C<sub>1</sub> алкєнфлуоралкл або SC<sub>1</sub> алкл

У вищевказаній формулі (I), коли Y - зв'язок, атом нітрогену в NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> безпосередньо приєднаний до -(C=O) або (CH(OH)) з R<sup>4</sup>, тобто, Z - -NR<sup>3</sup>-(C=O)-T-R<sup>5</sup> або -NR<sup>3</sup>-(CH(OH))-T-R<sup>5</sup> Аналогічно, коли T - зв'язок, -(C=O) або (CH(OH)) з R<sup>4</sup> безпосередньо приєднані до R<sup>5</sup>, тобто Z - -NR<sup>3</sup>-Y-(C=O)-R<sup>5</sup> або -NR<sup>3</sup>-Y-(CH(OH))-R<sup>5</sup> У випадку, коли T та Y - зв'язки, Z - -NR<sup>3</sup>-(C=O)-R<sup>5</sup> або -NR<sup>3</sup>-(CH(OH))-R<sup>5</sup>

Кращий A - будь-що з фенілу, гетероарилу (наприклад, піридилу) або



де

злитий цикл C - 5-членний гетероарил, що містить щонайменше один гетероатом нітрогену, а також, як варіант, ще гетероатом, вибраний з нітрогену та оксигену, наприклад, оксазоліл, імідазоліл Зокрема, A - будь-що з фенілу піридилу, піперазинілу або бензоксазолілу, кожний з яких, як варіант, заміщено одним чи більше C<sub>1</sub> алклєм, особливо, феніл, піридил або піперазиніл

Кращий B - будь-що з C<sub>1</sub> алклєну (наприклад, метилєну), -M(CH<sub>3</sub>)C<sub>1</sub> алклєну (наприклад, -N(CH<sub>3</sub>)(CHC<sub>2</sub>)<sub>2</sub> або Het-C<sub>1</sub> алклєну, де Het - 5-членний гетероцикл, що містить щонайменше один гетероатом нітрогену, а крім того, як варіант, ще гетероатом, вибраний з сульфору та оксигену, наприклад піролідил, оксазоліл та тiazоліл, і, можливо, заміщений C<sub>1</sub> алклєм Зокрема, B - -M(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, оксазоліл-C<sub>1</sub> алклєн, в якому оксазоліл, як варіант, заміщений C<sub>1</sub> алклєм, або тiazоліл, як варіант, заміщений C<sub>1</sub> алклєм

Кращий Alk - метилен

Кращий R<sup>4</sup> - гідроген, метил чи етил, особливо гідроген

Кращий Z - (C<sub>1</sub> алклєн)феніл, в якому феніл, заміщений одним чи більше атомами галогену, наприклад, як варіант, заміщений бензил Краще - Z - NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, який визначено вище Звичайно, R<sup>3</sup> - гідроген Як визначено вище, R<sup>4</sup> - -Y-(C=O)-T-R<sup>5</sup> або -Y-(CH(OH))-T-R<sup>5</sup>, особливо, -Y-(C=O)-T-R<sup>5</sup>, в яких угруповання включають

Y - феніл, як варіант, заміщений одним чи більше атомами галогену та/або одним чи більше C<sub>1</sub> алклєм, наприклад, метилом, T - зв'язок, а R<sup>5</sup> -

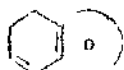
C<sub>1</sub> залкіл або феніл, як варіант, заміщений одним чи більше атомами галогену та/або одним чи більше C<sub>1</sub> залкілом,

Y - гетероцикл, в основному такий, як визначено вище (наприклад, піридил), T - зв'язок, а R<sup>5</sup> - феніл, як варіант, заміщений одним чи більше атомами галогену та/або одним чи більше C<sub>1</sub> залкілом,

Y - C<sub>2</sub> залкілен (наприклад, пропенілен), T - зв'язок, а R<sup>5</sup> - феніл, як варіант, заміщений одним чи більше атомами галогену,

Y - C<sub>4</sub> циклоалкілен (наприклад, циклогексенілен), T - зв'язок, а R<sup>5</sup> - феніл,

Y - феніл, T - зв'язок, а R<sup>5</sup> - гетероцикл, в основному такий, як визначено вище (наприклад, піперидил), Y - зв'язок, T - зв'язок, а R<sup>5</sup> - біоцикл



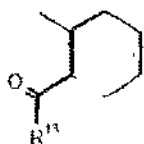
в основному такий, як визначено вище (наприклад, D - 6-членний гетероцикл, зокрема піраніл, заміщений (C=O)),

Y - феніл, T - зв'язок, а R<sup>5</sup> - C<sub>4-6</sub> циклоалкіл (наприклад, циклогексил),

Y - феніл, T - C<sub>1</sub> залкіноксил (наприклад, -O-CH<sub>2</sub>-), або N(R<sup>6</sup>)- (наприклад, NH-), а R<sup>5</sup> - феніл

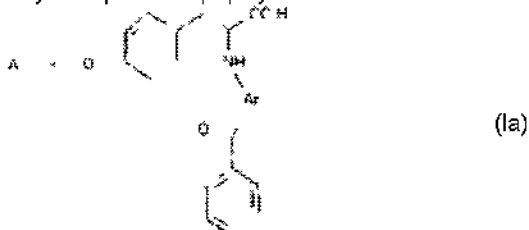
Краще, коли Z - NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> R<sup>3</sup> - гідроген, а R<sup>4</sup> - -Y-(C=O)-T-R<sup>5</sup> вказані NH та (C=O) розташовані в орто-положенні відносно один одного на Y (який є фенілом), T - зв'язок або -O-, R<sup>5</sup> - C<sub>1</sub> залкіл або феніл (як варіант, заміщений одною чи більше групами атоми галогену, C<sub>1</sub> залкіл, C<sub>1</sub> залкіноксил, C<sub>0</sub> залкілен NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>) (де R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно один від одного - гідроген чи C<sub>1</sub> залкіл, -SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub> залкіл, -CO<sub>2</sub>C<sub>1</sub> залкіл, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>1</sub> залкіл), C<sub>0</sub> залкілен CO<sub>2</sub>H C<sub>0</sub> залкіленCO<sub>2</sub>C<sub>1</sub> залкіл, або -OCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>)

Найкраще, коли Y - феніл, T - зв'язок або -O-, а R<sup>5</sup> - C<sub>1</sub> залкіл чи феніл, наприклад, R<sup>4</sup>



де R<sup>13</sup> - феніл або OCH<sub>3</sub>

Підходя підгрупа сполук згідно з винаходом може бути виражена формулою

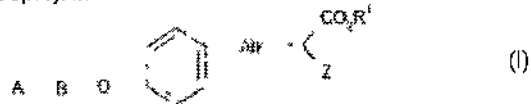


де A та B - в основному, визначено раніше, а Ag - феніл або 5-6-членний гетероарил, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з нітрогену, сульфору та кисню, а також їх солі та сольвати

Придатні для формули (la) A - феніл, піридил або бензоксазол. Зокрема, A у формулі (la) - феніл або піридил. Далі, кращий B у формулі (la) - NR<sup>2</sup>C<sub>1</sub> залкілен, в основному такий, що визначено

раніше, та Het- C<sub>1</sub> залкілен, як варіант, заміщений C<sub>1</sub> залкілом, в основному такий, що визначено раніше. Зокрема, B у формулі (la) - M(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - або оксазоліл-C<sub>1</sub> залкілен, де оксазоліл, як варіант, заміщений C<sub>1</sub> залкілом, наприклад метилом

Особливою групою сполук фірмули 1 є сполуки формули



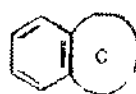
де

A вибрано з групи, що містить

(i) феніл, як варіант, заміщений одним чи більше атомами галогену,

(ii) 5-6-членний гетероцикл, який містить щонайменше один гетероатом, вибраний з кисню, нітрогену та сульфору, та

(iii) злитий біоцикл



де

C - гетероцикл, визначений вище у п (ii), цей біцикл приєднано до B через атом кільця C,

B вибрано з групи, що містить

(iv) C<sub>1</sub> залкілен,

(v) - NR<sup>2</sup>C<sub>1</sub> залкілен, де R<sup>2</sup> - гідроген чи C<sub>1</sub> залкіл,

(vi) 5-6-членний гетероцикл, який містить щонайменше один гетероатом нітрогену, та, як варіант, щонайменше один гетероатом, вибраний з кисню, нітрогену та сульфору та, як варіант, заміщений C<sub>1</sub> залкілом, та

(vii) Het-C<sub>1</sub> залкілен, де Het - гетероцикл, визначений вище у п (vi),

Alk - C<sub>1</sub> залкілен,

R<sup>1</sup> - гідроген чи C<sub>1</sub> залкіл,

Z вибрано з групи, що містить

(viii) -(C<sub>1</sub> залкілен)феніл, в якому феніл, як варіант, заміщений одним чи більше атомами галогену, та

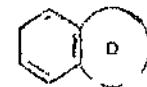
NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, де R<sup>3</sup> - гідроген чи C<sub>1</sub> залкіл, а R<sup>4</sup> - -Y-(C=O)-T-R<sup>5</sup> або -Y-(CH(OH))-T-R<sup>5</sup>,

де

(a) Y - зв'язок, C<sub>1</sub> залкілен, C<sub>2</sub> залкілен, C<sub>4</sub> циклоалкілен або циклоалкілен, гетероцикл, визначений вище у п (vi), або феніл, як варіант, заміщений одним чи більше атомами галогену та/або одним чи більше C<sub>1</sub> залкілом,

(б) T - зв'язок, C<sub>1</sub> залкіленоксид, -O- чи -NR<sup>6</sup>, де R<sup>6</sup> - гідроген чи C<sub>1</sub> залкіл,

(в) R<sup>5</sup> - C<sub>1</sub> залкіл, C<sub>4</sub> циклоалкілен чи циклоалкіл, феніл, як варіант, заміщений одним чи більше атомами галогену або одним чи більше C<sub>1</sub> залкілом, гетероцикл, визначений вище у п (vi), злитий біоцикл



де

кільце D - 5-6-членний гетероцикл, який містить щонайменше один гетероатом, вибраний з кисню, нітрогену та сульфору, як варіант, замі-

щений (=O), біцикл приєднано до Т через атом кільця D,

або їх таутомерні форми та/або фармацевтичне прийнятні їх солі чи сольвати

Особливі сполуки згідно з винаходом включають

3-(4-бензилоксифеніл)-2(S)-(1-метил-3-оксо-3-фенілпропеніламіно)-пропіонат дициклогексиламіну

Метил[3-(4-бензилоксифеніл)-2(S)-(1-метил-3-оксо-3-фенілпропеніламіно)-пропіонат]

2(S)-(2-бензоілциклогекс-1-еніламіно)-3-(4-бензилоксифеніл)-пропіонат дициклогексиламіну 2-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-бензилоксифеніл)пропанова кислота

Метил[3-(4-бензилоксифеніл)-2-(2-бензилоксифеніламіно)-пропіонат]

Метил[3-(4-бензилоксифеніл)-2-(фенілкарбамоілфеніламіно)-пропіонат]

Метил[3-(4-бензилоксифеніл)-2-[2-(піперидин-1-карбоніл)феніламіно]-пропіонат]

2-(3-бензоілтіофен-2-іламіно)-3-(4-бензилоксифеніл)-пропіонова кислота

2-(2-бензоілтіофен-3-іламіно)-3-(4-бензилоксифеніл)-пропіонова кислота

Метил[3-(4-бензилоксифеніл)-2(S)-[(4-оксо-4Н-хромен-3-карбоніл)аміно]-пропіонат]

2-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(метилпіридин-2-іламіно)етокси]феніл]-пропіонова кислота

2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(метилпіридин-2-іламіно)етокси]феніл]-пропіонова кислота

Етил[2-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(метилпіридин-2-іламіно)етокси]феніл]-пропіонат]

2-(1-метил-3-оксо-3-фенілпропеніламіно)-3-[4-[2-(метилпіридин-2-іламіно)етокси]феніл]-пропіонат дициклогексиламіну

3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл]-2-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонова кислота

3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл]-2-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонова кислота

3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл]-2(S)-(1-метил-3-оксо-3-фенілпропеніламіно)-пропіонат дициклогексиламіну

3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл]-2(S)-[3-(3-іодфеніл)-1-метил-3-оксопропеніламіно]-пропіонат дициклогексиламіну

3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл]-2-(2-бензоіл-4-метилфеніл аміно)-пропіонова кислота 3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл]-2-(2-бензоіл-4-хлорфеніл аміно)-пропіонова кислота

3-[4-(1-бензоксазол-2-іпіролідин-3-ілокси)феніл]-2-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонова кислота

3-[4-(1-бензоксазол-2-іл)піролідин-2R-ілметокси]феніл]-2-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонова кислота

3-[4-(1-бензоксазол-2-іл)піролідин-2S-ілметокси]феніл]-2-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонова кислота

3-[4-(1-бензоксазол-2-іл)піролідин-2S-ілметокси]феніл]-2-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонова кислота

3-[4-(1-бензоксазол-2-іл)піролідин-2S-ілметокси]феніл]-2-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонова кислота

3-[4-[2-(бензоксазол-2-

ілметиламіно)етокси]феніл]-2-(2-циклогексанкарбонілфеніламіно)-пропіонова кислота

3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл]-2-(2-бензоілтіофен-3-іламіно)-пропіонова кислота

Трифлуорацетат 3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл]-2-бензилпропіонової кислоти

Трифлуорацетат 3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл]-2-(2-бромбензил)-пропіонової кислоти

3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл]-2(S)-[(4-оксо-4Н-хромен-3-карбоніл)аміно]-пропіонова кислота

2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

2-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(4-хлорфеніл)тіазол-4-ілметокси]феніл]-пропіонова кислота

3-[4-(2-бензоімідазол-1-іл)етокси]феніл]-2-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонова кислота

2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(5-метил-2-(4-метокси)фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(5-метил-2-(4-флуор)фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(5-метил-2-(5-метилтіен-2-іл)оксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(5-метил-1-феніл-1Н-піразол-3-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(5-метил-2-піперидин-1-ілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(5-метил-2-морфолін-4-ілтiazол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(5-метил-2-(4-пиридил)тіазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(2-диметиламіно-5-метил-тіазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(5-метил-2-(5-метилізоксазол-3-іл)тіазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

2(S)-(2-бензилфеніламіно)-3-[4-[2-(5-метил-2-(4-метил[1,2,3]тіадіазол-5-іл)тіазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(5-метил-2-(4-метилпіперазин-1-іл)тіазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(3-диметиламінопропіламіно)-5-метилтіазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(2-метоксietiламіно)-5-метилтіазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

Метил[2-(1-карбокси-2-[4-[2-(5-метил-2-фенілтіазол-4-іл)етокси]феніл]етиламіно)-бензоат]

Метил[2-(1-карбокси-2-[4-[2-(4-хлорфенілсульфаніл)етокси]феніл]етиламіно)-

бензоат]

Метил[2-(1-карбокси-2-[4-(1-фенілпіролідін-2-ілметокси)феніл]етипаіно)-бензоат]

3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметипаіно)етокси]феніл]-2-(2-циклопентанкарбонілфенілаіно)-пропіонова кислота

3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметипаіно)етокси]феніл]-2-(2-циклогептанкарбонілфенілаіно)-пропіонова кислота

3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметипаіно)етокси]феніл]-2-(2-циклогексанкарбоніл-5-флуорфенілаіно)-пропіонова кислота

3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметипаіно)етокси]феніл]-2-(4-циклогексанкарбоніл-2-метил-2Н-піразол-3-ілаіно)-пропіонова кислота

3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметипаіно)етокси]феніл]-2-(3-бензоілтіофен-2-ілаіно)-пропіонова кислота

2-(2-циклогексанкарбонілфенілаіно)-3-[4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

2-(2-циклогексанкарбонілфенілаіно)-3-[4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота 3-[4-(1-бензоксазол-2-ілпіролідін-3-ілокси)феніл]-2-(2-

бензоілфенілаіно)-пропіонова кислота

3-[4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-2(S)-[2-(піридин-4-карбоніл)фенілаіно]-пропіонова кислота

3-[4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-2(S)-[2-(піридин-N-оксид-4-карбоніл)фенілаіно]-пропіонова кислота

3-[4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-2(S)-[2-(піридин-3-карбоніл)фенілаіно]-пропіонова кислота

3-[4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-2(S)-[2-(піридин-N-оксид-3-карбоніл)фенілаіно]-пропіонова кислота 2(S)-[2-бензоілфенілаіно]-3-[4-[2-(5-метил-3-фенілпіразол-1-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

2(S)-[2-бензоілфенілаіно]-3-[4-(1-піридин-2-ілпіролідін-2S-ілметокси)феніл]-пропіонова кислота

2(S)-[2-бензоілфенілаіно]-3-[4-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

2(S)-[2-бензоілфенілаіно]-3-[4-[2-(3-фуран-2-іл-5-метилпіразол-1-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

2(S)-[2-бензоілфенілаіно]-3-[4-[2-(5-метил-3-феніл[1,2,4]тріазол-1-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

Гідрохлорид 2(S)-[2-бензоілфенілаіно]-3-[4-[2-(5-метил-2-феніл-3Н-імідазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонової кислоти

2(S)-[2-бензоілфенілаіно]-3-[4-[2-(3-метоксиметил-5-метил-2-феніл-3Н-імідазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

2(S)-[2-бензоілфенілаіно]-3-[4-[2-(5-метил-2-фенілтіазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота 2(S)-[2-бензоілфенілаіно]-3-[4-[2-(5-метил-2-

(3-метилтієн-2-іл)оксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

2(S)-[2-(4-[2-(5-нітро-2-підипокси)етокси]феніл]-1-метоксикарбонілотипаіно)бензойна кислота

2(S)-[2-(4-[2-(5-хлор-2-підипсульфаніл)етокси]феніл]-1-метоксикарбонілетипаіно)бензойна кислота

2(S)-[2-(4-[2-(N-етил-2-метилтолуїдин)етокси]феніл]-1-метоксикарбонілетипаіно)бензойна кислота

3-[4-(3-бензоксазол-2-іл)тіазолідін-4(R)-ілметокси]феніл]-2(S)-[2-бензоілфенілаіно]-пропіонова кислота

3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметипаіно)етокси]феніл]-2-[2-(4-трифлуорметилбензоіл)фенілаіно]пропіонова кислота

3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметипаіно)етокси]феніл]-2-[2-(3-тіофенкарбоніл)фенілаіно]пропіонова кислота

3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметипаіно)етокси]феніл]-2-[2-(2-тіофенкарбоніл)фенілаіно]пропіонова кислота

3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметипаіно)етокси]феніл]-2-[2-(3-трифлуорметилбензоіл)фенілаіно]пропіонова кислота

3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметипаіно)етокси]феніл]-2-[2-(2-трифлуорметилбензоіл)фенілаіно]пропіонова кислота

3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметипаіно)етокси]феніл]-2-[2-(3-метоксибензоіл)фенілаіно]пропіонова кислота

3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметипаіно)етокси]феніл]-2-[2-(2-метоксибензоіл)фенілаіно]пропіонова кислота

3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметипаіно)етокси]феніл]-2-[2-(3-метилбензоіл)фенілаіно]пропіонова кислота

Гідрохлорид 2-[2-(4-диметиламінометилбензоіл)фенілаіно]-3-[4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонової кислоти

Гідрохлорид 2-[2-(4-амінометилбензоіл)фенілаіно]-3-[4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонової кислоти

3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметипаіно)етокси]феніл]-2-[2-(2,6-диметилбензоіл)фенілаіно]пропіонова кислота

3-(2-{1-карбокси-2-[4-(2-5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]етипаіно)-бензоілбензойна кислота

2-[2-(3-гідроксиметилбензоіл)фенілаіно]-3-[4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

Гідрохлорид 2-[2-(3-амінометилбензоіл)фенілаіно]-3-[4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонової кислоти

Гідрохлорид 2-[2-(3-диметиламінометилбензоіл)фенілаіно]-3-[4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонової кислоти



Метил[2(S)-(1-карбокси-2-(4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл)етиламіно)-бензоат]

Гідрохлорид 2-аміноетиламіду 2(S)-(1-карбокси-2-(4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл)етиламіно)-бензойної кислоти

Гідрохлорид 3-амінопропіламіду 2(S)-(1-карбокси-2-(4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл)етиламіно)-бензойної кислоти

Метиламід 2(S)-(1-карбокси-2-(4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл)етиламіно)бензойної кислоти

3-(4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл)-2-[2-(3-гідроксибензоіл)феніламіно]пропіонова кислота

3-(4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл)-2-[2-(4-пропілсульфамоілбензоіл)феніламіно]пропіонова кислота

2-[2-(3-амінобензоіл)феніламіно]-3-(4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл)-пропіонова кислота

2-[2-(3-метансульфоніламінобензоіл)феніламіно]-3-(4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл)-пропіонова кислота

2-[2-(3-метоксикарбоніламінобензоіл)феніламіно]-3-(4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл)-пропіонова кислота

2-[2-(3-гідроксибензоіл)феніламіно]-3-(4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл)-пропіонова кислота

2-[2-(3-карбамоілметоксибензоіл)феніламіно]-3-(4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл)-пропіонова кислота

2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[2-(5-метил-2-піридин-4-ілоксазол-4-іл)етокси]феніл)-пропіонова кислота

Гідрохлорид 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[2-(5-метил-2-(4-метилпіперазин-1-іл)тіазол-4-іл)етокси]феніл)-пропіонової кислоти

2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[2-(5-метил-2-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)тіазол-4-іл)етокси]феніл)-пропіонова кислота

2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[2-(5-метил-2-піперазин-1-ілтіазол-4-іл)етокси]феніл)-пропіонова кислота

(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[2-(5-метил-2-(4-метилсульфонілпіперазин-1-іл)тіазол-4-іл)етокси]феніл)-пропіонова кислота

Метил[2(S)-(1-карбокси-2-(4-[2-(4-диметиламінофе-ніл)етокси]феніл)етиламіно)бензоат]

2(S)-(1-метоксикарбоніл-2-(4-[2-(5-метил-2-(4-метилпіперазин-1-іл)тіазол-4-іл)етокси]феніл)етиламіно)бензойна кислота

Метил[2(S)-(1-карбокси-2-(4-[2-(4-хлорфеніл)етокси]феніл)етиламіно)бензоат]

Метил[2(S)-(1-карбокси-2-(4-[2-(4-трифлуорметоксифе-ніл)етокси]феніл)етиламіно)бензоат]

3-(4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл)-3-(4-бензоілтієніламіно)-пропіонова кислота

3-(4-[2-(бензоксазол-2-

ілметиламіно)етокси]феніл)-2-[2-(4-біфенілкарбоніл)феніламіно]-пропіонова кислота

3-(4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл)-2-[2-(4-метоксибензоіл)феніламіно]-пропіонова кислота

3-(4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл)-2-[2-(4-метилбензоіл)феніламіно]-пропіонова кислота

3-(4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл)-2-[2-(2-метилбензоіл)феніламіно]-пропіонова кислота

2-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[2-(4-хлорфеніл)етокси]феніл)-пропіонова кислота

2-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[2-(4-метилтіазол-5-іл)етокси]феніл)-пропіонова кислота

2-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[2-(4-хлорфенілсульфаніл)етокси]феніл)-пропіонова кислота

2-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-(4-ізопропілбензилокси)феніл)-пропіонова кислота

2-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-(4-хлорбензилокси)феніл)-пропіонова кислота

2-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[2-(4-метоксифеніл)пропокси]феніл)-пропіонова кислота

2-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[2-(4-диметиламінофеніл)етокси]феніл)-пропіонова кислота

2-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[2-(4-бромфенокси)етокси]феніл)-пропіонова кислота

2-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[2-(5-нітропиридин-2-ілокси)етокси]феніл)-пропіонова кислота

2-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[2-(3-(6-метилпіридин-2-іл)пропокси)етоксил]феніл)-пропіонова кислота

2-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[2-(піридин-3-ілетокси)феніл]-пропіонова кислота

2-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[2-(3-метил-6-оксо-6H-пирідазин-1-іл)етокси]феніл)-пропіонова кислота

2-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[2-(трифлуорметоксифеніл)етокси]феніл)-пропіонова кислота

2-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[2-(3-ціанофенокси)етокси]феніл)-пропіонова кислота

2-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[2-(6-метоксипіридин-2-ілсульфаніл)етокси]феніл)-пропіонова кислота

2-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[1-(4-нітрофеніл)піропідин-2-ілметокси]феніл)-пропіонова кислота

Особлива група сполук згідно з винаходом включає

Метил[2(S)-(1-карбокси-2-(4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл)етиламіно)бензоат]

3-(4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл)-2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонова кислота

3-(4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл)-2-(2-циклогексанкарбонілфеніламіно)-пропіонова кислота

3-(4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл)-2-(2-бензоілтіофен-3-іламіно)-пропіонова кислота

2(S)-[1-метоксикарбоніл-2-(4-{2-[5-метил-2-(4-метилпіперазин-1-іл)тіазол-4-іл]етокси}феніл)етипаміно]бензойна кислота

2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(метилпіридин-2-іламіно)етокси]феніл]-пропіонова кислота,

2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота,

та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати

Крім того, згідно з винаходом запропоновано для використання у терапії, у т.ч. для лікування людини, сполуку формули (I) чи (Ia) або її фармацевтично прийнятні солі та сольвати

Згідно з іншим аспектом винаходу запропоновано для використання у виробництві лікувального засобу для лікування станів, при яких модифікація дії АППР-у терапевтично корисна, сполуку формули (I) чи (Ia) або її фармацевтично прийнятні солі та сольвати

Згідно з подальшим аспектом винаходу запропоновано спосіб лікування ссавця, включаючи людину, зокрема від станів, при яких модифікація дії АППР-у терапевтично корисна, який включає застосування пацієнтом терапевтичне ефективної кількості сполуки формули (I) чи (Ia) або її фармацевтично прийнятних солі чи сольвату

Спеціалістам буде ясно, що посилання на лікування включають профілактику, а також лікування вже наявних захворювань та симптомів. Більш того, ясно, що кількість сполуки згідно з винаходом, яка потрібна для лікування, дуже залежить від природи лікуваного стану, віку і стану пацієнта, і знаходиться у компетенції лікаря чи ветеринара. В основному, однак, дози для лікування дорослої людини знаходяться у межах 0,02-5000 мг/добу, наприклад, 1-1500 мг/добу. Бажану дозу зручно виготовляти як одиничну дозу або як окремі дози для прийому через прийнятні інтервали, наприклад, дві, три, чотири чи більше піддоз на добу.

При можливості терапевтичного застосування сполук згідно з винаходом як чистих речовин краще представляти активний інгредієнт у вигляді фармацевтичної рецептури. Відповідно, згідно з винаходом запропоновано фармацевтичну рецептуру, що включає сполуку формули (I) чи (Ia) або її фармацевтичне прийнятну солі чи сольват разом з одним чи більше фармацевтичне прийнятними носіями та, як варіант, іншими терапевтичними та/або профілактичними інгредієнтами. Носії повинні бути прийнятними з точки зору їх сумісності з іншими інгредієнтами рецептури та нешкідливими для реципієнта. Так, згідно з винаходом запропоновано спосіб виготовлення фармацевтичної рецептури, що включає сполуку формули (I) чи (Ia) або її фармацевтичне прийнятну солі разом з одним чи більше фармацевтичне прийнятними носіями та, як варіант, іншими терапевтичними та/або профілактичними інгредієнтами.

Рецептури згідно з винаходом, особливо, включають сформовані для перорального, букального, парентерального, трансдермального, інгаляційного, інтраназального, транслізового, імплантанційного або ректального застосування, однак, кращим є пероральне. Для букального застосу-

вання рецептури можуть бути у вигляді сформованих, як звичайно, таблеток чи пастилок. Таблетки та капсули для перорального вживання можуть включати такі звичайні допоміжні речовини, як зв'язуючі (наприклад, сироп, гуміарабік, желатин, сорбіт, камедь, трагакант або полівінілпіролідон), наповнювачі (наприклад, лактоза, цукор, мікрокристалічна целюлоза, кукурудзяний крохмаль, фосфат кальцію чи сорбіт), змашувачі (наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота, тальк, поліетилеогліколь чи оксид силіцію), дезинтегруючі (наприклад, картопляний крохмаль або натрієвий крохмальний гліколят) або змочувальні засоби, наприклад, лаурилсульфат натрію. Таблетки можуть бути покритими добре відомими способами.

З іншого боку, сполуки згідно з винаходом можна вводити у такі рідкі препарати для перорального вживання, як наприклад, водні чи масляні суспензії, розчини, емульсії, сиропи чи еліксири. Більш того, рецептури з цими сполуками можуть представляти собою сухі продукти для змішування перед вживанням з водою чи іншим придатним середовищем. Такі рідкі препарати можуть включати такі звичайні добавки, як суспендує, наприклад, сиропи сорбіту, глюкози/цукру, метилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, желатин, гель стеарату алюмінію або підгоєновані харчові жири, такі емульсифікуючі, як лецитин, моноолеат сорбіту або камедь, такі неводні середовища (що можуть включати харчові жири), як масла, мигдальне та фракціоноване кокосове, жирні естери, пропіленгліколь або етанол, а також такі презерванти, як метил чи пропілбензоати або сорбінова кислота.

Ці препарати можна також виготовити як супозиториї, наприклад, на такій звичайній основі, як масло какао чи інші гліцериди.

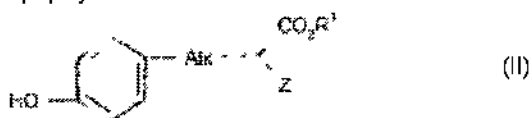
Далі, рецептури згідно з винаходом можна сформувати для парентерального застосування ін'єкціями чи постійним вливанням. Рецептури для ін'єкцій можуть бути суспензіями, розчинами, емульсіями на водній чи масляній основі, і можуть включати такі формуючі засоби, як суспендує, стабілізує та/або диспергує. З іншого боку, активні інгредієнти можуть бути порошками для змішування перед вживанням з придатним середовищем (наприклад, стерильною, вільною від пірогену водою).

Рецептури згідно з винаходом можна сформувати як для уповільненого вивільнення. Такі дозуючі рецептури можна застосовувати шляхом імплантації (наприклад, підшкірне чи внутрішньом'язове) або внутрішньом'язовими ін'єкціями. Відповідно, сполуки згідно з винаходом можна поєднати з придатним полімерним чи гідрофобним матеріалом (як наприклад, емульсія у прийнятному маслі), іонообмінними смолами або виготовити як помірно розчинні похідні, наприклад, помірно розчинні солі.

Рецептури згідно з винаходом можуть містити 0,1-99% активного інгредієнту, зручно - 30-95% для таблеток та капсул і 3-50% для рідких препаратів.

Крім того, згідно з винаходом запропоновано спосіб виготовлення сполук формули (I), якщо, не позначено інше, A, B, Alk, R<sup>1</sup> та Z, а також інші

представлені далі замісники, практично ті ж, що визначено раніше Згідно з загальним способом (А) сполуку формули (I) можна виготовити зі сполуки формули



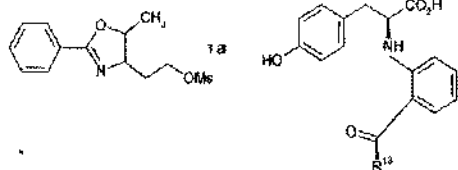
безпосередньо або у кількості стадій реакцією зі сполукою формули А-В-Х, де Х - здатна до відщеплення або гідроксильна група, а В - група, що містить  $C_{16}$  алкілен, причому Х приєднано безпосередньо до  $C_{16}$  алкілену

Придатні умови реакції описано нижче та у проводжувачих прикладах Див також Chung et al, Selective Functionalization of (S)-Tyrosine, Tetrahedron 49(26) 5767-5776 (1993), Solar et al, Selective of (O)-Alkylation of Tyrosine, J Org Chem 31 1996-1997 (1986), O Mitsunobu, Synthesis p1 (1981), а також D L Hughes, Org React Vol 42 335(1992)

Наприклад, краший А - феніл, піридил, бензоксазоліл або піперазиніл, кожний з яких може бути заміщеним одним чи більше  $C_{13}$  алкілом Ще краще, коли А - феніл, піридил, бензоксазоліл (піперазиніл)

Краший В - Het-  $C_{16}$  алкілен, де Het визначений вище, а краший Z -  $-NH-Y-(C=O)-T-R^5$ , де Y - феніл, як варіант заміщений одним чи більше  $C_{13}$  алкілом та/або одним чи більше атомом галогену, Т - зв'язок або  $-O-$ , а  $R^5$  -  $C_{16}$  алкіл або феніл (як варіант заміщений одним чи більше  $C_{13}$  алкілом,  $C_{13}$  алкоксиліом, атомом галогену,  $C_{16}$  алкілен  $NR^9R^{10}$ , де  $R^9$  та  $R^{10}$  незалежно один від одного - гідроген чи  $C_{13}$  алкіл,  $-SO_2C_{13}$  алкіл,  $-CO_2C_{13}$  алкіл,  $-SO_2NHC_{13}$  алкіл),  $C_{16}$  алкілен  $CO_2H$ ,  $C_{16}$  алкілен  $CO_2C_{13}$  алкіл, або  $-OCH_2(O)NH_2$ )

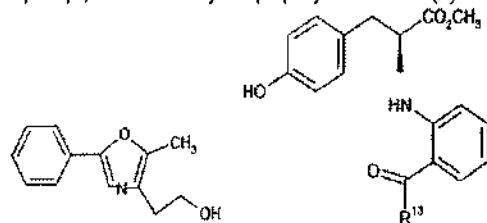
Ще краще, коли Х - галоген, або алкіл- чи арилсульфонілоксигрупа, а  $R^1$  - гідроген Ще краший випадок, коли сполуки формул АВХ та (II)



де  $OMs$  - здатна до відщеплення мезилатна група, а  $R^{13}$  - феніл чи  $OCH_3$

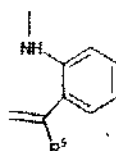
У сполуках формули (II), де  $R^1$  -  $C_{13}$  алкіл, краще метил, а Х - гідроксильна група, реакція між АВХ та сполукою формули (II) включає реакцію Міцунобу з наступним гідролізом алкільного естеру до відповідної кислоти без виділення естеру Краща суміш для реакції Міцунобу містить толуол

Краще, коли сполуки формул АВХ та (II)

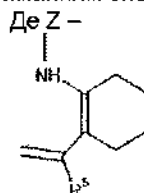


де  $R^{13}$  - феніл чи  $OCH_3$

Коли Z -



сполуку формули (II) виготовляють спершу отриманням сполуки формули (II),

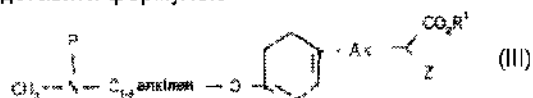


з наступним каталітичним деїдрогенуванням у присутності акцептора гідрогену

Краще, коли акцептором гідрогену є ароматична нітросполука

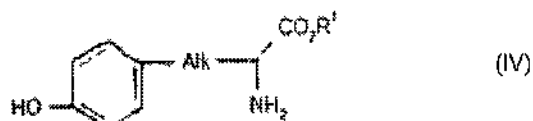
Сполуку формули (I) можна виготовити реакцією АВХ, де В таке, щоб Х було приєднано до  $C_{16}$  алкілену безпосередньо, як вищеописане, а Х - гідроксильна або така здатна до відщеплення група, як галоген або алкіл- чи арилсульфоноксильна (наприклад, мезилатна)

З іншого боку, коли В- $NR^2C_{16}$  алкілен, сполуку формули (I) можна виготовити зі сполуки формули (II) через протектований інтермедіат, що можна представити формулою



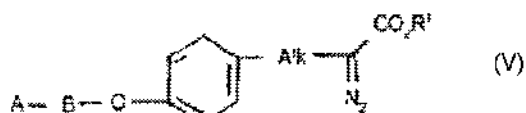
де Р - така протекторна група, як алкоксикарбоніл, наприклад, т-бутоксикарбоніл і т.п., використовуючи описані нижче у прикладах способи та відомі протектуючі та депротектуючі реакції, описані, наприклад у T W Green & P G M Wuts (1991), Protecting Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons

Сполуку формули (II) можна виготовити зі сполуки формули (IV)



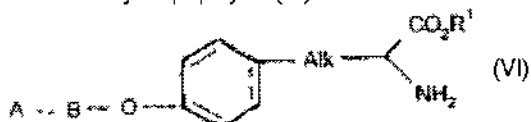
реакцією з дикетоном, наприклад, 2-бензоілциклогексаном, краще у присутності металічного, каталізатора, наприклад, паладію Краще, коли  $R^1$  - алкіл, а дикетон спочатку реагує з аміном з подальшим деїдрогенуванням у присутності металічного каталізатора та акцептора гідрогену Кращими акцепторами гідрогену є ароматичні нітросполуки, що легко відновлюються, наприклад, п-нітротолуол Якщо бажано, щоб  $R^1$  був гідрогеном, сполуку, де  $R^1$  - алкіл, можна гідролізувати, наприклад основою у суміші води та апротонного розчинника Сполуки формули (IV) є у продажу, або їх можна виготовити як описано у J Med Chem, 1978, 21(5), 430-7

Згідно з загальним способом (В) сполуку формули (IV) можна виготовити зі сполуки формули (V)



реакцією з  $\text{NR}^3\text{R}^4\text{H}$ . Реакцію, наприклад, можна провести під зворотним холодильником у присутності металічного каталізатора, наприклад, родієвого (дімер ацетату родію), у придатному вуглеводневому розчиннику, наприклад, толуолі і т.п. Можна чекати, що способом (B) утворюватимуться сполуки формули (I), в яких  $\text{Z} = \text{NR}^3\text{R}^4$ .

Сполуку формули (V) можна виготовити діазотуванням сполуки формули (VI)



Реакцію діазотування краще провести під зворотним холодильником у присутності нітриту, наприклад, ізоаміліїтриту.

Сполуки формули (VI) є у продажу, наприклад, метиловий естер O-бензилптірозину. Альтернативно, сполуки формули (VI) можна виготовити з відомих вихідних матеріалів, наприклад, бензоксазолгалогеніду та аміноспирту, як описано далі у прикладах.

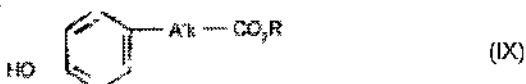
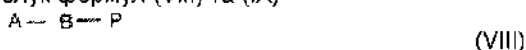
Сполуки формули (I) можна, однак, виготовити безпосередньо зі сполуки формули (VI) загальним способом (C). Наприклад, сполука формули (VI) може прореагувати з дикетоном загальної формули  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}=\text{O})-\text{CH}_2-(\text{C}=\text{O})-\text{T}-\text{R}^5$ , де  $n=0-3$ , з утворенням сполуки формули (I), в якій  $\text{Z} = -\text{NH}-\text{C}_2$  алкенилен- $(\text{C}=\text{O})-\text{T}-\text{R}^5$ . У подальшому втіленні, сполуку формули (VI) можна ацилювати реакцією з  $\text{R}^5-(\text{C}=\text{O})-\text{X}$ , де X - придатна здатна до відщеплення група, в основному, як вищеописане, придатна у присутності основи, наприклад, такого третинного аміну, як третиламін.

Згідно з наступним способом (D) сполуку формули (I) можна виготовити зі сполуки формули (VII)



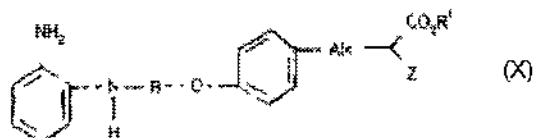
реакцією з сильною основою, придатним є амід лужного металу, а потім реакцією зі сполукою формули  $\text{Z}-\text{X}$ , де X - вищеописана придатна здатна до відщеплення група. Зокрема, спосіб (D) застосовують при виготовленні сполук формули (I), в яких Z -  $(\text{C}_1 \text{ алкілен})\text{феніл}$ , в основному, як вищеописане. Придатними умовами для реакції є етерний розчинник, наприклад, тетрагідрофуран, та перемішування протягом кількох годин.

Прийнятне виготовляти сполуку формули (VII) зі сполук формул (VIII) та (IX)

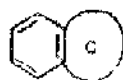


де P може бути придатною захисною групою, в основному, як вищеописане. Сполуки формули (IX) є у продажу. Сполуки формули (VIII) можна виготовити з відомих вихідних матеріалів, використовуючи, наприклад, вищеописані способи і починаючи з бензоксазолгалогеніду та аміноспирту.

Згідно з наступним загальним способом (E) сполуку формули (I) можна виготовити циклізацією сполуки формули (X)



з утворенням сполуки формули (I), в якій A - біоцикл



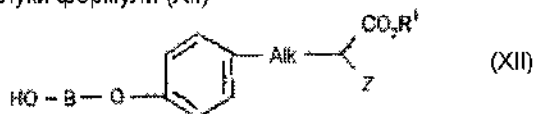
де C - 5-6-членний гетероцикл, що включає два гетероатомні нітрогену, циклізацію зручно проводити у кислому середовищі.

Прийнятне виготовляти сполуку формули (X) зі сполуки формули (XI)



реакцією з 1,2-фенілендіаміном у присутності такого карбонату лужного металу, як карбонат калію, де X - придатна здатна до відщеплення група, в основному, як вищеописане, зокрема, мезілатна.

Сполуку формули (XI) можна виготовити зі сполуки формули (XII)



реакцією з, наприклад, алкіл- чи арилсульфонілгалогенідом, наприклад метансульфонілхлоридом, краще у присутності етерного розчинника, наприклад, тетрагідрофурану, та третинного аміну, наприклад, третиламіну.

Сполуку формули (XII) можна виготовити зі сполуки формули (II), в основному, як вищеописане, наприклад, реакцією з алкіленкарбонатом у присутності карбонату лужного металу, наприклад, карбонату калію.

Згідно з подальшим аспектом винаходу сполуку формули (I) можна перетворити в іншу сполуку формули (I). Часткова інтерконверсія включає перетворення сполуки формули (I), в якій  $\text{R}^1 = \text{C}_1$  алкіл, у сполуку формули (I), в якій  $\text{R}^1 = \text{H}$  - гідроген, придатним гідролітичним способом, наприклад, гідроксидом лужного металу, у етерному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані, і спиртовому розчиннику, наприклад, метанолі.

Спеціалісти розуміють, що у деяких випадках сполуки формули (I) описано далі як інтермедіати, оскільки вони корисні при одержанні інших сполук формули (I).

У кожному вищеописаному способі може бути необхідним та/або бажаним захищати чутливі та реакцій нездатні групи. Захист здійснюють стандартними способами органічного синтезу (T W Green & P G M Wuts (1991), Protecting Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons). Ця група видаляють на потрібній стадії синтезу відомими способами. Наприклад, аміногрупу можна захистити групою, вибраною з аралкіла (наприклад, бензилу), ацилу

або сульфону, наприклад, алілсульфону, т-бутоксикарбонілу, фталіміду чи тозилу, наступне видалення протестуючих груп можна провести за бажанням гідролізом чи гідрогенолізом у стандартних умовах. Наприклад, т-бутоксикарбоніл можна видалити гідролізом у кислотному середовищі. Гідроксильну та карбоксильну групи можна захистити звичайними для їх захисту групами, вибраними з алкілів, наприклад, метилу, т-бутилу або метоксиметилу, аралкілів, наприклад, бензилу, дифенілметилу чи трифенілметилу, таких гетероциклів, як тетрагідропіраніл, ацилів, наприклад, бензоїлу чи ацетилу, таких силілів, як триалкілсиліл, наприклад, т-бутилдиметилсиліл. Протектуючі гідроксил групи можна видалити звичайними способами, наприклад, алкіл, силіл, ацил та гетероцикл можна видалити гідролізом у кислотному чи основному середовищі. Такі аралкіли, як трифенілметил просто видаляють гідролізом у кислотному середовищі. Такі аралкіли, як бензил можна видалити гідрогенолізом у присутності таких катализаторів на базі благородних металів, як паладій на активованому вугіллі. Силільні групи також зручно видаляти з використанням такого джерела флуорююч, як флуорид тетра-т-бутиламонію.

Багато з вищезначених реакцій та шляхів синтезу можна здійснити на твердій опорі. Наприклад,  $R^1$  у формулі (II) може бути придатною твердофазною опорою, наприклад,  $R^1$  може бути 2-хлортритилхлоридною полістирольною смолою. Після закінчення прийнятної реакції бажану сполуку формули (I) можна відокремити від твердофазної опори.

Нижченаведені приклади надано для ілюстрації синтезів окремих сполук згідно з винаходом та окремих застосувань вищеописаних загальних способів. Відповідно, наступні приклади не обмежують рамок винаходу.

Символи та умовності, що використано у цих способах, схемах та прикладах, узгоджені з тими, що використовують у сучасній науковій літературі, наприклад, J. Amer. Chem. Soc. Якщо не вказано інше, усі куплені вихідні матеріали використовували без подальшої очистки. Використано такі скорочення: КТ - кімнатна температура, хв - хвилина, год - година, ТП - температура плавлення, ТШХ - тонкошарова хроматографія, ВЕРХ - вискоєфективна рідинна хроматографія, ЧУ - час утримання, ОФ - оборотна фаза, MeOH - метанол, ТФОК - трифлуороцтова кислота, ТГФ - тетрагідрофуран, ДМСО - диметилсульфоксид, ЕА - етилацетат, ДХМ - дихлорметан, ДМФ - диметилформамід, ТЕА - третиламін, КДІ - 1,1-карбонілдімідазол, іБуХФ - ізобутил-хлорформат, ГСул - N-гідроксисукцинімід, ГБНТ - N-гідроксибензотріазол, ДЕАК - діе-типазодикарбоксилат, ДТБУК - ди-т-бутилдикарбонат, ГЕКД - гідрохлорид етилкарбодіміду, БОФХ - бис(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінхлорид, ТБОК - т-бутоксикарбоніл, ДЦГК - дициклогексилкарбодімід, БНОК - бензипоксикарбоніл,  $\text{NaHCO}_3$  - насичений розчин гідроксиду натрію. Посилання на етер відносяться до діетилового, рожеол означає насичений водний розчин хлориду натрію. Якщо не позначено інше, усі температури надано у  $^{\circ}\text{C}$ . Якщо не позначено інше, реакція перебігає при

кімнатній температурі.

$^1\text{H}$  ЯМР-спектри отримано на Varian VXR-300, Varian Unity-300 або Varian Unity-400.

Хімічні зсуви виражено як міліонні частки ( $\delta$ ). Константи зв'язку надано у Гц. С означає синглет, д - дублет, т - триплет, к - квадруплет, м - мультиплет, ш - широкий.

Мас-спектри (МС) з низьким розщепленням (HP) отримували на спектрометрах JOEL JMS AX505HA, JOEL SX-102 або JOEL APIIII. Усі МС отримано для позитивних іонів при іонізації електророзпиленням (EP), хімічною іонізацією (XI), електронним ударом (EU) або способом бомбардування швидкими атомами (БША). Інфрачервоні спектри (ІЧ) отримано на спектрометрі Nicolet 510 FT-IR використовуючи, 1мм ковту з NaCl. Ротацію визначено на поляриметрі Perkin-Elmer 241. Усі реакції контролювали ТШХ на 0,25мм пластинках E Merck з силікагелю діоксиду силіцію (60F-254) з візуалізацією УФ-світлом, 7% фосфомолібденовою кислотою або розчином п-анісальдегіду (anisaldehyde - заув переключення). Флеш-колоночну хроматографію проведено на діоксиді силіцію (230-240 меш, Merck).

Продукти очищали препаративною ОФ-ВЕРХ з використанням Waters Model 3000 Delta Prep, опорядженим радіальним компресійним патроном (C18, 300A, 15м, 47мм x 300мм) Delta-Pak, або системою Pharmacia LKB з використанням діоксиду силіцію Merck Lobar або ОФ-колонки C-18. В усіх випадках використовували лінійний градієнт, а швидкість потоку була 10-100мл/хв ( $t_0=5,0\text{хв}$ ). Усі розчинники містили 0,1% ТФОК. Чистоту продукту аналізували ОФ-ВЕРХ з використанням системи Waters 600E, опорядженої спектрометром з набором діодів Waters 990 (200-400nm), або системою Hewlett Packard серії 1050, опорядженої спектрометром з набором діодів. Стационарною фазою була колонка Dynamax C8 (25см x 4,1мм), колонка Dynamax 60A C18 (25см x 4,6мм), колонка Vydac C18 (5м, 4,6мм x 250мм), або колонка Rainin C18 (5м, 4,6мм x 250мм). Швидкість потоку була 1,0-1,5мл/хв ( $t_0=2,8$  або  $3,0\text{хв}$ ), а систему розчинника описано нижче. Енантіомерну чистоту визначали на колонці Chiralpak AD (25см x 4,6мм) або колонці Chiralpak OD (25см x 4,6мм) на системі ВЕРХ Hewlett Packard серії 1050, опорядженої спектрометром з набором діодів або на системі Supercritical Fluid (SFC) з використанням як рухомої фази  $\text{CO}_2$ /метанол.

Інтермедіат 1 - Метил[3-(4-бензилоксифеніл)-2-діазопропіонат].

Розчин 2,5г (8,77ммоль) метилового естеру О-бензилтирозину, 1,03г (8,77ммоль) ізоамілітриту та 1,57г (26,2ммоль) льодяної оцтової кислоти у 65мл хлороформу перемішували під зворотним холодильником 15хв та охолоджували до КТ. Розчин концентрували до масляподібного залишку, розчиняли у 100мл ЕА та промивали 5%  $\text{NaHCO}_3$ . Органіку сушили сульфатом магнію, фільтрували і концентрували до масляподібного залишку, який хроматографували на силікагелі, використовуючи гексан/ЕА (1/1), отримавши потрібну сполуку  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43-7,31 (м, 5H) 7,14 (д, 2H, J=8,7) 6,90 (м, 2H) 5,03 (с, 2H) 3,76 (с, 3H) 3,56 (с, 2H).

Інтермедіат 2 - Метил[2-(4-бензилоксибензил)-

3-гідрокси-3-феніл-2,3-дипро1Н-індол-2-карбоксилат]

До розчину 250мг (0,84ммоль) інтермедиату 1 та 316мг (1,59ммоль) 2-амінобензофенону у 5мл толуолу під зворотним холодильником додали 1мг (0,002ммоль, 0,24екв) дімеру ацетату родію (II), розчин нагрівали ще 10хв, охолоджували до КТ, виливали у 10мл 2Н НСІ та екстрагували ЕА. Органіку сушили сульфатом магнію, фільтрували, концентрували і хроматографували на силікагелі, використовуючи гексан/ЕА (3/1), отримавши потрібну сполуку як жовте масло 1Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 7,62 (с, 1Н) 7,60 (с, 1Н) 8 7,43-7,24 (м, 9Н) 7,11-7,09 (д, 1Н, J=7,2) 6,92-6,82 (м, 7Н) 5,01 (с, 2Н) 3,77 (с, 3Н) 2,66 (с, 1Н) 2,45 (ABк, 2Н, J AB=13,5, DnAB=40,2)

Інтермедіат 3 - Метил[2-(3-бензоілтіофен-2-іламіно)-3-(4-бензілоксифеніл)-пропіонат]

3мг (0,0067ммоль) дімеру ацетату родію (II) додали при перемішуванні до 300мг (1,01ммоль) інтермедиату 1 (Kawamatsu Y et al, *Arzneim-Forsch* 30(4) 585-9 (1980)) та 110мг (0,57ммоль) (2-амінотіофен-3-іл)фенілметанону (Robba M et al, *Bull Soc Chim Fr* 12(2) 2864-70 (1974)) у 10мл толуолу при 80°C Суміш нагрівали 5хв під зворотним холодильником, охолоджували до КТ, видаляли розчинник під зниженим тиском та очищали залишок флеш-хроматографією, використовуючи в якості елюенту чистий ДХМ одержавши 120мг потрібної сполуки ТШ(ДХМ) Rf=0,40

Інтермедіат 4 - Метил [2-(2-бензоілтіофен-3-іламіно)-3-(4-бензілоксифеніл)-пропіонат]

280мг потрібної сполуки виготовили з 600мг (2,02ммоль) інтермедиату 1 (Kawamatsu Y et al, *Arzneim-Forsch* 30(4) 585-9 (1980)) та 203мг (1,0ммоль) (3-амінотіофен-2-іл)фенілметанону (Kiehne H (Bayer A G) *Ger Of fen* 1945964 (March 25, 1974)) способом для інтермедиату 3 з подальшою очисткою флеш-хроматографією, використовуючи в якості елюенту чистий ДХМ ТШХ(ДХМ) Rf=0,45

Інтермедіат 5 - N-2-(N-метиламіноетанол)-1,3-бензоксазол

До розчину 10г (133ммоль) N-метиламіноетанолу при 0°C краплями при перемішуванні додали 10г (65,2ммоль) 2-хлорбензоксазолу, розчин перемішували 1год, розбавляли 250мл води та екстрагували ЕА. Органіку промивали розсолем, сушили сульфатом магнію, фільтрували та концентрували, отримавши потрібну сполуку як рудувате масло, яке стверділося при стоянні ТП 56-58°C

Інтермедіат 6 - N-2-[(N-метиламіноетанол-1-метилсульфонат)-1,3-бензоксазол]

До розчину 22г (114,6ммоль) інтермедиату 5 та 14,43г (126ммоль) метансульфонілхлориду у 100мл ДХМ при 0°C краплями при перемішуванні додали 17,6мл (126,3ммоль) ТЕА, розчин перемішували 1год. Утворену суспензію перемішували 1год, розбавляли 200мл води та 100мл 1М розчину Н<sub>3</sub>РО<sub>4</sub>. Органічний шар промивали розсолем, сушили сульфатом магнію, фільтрували та концентрували, отримавши потрібну білу тверду сполуку ТП 94-96°C

Інтермедіат 7 - Метил[2-аміно-3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)-етокси]феніл}-пропіонат]

До розчину 3,61г (18,5ммоль) метилового естеру (S)-тирозину та 0,81г (20,4ммоль) гідриду натрію (80% суспензія у мінеральному маслі) у 50мл ДМФ додали при перемішуванні при КТ 5,0г (18,5ммоль) інтермедиату 6. Утворений розчин нагрівали при 100°C 2год, після охолодження до КТ гасили водою та екстрагували ЕА. Поєднану органіку сушили сульфатом магнію та видаляли розчинник у вакуумі і хроматографували залишок на силікагелі, використовуючи як елюент гексан/ЕА (3/7→0/1), отримавши 1,45г (21%) потрібної сполуки МС (НР, ЕР) m/e 370 (МН)

Інтермедіат 8 - 2(5)-аміно-3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)-етокси]феніл}-пропіонова кислота

До розчину 5,00г (13,5ммоль) інтермедиату 7 (Faller A et al, WO 94/20285) у 25мл MeOH додали при перемішуванні 13,5мл (13,5ммоль) 1Н розчину піроксиду натрію. Утворений розчин перемішували при КТ 12 год. MeOH видаляли у вакуумі і залишок розбавляли 25мл води та тричі по 25мл екстрагували етером. Водну фазу підкислювали 14мл 1Н соляної кислоти, утворену білу тверду речовину фільтрували, тричі по 25мл промивали водою та сушили у вакуумі, отримавши 4,02г потрібної сполуки МС (НР, АРІ+) m/e 356 (МН+)

Інтермедіат 9 - Метил[2-діазо-3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)-етокси]феніл}-пропіонат]

Реакцію проводили за вибухозахисним екраном. До розчину 1,45г інтермедиату та 0,7мл (11,8ммоль) льодяної оцтової кислоти у 40мл хлороформу додали при перемішуванні 0,5мл (3,93ммоль) ізоамілнітриту. Утворений розчин нагрівали до 60°C 0,25год, його колір після цього змінився на оранжево-коричневий. Розчин охолодили до КТ, екстрагували водою, а потім промили NaHCO<sub>3</sub>. Органіку сушили сульфатом магнію та видаляли розчинник у вакуумі, кількісно отримавши потрібну сполуку, яку використовували без подальшої очистки МС (НР, ЕР) m/e 381 (МН+), 353

Інтермедіат 10 - Метил[3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)-етокси]феніл}-2-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонат]

110мг потрібної сполуки виготовили з 170мг (0,5ммоль) інтермедиату 9 та 110мг (0,5ммоль) 2-амінобензофенону способом для інтермедиату 3 з подальшою очисткою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент гексан/ЕА (3/7→1/1) МС (НР, ЕР) m/e 550 (МН+)

Інтермедіат 11 - Метил[3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)-етокси]феніл}-2-(2-бензоіл-4-метилфеніламіно)-пропіонат]

100мг потрібної сполуки виготовили з 130мг (0,3ммоль) інтермедиату 9 та 100мг (0,5ммоль) 2-аміно-5-метилбензофенону способом для інтермедиату 3 з подальшою очисткою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент гексан/ЕА (3/7→1/1) МС (НР, ЕР) m/e 564 (МН+)

Інтермедіат 12 - Метил[3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)-етокси]феніл}-2-(2-циклогексанкарбонілфеніламіно)-пропіонат]

61мг потрібної сполуки виготовили з 125мг (0,33ммоль) інтермедиату 11 та 87,9мг (0,46ммоль, 1,4екв) (2-амінофеніл)циклогексипметанону способом для інтермедиату 3 з подальшою очисткою на силікагелі флеш-хроматографією на колонці,

використовуючи як елюент гексан/ЕА (3 7→1 1) МС (НР, АРІ) m/e 556,3 (МН+)

Інтермедіат 13 - Метил[3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)-етокси]феніл}-2-(2-бензоілтіофен-3-іламіно)-пропіонат]

130мг потрібної сполуки виготовили з 200мг (0,53ммоль) інтермедіату 9 та 149мг (0,74ммоль, 1,4екв) (3-аміно-тіофен-2-іл)фенілметанону способом для інтермедіату 3 з подальшою очисткою на силікагелі флеш-хроматографією на колонці, використовуючи як елюент гексан/ЕА (3 7→1 1) МС (НР, АРІ) m/e 556,2 (МН+)

Інтермедіат 14 - Метил[3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)-етокси]феніл}-пропіонат]

До розчину 1,40г (7,77ммоль) метил[метил-3-(4-гідроксифеніл)-пропіонату] у 15,5мл ДМФ додали при перемішуванні при 0°C 310,7мг (7,77ммоль) пдриду натрію (60% суспензія у мінеральному маслі). Утворений розчин перемішували 5хв і додавали 2,31г (8,55ммоль, 1,1екв) інтермедіату 6. Утвореному розчину давали нагрітись до КТ і перемішували 19год, потім гасили водою та екстрагували ЕА. Органічну фазу сушили сульфатом магнію та видаляли розчинник у вакуумі. Очисткою на силікагелі флеш-хроматографією на колонці, використовуючи як елюент гексан/ЕА (1 1), отримали 1,61г потрібної сполуки як прозоре масло МС (НР, ЕР) m/e 355 (МН+)

Інтермедіат 15 - Метил[3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)-етокси]феніл}-2-бензилпропіонат]

До розчину 502,2мг (1,42ммоль) інтермедіату 14 у 10мл ТГФ додали при перемішуванні при -78°C 2,26мл (3,39ммоль, 1,2екв) 1,0М розчину NaHMDS у ТГФ. Утворений розчин перемішували 15хв і додавали 315,1мг (1,84ммоль, 1,3екв) бензилброміду у 4мл ТГФ. Утвореному розчину давали нагрітись до КТ на бані і перемішували 4год, потім гасили водою та екстрагували ЕА. Органічну фазу сушили сульфатом магнію та видаляли розчинник у вакуумі. Очисткою на силікагелі флеш-хроматографією на колонці, використовуючи як елюент гексан/ЕА (3 2), отримали 90,8мг потрібної сполуки як прозоре масло МС (НР, ЕР) m/e 445 (МН+)

Інтермедіат 16 - Метил[3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)-етокси]феніл}-2-(2-бромбензил)-пропіонат]

До розчину 1000мг (2,82ммоль) інтермедіату 14 у 10мл ТГФ додали при перемішуванні при -78°C 2,26мл (3,39ммоль, 1,2екв) 1,0М розчину LDA у циклогексані. Утворений розчин перемішували 15хв і додавали 846,3мг (3,39ммоль, 1,2екв) 2-бромбензилброміду у 4мл ТГФ. Утвореному розчину давали нагрітись до КТ на бані і перемішували 4год, потім гасили водою та екстрагували ЕА. Органічний шар сушили сульфатом магнію та видаляли розчинник у вакуумі. Очисткою на силікагелі флеш-хроматографією на колонці, використовуючи як елюент гексан/ЕА (3 2), отримали 318,5мг потрібної сполуки як прозоре масло МС (НР, ЕР) m/e 523 (МН+)

Інтермедіат 17 - {4-[2-(метилпіридин-2-іламіно)-етокси]феніл}-MeOH

До розчину 5,12г (20ммоль) 4-[2-(метилпіридин-2-іламіно)-етокси]бензальдегіду (Cantello B C C et al, J Med Chem, 1994, 37, 3977-

85) у 50мл безводного етанолу додали при перемішуванні 0,5г (13,2ммоль) борогдриди натрію. Суміш при 20°C перемішували 2год і додавали 10мл води та перемішували 30хв. Етанол видаляли у вакуумі, додавали 50мл води та 100мл етеру та перемішували 30хв, потім додавали ще 100мл етеру і розділяли фази. Органічний шар тричі по 100мл екстрагували водою, сушили сульфатом магнію та фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, отримали 5,06г потрібної сполуки ТШХ (гексан/ЕА (1 1)) Rf=0,50

Інтермедіат 18 - [2-(4-бромметилфенокси)етил]метилпіридин-2-іламін

До розчину 258мг (1ммоль) інтермедіату 17 у 10мл ДХМ при 5°C додали при перемішуванні 422мг (1ммоль) диброміду трифенілфосфіну. Суміш перемішували 30хв давали, й нагрітись до 20°C і додавали ще 422мг (1ммоль) диброміду трифенілфосфіну одною порцією. Суміш перемішували ще 30хв, додавали 20мл ДХМ і охолоджували до 0°C, далі додавали 30мл NaHCO<sub>3</sub> та перемішували ще 30хв. Фази розділяли і водну двічі по 20мл екстрагували ДХМ, органічні фази поєднували та сушили сульфатом магнію і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі так, щоб температура була не вище 20°C. Залишок очищали флеш-хроматографією, використовуючи як елюент гексан/ЕА (4 1), фракції концентрували у вакуумі при 15-20°C, отримали 260мг потрібної сполуки ТШХ (гексан/ЕА (1 1)) Rf=0,90

Інтермедіат 19 - Етил[2-бензпдріліденаміно-3-{4-[2-(метилпіридин-2-іламіно)-етокси]феніл}-пропіонат]

До охолодженого до 0°C розчину 3,50г (10,9ммоль) інтермедіату 18 3,70г (13,8ммоль) етил[N-(дифенілметил)ен]гліцину та 4,3г (16,1ммоль) гідрогенсульфату тетрабутиламонію додали при перемішуванні протягом 5хв розчин 4,0г (71,4ммоль) пдроксиду калію у 4мл води. Утворену жовту суміш при 5-10°C перемішували 1год і додали 10г безводного сульфату магнію, суспензію профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі, без використання зовнішнього нагріву. Залишок переносили на колонку з силікагелем, яку перед тим промивали сумішшю гексан/ЕА/ЕА (40 10 1), очищали флеш-хроматографією, використовуючи як елюент гексан/ЕА (4 1→2 1), отримали 5,66г потрібної сполуки ТШХ (гексан/ЕА (5 1)) Rf=0,30

Інтермедіат 20 - Етил[2-аміно-3-{4-[2-(метилпіридин-2-іламіно)-етокси]феніл}-пропіонат]

До розчину 5,66г (11,1ммоль) інтермедіату 19 у 200мл етанолу при 20°C додали при перемішуванні протягом 15 хвилин 20мл концентрованої соляної кислоти, суміш при КТ перемішували 1год і краплями додали 400 мл NaHCO<sub>3</sub>, і коли припинилося виділення CO<sub>2</sub>, додали 200мл ДХМ. Фази розділяли і водну тричі по 100мл екстрагували ДХМ, органічні фази поєднували та сушили сульфатом магнію і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і залишок очищали флеш-хроматографією, використовуючи як елюент гексан/ЕА (1 1), чистий ЕА, а потім ЕА/етанол (9 1), отримали 3,19г потрібної сполуки ТШХ (гексан/ЕА (1 1)) Rf=0,10

Інтермедіат 21 - Етил[3-гідрокси-2-{4-2-

(метилпіридин-2-іламіно)-етокси]бензил]-3-феніл-2,3-дигідро-1H-індол-2-карбоксилат]

310мг потрібної сполуки виготовили з 291мг (0,85ммоль) інтермедиату 20 способом для інтермедиату 1 з подальшою реакцією з 197мг (1ммоль) 2-амінобензофенону способом для інтермедиату 3 з подальшою очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент гексан/EA (4 1→1 1) MC (HP, ESP) m/e 524 (MH<sup>+</sup>)

Інтермедіат 22 - 2-аміно-3-{4-[2-(метилпіридин-2-іламіно)-етокси]феніл}-пропіонова кислота

До розчину 160мг (0,48ммоль) інтермедиату 20 у 3,2мл MeOH додали при перемішуванні розчин 112мг (2ммоль) гідроксиду калію у 1мл води, суміш при 20°C перемішували 5год і метанол видаляли у вакуумі, потім додавали 240мг (2ммоль) гідросульфату натрію у 5мл води, суспензію при 20°C перемішували 30хв. Осад відфільтровували, тричі по 5мл промивали водою, рН фільтрату доводили NaHCO<sub>3</sub>, до 5. Осад відфільтровували, тричі по 5мл промивали водою, тверді фази поєднували і сушили у вакуумі, отримали 115мг потрібної сполуки ТШХ (чистий EA) Rf=0,05

Інтермедіат 23 - Метил[(S)2-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-гідроксифеніл)-пропіонат]

Суміш 92г (45ммоль) 2-бензоілциклогексанону (Denny W A et al, J Med Chem, 1978, 21(5), 430-7) 78г (40ммоль) метилового естеру L-тирозину та 17,0г паладію (10%) на активованому вугіллі при перемішуванні гріли під зворотним холодильником 2год у 1л анізолу, поки за допомогою апарату Dean-Stark не була видалена утворена вода. Суміш охолодили до 80°C, Pd/C відфільтровували, тричі по 5мл промивали анізолом. Суміш охолодили до 40°C, додали 1л гексану та тримали при -20°C 48год. Осад відфільтровували, 5 разів по 200мл промивали гексаном, отримавши 89г сирого метил[(S)2-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-гідроксифеніл)-пропіонату], який змішали з 220мл MeOH та гріли під зворотним холодильником 330хв. Суміш охолодили до 0°C, продукт відфільтровували, двічі по 50мл промили холодним (-20°C) MeOH, сушили під зниженим тиском, одержавши 67,4г потрібної сполуки ТП 185-6°C, MC (HP, ESP+) m/e 524 (MH<sup>+</sup>)

Інтермедіат 24 - 2-(N-т-бутоксикарбоніл-N-метиламіно)етанол

Розчин 10г (133ммоль) 2-метиламіноетанолу у 85мл ДХМ при 25°C обробляли 29,1г (133ммоль) ДТБук, перемішували 3год, концентрували у вакуумі і флеш-хроматографували на силікагелі, елюючи гексаном/EA (1 1/EA 2/EA 1 4), отримавши 2,33г (100%) потрібної сполуки MC (HP, EP) m/e 198 (MNa<sup>+</sup>)

Інтермедіат 25 - Метил[(S)2-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[2-гідроксикарбонілметиламіно)етокси]феніл)-пропіонат]

Розчин 1,5г (3,99ммоль) інтермедиату 23, 770мг (4,39ммоль, 1,1екв) інтермедиату 24 та 1,57г (5,99ммоль, 1,5екв) трифенілфосфіну у 40мл ТГФ при 25°C обробляли краплями 0,944мл (5,99ммоль, 1,5екв) ДЕАК, перемішували 48год при 25°C, концентрували у вакуумі, і залишок флеш-хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/EA (2 1), отримавши 1,37г

потрібної сполуки як жовте густе масло MC (HP, EP) m/e 555 (MNa<sup>+</sup>), 533 (MH<sup>+</sup>)

Інтермедіат 26 - Метил [(S)2-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[2-метилпіридин-2-іламіно)етокси]феніл)-пропіонат]

Розчин 2,56г (4,81ммоль) інтермедиату 25 у 56мл ТГФ при 25°C обробили 56мл (730ммоль, 152екв) ТФОК, перемішували 30хв і нейтралізували спочатку насиченим, а потім твердим NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували ДХМ. Органічні фази поєднували та сушили сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. 2,08г (4,81ммоль) отриманого сирого аміну негайно використали у наступній реакції обробивши під зворотним холодильником у розчині 480мл 2-флуорпіридину протягом 16год, концентрували у вакуумі і флеш-хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/EA (2 1), отримавши 1,85г (76%) потрібної сполуки як жовте масло MC (HP, XI) m/e 510 (M<sup>+</sup>), 511 (MH<sup>+</sup>)

Інтермедіат 27 - Метил[3-(4-[2-бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл)-(S)2-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонат]

Розчин 391мг (0,60ммоль) інтермедиату 25 у 7мл ТГФ при 25°C обробили 7мл (90,9ммоль, 152екв) ТФОК, перемішували 30хв, нейтралізували насиченим NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували ДХМ. Органічні фази поєднували та сушили сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. До розчину 259мг (0,60ммоль) отриманого аміну у 6мл ТГФ при 25°C додали обробили 0,250мл (1,80ммоль, 3екв) TEA, а потім 0,103мл (0,90ммоль, 1,5 екв) 2-хлорбензоксазолу. Після перемішування протягом 24 год суміш розбавляли EA, промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub> та екстрагували EA. Органічні фази поєднували та сушили сульфатом натрію, фільтрували, концентрували у вакуумі і флеш-хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/EA (2 1/EA 1 1), отримавши 244мг (74%) потрібної сполуки як жовте масло MC (HP, EP) t/e 572 (MNa<sup>+</sup>), 550 (MH<sup>+</sup>)

Інтермедіат 28 - [1-бензоксазол-2-ілпіролідін-25-ілметил][толуол-4-сульфонат]

До розчину 1,0г (9,89ммоль) L-пролінолу у 19,8мл ТГФ при 0°C додали 3,0мл (21,8ммоль, 2,2екв) TEA, а потім 1,24мл (10,9ммоль, 1,1екв) 2-хлорбензоксазолу. Суміш фільтрували, промивали ТГФ і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у 10мл піридину та нагрівали з 1,9г (9,89ммоль, 1екв) n-толуолсульфохлориду. Після перемішування протягом 24год суміш розбавляли EA, промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub> та екстрагували EA. Органічні фази поєднували та сушили сульфатом магнію, фільтрували, концентрували у вакуумі і флеш-хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/EA (2 1), отримавши 2,78г (75%) потрібної білої твердої сполуки 1H ЯМР (CDCl<sub>3</sub> 300МГц) δ 7,67 (д, 2H, J=12,3) 7,33-6,94 (м, 6H) 4,46 (дд, 1H, J=7,8) 4,30-4,10 (м, 2H) 3,60 (м, 2H) 2,16 (с, 3H) 2,25-1,90 (м, 4H), MC (HP, EP) m/e 395 (MNa<sup>+</sup>), 373 (MH<sup>+</sup>) Аналіз (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S) Розр C-61,27, H-5,41, N-7,52, S-8,61, знайд C-61,20, H-5,46, N-7,46, S-8 55, ТШХ (гексан/EA(2 1)) Rf=0,28

Інтермедіат 29 - [1-бензоксазол-2-ілпіролідін-2В-ілметил][толуол-4-сульфонат]



1,6г потрібної сполуки виготовили з 1г (9,89ммоль) D-пронолу способом для інтермедиату 28 з подальшою очисткою розтиранням твердої фази з гексаном/EA (1 1) MC (HP, EP) m/e 395 (MNa+), 373 (MH+)

Інтермедіат 30 - Метил[3-[4-(1-бензоксазол-2-іл)піролідин-2-ілметокси]феніл]-2-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонат]

Розчин 2,0г (5,33ммоль) інтермедиату 23 та 1г (5,33ммоль, 1екв) інтермедиату 28 у 21,3мл ДМФ при 25°C під шаром азоту обробили 2,08г (6,4ммоль, 1,2екв) CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, нагріли до 80°C і перемішували 24год, потім вилили у воду та гексан/EA (1 1) і екстрагували гексаном/EA (1 1). Органічні фази поєднували та сушили сульфатом натрію, фільтрували, концентрували у вакуумі і флеш-хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/EA (1,5 1), отримавши 2,26г (74%) потрібної жовтої твердої сполуки MC (HP, EP) m/e 598 (MNa+), 576 (MH+)

Інтермедіат 31 - Метил[3-[4-(1-бензоксазол-2-іл)піролідин-2-ілметокси]феніл]-2-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонат]

285мг потрібної сполуки виготовили з 0,25г (0,67ммоль) інтермедиату 23 та 0,248г (0,67ммоль, 1екв) інтермедиату 29 способом для інтермедиату 30 з подальшою очисткою флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/EA (1,5 1) MC (HP, EP) m/e 598 (MNa+), 576 (MH+)

Інтермедіат 32 - 1-бензоксазол-2-іл-піролідин-3-ол

До розчину 5,1мл (44,6ммоль) 2-хлорбензоксазолу у 35мл ТГФ при 0°C додали 4,28г (49ммоль, 1,1екв) (R)-3-гідроксипіролідину та 4,42мл (32ммоль, 0,72екв) TEA. Після перемішування суміші протягом 12год при КТ її профільтрували, концентрували у вакуумі і флеш-хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/EA (1 1), а потім EA, отримавши 3,74г (75%) потрібної сполуки MC (HP, ESP) m/e 205 (MH+)

Інтермедіат 33 - [1-бензоксазол-2-ілпіролідин-3-іл][метансульфонат]

До розчину 3,74г (18,3ммоль) інтермедиату 32 у 30мл придину додали 3,0мл (17,8ммоль, 0,93екв) метансульфонілхлориду. Суміш перемішували 3год при КТ, потім вилили у 100 мл льодяної води і тричі по 50мл екстрагували ДХМ. Органічні фази поєднували та послідовно промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub> та розсоллом, сушили сульфатом магнію, видаляли розчинник у вакуумі і очищали розтиранням з ізопропанолом, отримавши 3,71г потрібної сполуки MC (HP, ESP) m/e 283 (MH+)

Інтермедіат 34 - Метил[3-[4-(1-бензоксазол-2-ілпіролідин-3-ілокси)феніл]-2-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонат]

156мг потрібної сполуки виготовили з 188мг (0,50ммоль) інтермедиату 23 та 155мг (0,55ммоль, 1,1екв) інтермедиату 33 способом для інтермедиату 30 з подальшою очисткою флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/EA (3 1→1 1) MC (HP, ESP) m/e 562 (MH+)

Інтермедіат 35 - Метил[2-(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(5-метил-2-

фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонат]

Розчин 0,25г (0,67ммоль) інтермедиату 23, 0,20г (0,98ммоль, 1,5екв, Maybridge) 2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етанолу та 0,35г (1,33ммоль, 2екв) трифенілфосфіну у 10мл безводного ТГФ охолодили до 0°C і обробили 0,21мл (1,33ммоль, 2екв) діетилазодикарбосилату, дали нагрітися до 80°C протягом 18год, концентрували у вакуумі і флеш-хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/EA (7 3), отримавши 0,26г (70%) потрібної жовтої милоподібної сполуки ТП 55-60°C, MC (HP, EP) m/e 571 (MH+)

Інтермедіат 36 - Метил[2-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(4-хлорфеніл)тіазол-4-метокси]феніл]-пропіонат]

210мг потрібної сполуки виготовили з 150мг (0,40ммоль) інтермедиату 23 та 107мг (0,44ммоль, 1,1екв) 4-хлорметил-2-(4-хлорфеніл)тіазолу способом для інтермедиату 30 з подальшою очисткою флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/EA (8 1) MC (HP, БША) m/e 584 (MH+), 583 (M+)

Інтермедіат 37 - Метил[2-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-(2-гідроксіетокси)феніл]-пропіонат]

Суспензію 400мг (1,06ммоль) інтермедиату 23, 930мг (10,60ммоль, 10,0екв) етиленкарбонату та 175мг (1,28ммоль, 1,2екв) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у 10мл ДМФ нагрівали до 95°C і перемішували 3год, потім охолодили до КТ, вилили у 100мл етеру та двічі по 50мл екстрагували водою. Органічний шар сушили сульфатом магнію, концентрували у вакуумі і флеш-хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/EA (2 1), отримавши 440мг потрібної сполуки як жовте прозоре масло 1H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300МГц) δ 8,90 (д, 1H, J=7,5) 7,60 (м, 2H) 7,52-7,31 (м, 5H) 7,20 (дд, 2H, J=2,2, 6,5) 6,83 (дд, 2H, J=2,2, 6,5) 6,60 (м, 2H) 4,51 (с, 1H) 4,38 (дд, 1H, J=5,9, 5,9) 4,04 (м, 2H) 3,94 (м, 2H) 3,70 (с, 3H) 3,17 (м, 2H)

Інтермедіат 38 - Метил[2-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-(2-метансульфонілоксиетокси)феніл]-пропіонат]

До розчину 350мг (0,83ммоль) інтермедиату 37 у 8мл ТГФ при КТ додали при перемішуванні 0,23мл (1,67ммоль, 2,0екв) TEA, а потім 0,13мл (1,67ммоль, 2,0екв) метансульфонілхлориду. Суміш перемішували 1,5год і нагрівали до 45°C 1год, потім охолодили до КТ, вилили у 50мл етеру та двічі по 50мл екстрагували водою. Органічний шар сушили K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і видаляли розчинник у вакуумі, отримавши 430мг потрібної сполуки як жовте прозоре масло, яке далі використовували без очистки MC (HP, EY) m/e 499 (MH+), 498 (M+)

Інтермедіат 39 - Метил[3-[4-[2-(2-амінофеніламіно)етокси]феніл]-2-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонат]

До розчину 425мг (0,85ммоль) інтермедиату 38 у 5мл сухого ДМФ при КТ додали при перемішуванні 590мг (4,27ммоль, 5,0екв) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> та 462мг (4,27ммоль, 5,0екв) 1,2-фенілєндіаміну і нагрівали до 80°C 17год, потім охолодили до КТ, вилили у 100мл етеру та послідовно двічі по 20мл екстрагували 1N соляною кислотою, двічі по 20мл NaHCO<sub>3</sub> та двічі по 20мл водою. Органічний шар сушили K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, концентрували у вакуумі і флеш-

хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/ЕА (2 1), отримавши 90мг потрібної сполуки як жовте прозоре масло, яке обезбарвлювалося при стоянні і яке дали використовували без очищення МС (НР, ЕУ)  $m/e$  499 (МН+), 498 (М+) МС (НР, ЕУ)  $m/e$  511 (МН+), 510 (М+)

Інтермедіат 40 - Метил[3-[4-(2-бензоімідазол-1-ілетокси)феніл]-2-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонат]

До розчину 90мг (0,18ммоль) інтермедіату 39 у 3мл тріетилортоформіату при перемішуванні додали 5мг п-толуолсульфонової кислоти з отриманням білого осаду, суспензію нагрівали до 80°C 2год, при цьому більшість осаду зчезла, потім охолодили до КТ, вилили у 20мл етеру та двічі по 20мл екстрагували NaOH. Органічний шар двічі по 20мл промивали водою, сушили сульфатом магнію, видаляли розчинник у вакуумі і флеш-хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи ЕА, і отримавши 94мг потрібної сполуки як жовте прозоре масло МС (НР, ЕУ)  $m/e$  521 (МН+), 520(М+)

Інтермедіат 41 - 1-(3-іодфеніл)бутан-1,3-діол

4,0г (10,0ммоль) пдриду натрію (80% суспензія у мінеральному маслі) додали при перемішуванні до розчину 13,8г (50ммоль) етилового естеру 3-іодбензойної кислоти та 12мл (160ммоль) ацетону у 25мл безводного ТГФ. Суміш перемішували при 25°C 20хв і повільно нагрівали до 30°C, при цьому починала йти екзотермічна реакція і температуру за допомогою водяної бані підтримували нижче 30°C. Через годину припинялося виділення водню і суміш охолоджували до 0°C та гасили 150мл 3% соляної кислоти. Додали 200мл етеру та розділили фази. Органічний шар тричі по 100мл промивали водою, сушили сульфатом магнію і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і змішували з 200мл гексану, відфільтровували осад і тричі по 50мл промивали гексаном. Фільтрат концентрували у вакуумі і флеш-хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи чистим, а потім гексаном/ЕА (4 1), отримавши 7,0г потрібної сполуки, яку кристалізували з гексану при -40°C. ТШХ (гексан/ЕА (4 1))  $R_f=0,65$

Інтермедіат 42 - Метил [[2-(4-метоксифеніл)-5-метилоксазол-4-іл]ацетат]

Суміш 725мг (4,80ммоль) 4-метоксibenзаміду та 1,0г (4,80ммоль) метил[4-бром-3-оксопентаноату] нагрівали при 120°C 2год. Утворену темну суспензію охолодили до КТ, розбавили 2мл ДХМ та флеш-хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/ЕА (3 1), отримавши 189мг (70%) потрібної жовтої твердої сполуки МС (НР, БША)  $m/e$  285 (МН+), 284 (М+)

Інтермедіат 43 - 2-[2-(4-метоксифеніл)-5-метилоксазол-4-іл]етанол

До розчину 185мг (0,71ммоль) інтермедіату 42 у 5мл ТГФ при перемішуванні додали при 0°C 0,71мл (0,71ммоль, 1екв) розчину  $LiAlH_4$  у ТГФ. Розчин 45хв перемішували при КТ, потім охолоджували до 0°C, обережно гасили додаванням 0,027мл води, а потім 0,027мл 15% NaOH та 0,080мл води. Утворену суспензію профільтрували і концентрували фільтрат у вакуумі, отримавши 164мг потрібної сполуки як світло-жовте масло 1Н ЯМР ( $CDCl_3$ , 300МГц)  $\delta$  7,92 (д, 2Н, J=8,8)

6,94(д, 2Н, J=8,8) 3,92 (дт, 2Н, J=5,7, 11,5) 3,86 (с, 3Н) 3,35 (т, 1Н, J=6,2) 2,71 (т, 2Н, J=5,7) 2,32 (с, 3Н)

Інтермедіат 44 - Метил[2(8)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-(4-метокси)фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонат]

До розчину 195мг (0,74ммоль) трифенілфосфіну у 5мл ТГФ при перемішуванні додали при 0°C 117мг (0,67ммоль, 0,95екв) діетилазодикарбоксилату. Отриманий світло-жовтий розчин 5хв перемішували при КТ, а потім краплями додавали 265мг (0,71ммоль) інтермедіату 23 та 165мг (0,71ммоль) інтермедіату 43 у 5мл ТГФ. Розчин перемішували 18год при КТ, концентрували у вакуумі і залишок енергійно перемішували 1год у 30мл (2 1) двофазної системи етер/1Н розчин LiOH для селективного відокремлення залишкового інтермедіату 23. Шари розділяли і органічний промивали водою, сушили сульфатом магнію, видаляли розчинник у вакуумі і жовтий твердий залишок флеш-хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/ЕА (2 1), отримавши 200мг (70%) потрібної жовтої твердої сполуки МС (НР, БША)  $m/e$  591 (МН+)

Інтермедіат 45 - Метил[[2-(4-флуорфеніл)-5-метилоксазол-4-іл]ацетат]

Суміш 667мг (4,80ммоль) 4-флуорбензаміду та 1,0г (4,80ммоль) метил[4-бром-3-оксопентаноату] у 8мл сухого толуолу нагрівали при 120°C 16год. Утворену темну суспензію охолодили до КТ, розбавили 10мл ЕА та промили 10мл  $NaHCO_3$ . Шари розділяли і органічний промивали водою, сушили сульфатом магнію, видаляли розчинник у вакуумі і флеш-хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/ЕА (4 1), отримавши 308мг потрібної сполуки як прозоре масло 1Н ЯМР ( $CDCl_3$ , 400МГц)  $\delta$  7,97 (м, 2Н) 7,11 (м, 2Н) 3,74 (с, 3Н) 3,56 (с, 2Н) 2,36 (с, 3Н)

Інтермедіат 46 - 2-[2-(4-флуорфеніл)-5-метилоксазол-4-іл]етанол

248мг потрібної білої твердої сполуки отримали з 300мг (1,20ммоль) інтермедіату 45 способом отримання інтермедіату 43 МС (НР, БША)  $m/e$  221 (М+)

Інтермедіат 47 - Метил[2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-(4-флуор)фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонат]

288мг потрібної білої твердої сполуки отримали з 407мг (1,08ммоль) інтермедіату 23 та 240мг (1,08ммоль) інтермедіату 46 способом отримання інтермедіату 46 з наступним флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/ЕА (2 1) МС (НР, БША)  $m/e$  580 (МН+), 579 (М+)

Інтермедіат 48 - 2-(5-метил-1-феніл-1Н-піразол-3-іл)етанол

До розчину 150мг (0,96ммоль) метил(3,5-діоксогексаноату) у 5мл MeOH при перемішуванні додали при КТ 104мг (0,96ммоль) фенілпдрозину. Розчин 15хв перемішували при КТ, потім 2год нагрівали під зворотним холодильником, охолоджували до КТ, розбавили 10мл ЕА та промили 10мл  $NaHCO_3$ . Шари розділяли і органічний промивали водою, сушили сульфатом магнію, видаляли розчинник у вакуумі і флеш-

хроматографували на колонці з силікагелем, елююючи гексаном/ЕА (4 1), отримавши 180мг циклізованого метилового естеру, який далі відновлювали способом для отримання інтермедиату 43 потрібної сполуки як прозоре масло 1H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ 7,4-1 (м, 5H) 6,10 (с, 1H) 3,81 (т, 2H, J=6,5) 2,89 (т, 2H, J=6,5) 2,32 (с, 3H)

Інтермедіат 49 - Метил[2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[2-(5-метил-1-феніл-1H-піразол-3-іл)етокси]феніл)-пропіонат]

100мг потрібної сполуки отримали з 275мг (0,74ммоль) інтермедиату 23 та 150мг (0,74ммоль) інтермедиату 48 способом отримання інтермедиату 44 з наступним флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елююючи гексаном/ЕА (4 1→2 1) МС (НР, БША) m/e 561 (МН+), 560 (М+)

Інтермедіат 50 - Метил[2-(2-піперидин-1-іл)-5-метилпиксазол-4-іл]ацетат]

Суміш 1,72г (13,40ммоль, 4,0екв) 1-піперидинкарбоксаміду та 0,7г (3,35ммоль) метил[4-бром-3-оксопентаноату] у 3мл сухого ДМФ нагрівали при 120°C 15год. Утворену темну суспензію охолодили до КТ, розбавили 10мл ЕА та промили 10мл води. Шари розділяли і органічний сушили сульфатом магнію, видаляли розчинник у вакуумі і флеш-хроматографували на колонці з силікагелем, елююючи гексаном/ЕА (2 1), і отримавши 192мг потрібної сполуки як оранжеве масло МС (НР, БША) m/e 240 (МН+), 239 (М+)

Інтермедіат 51 - 2-[5-метил-2-піперидин-1-ілоксазол-4-іл]етанол

145мг потрібної сполуки отримали з 190мг (0,80ммоль) інтермедиату 50 способом отримання інтермедиату 43 1H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ 5,03 (т, 1H, J=5,8) 3,90 (д, 2H, J=5,8) 3,73 (м, 4H) 2,83 (т, 2H, J=6,5) 2,19 (с, 3H) 1,71 (м, 6H)

Інтермедіат 52 - Метил[2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[2-(5-метил-2-піперидин-1-ілоксазол-4-іл)етокси]феніл)-пропіонат]

280мг потрібної сполуки отримали з 250мг (0,67ммоль) інтермедиату 23 та 140мг (0,67ммоль) інтермедиату 51 способом отримання інтермедиату 44 з наступним флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елююючи гексаном/ЕА (2 1) МС (НР, БША) m/e 568 (МН+), 567 (М+)

Інтермедіат 53 - 1-морфолінтіокарбоксамід

До розчину 2,0г (11,20ммоль, 1,15екв) тіокарбонілдімідазолу у 30мл ТГФ при перемішуванні додали при КТ 932мг (10,70ммоль) морфоліну. Розчин 2год перемішували при КТ, потім 1год нагрівали до 55°C, охолоджували до КТ і приблизно 20мл ТГФ видаляли у вакуумі, а потім додали 10мл 2,0М розчину аміаку у MeOH, закрили і 15год перемішували. Знов додали 10мл 2,0М розчину аміаку у MeOH і 8год перемішували на гарячій водяній бані, при цьому утворився осад, який відфільтрували, промили етером, зібрали та висушили, отримавши 745мг потрібної сполуки МС (НР, БША) m/e 147 (МН+)

Інтермедіат 54 - Метил [2-(2-морфолін-4-іл)-5-метилпітазол-4-іл]ацетат]

Суміш 375мг (2,56ммоль) інтермедиату 53 та 536мг (2,56ммоль) метил[4-бром-3-оксопентаноату] у 5мл абсолютного етанолу нагрівали під зворотним холодильником 5год, охолодили до КТ і видаляли етанол у вакуумі. Записок

розбавили 10мл ЕА та промили 10мл NaHCO<sub>3</sub>. Шари розділяли і органічний сушили сульфатом магнію, видаляли розчинник у вакуумі і флеш-хроматографували на колонці з силікагелем, елююючи гексаном/ЕА (2 1), і отримавши 590мг потрібної сполуки як прозоре масло

Інтермедіат 55 - 2-[5-метил-2-морфолін-1-ілоксазол-4-іл]етанол

487мг потрібної сполуки отримали з 590мг (2,27ммоль) інтермедиату 54 способом отримання інтермедиату 43 1H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ 4,29 (т, 1H, J=5,9) 3,90 (д, 2H, J=5,9) 3,82 (м, 6H) 3,37 (м, 4H) 2,68 (т, 2H, J=5,4) 2,22 (с, 3H)

Інтермедіат 56 - Метил[2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[2-(5-метил-2-морфолін-4-ілтпазол-4-іл)етокси]феніл)-пропіонат]

810мг потрібної сполуки отримали з 780мг (2,02ммоль) інтермедиату 23 та 480мг (2,02ммоль) інтермедиату 55 способом отримання інтермедиату 44 з наступним флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елююючи гексаном/ЕА (2 1) 1H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ 8,89 (д, 1H, J=7,3) 7,59 (д, 2H, J=8,6) 7,47 (м, 3H) 7,33 (дд, 1H, J=7,2, 7,2) 7,17 (д, 2H, J=8,6) 6,82 (д, 2H, J=8,6) 6,63 (д, 1H, J=8,5) 6,57 (дд, 1H, J=7,5, 7,5) 4,37 (дд, 1H, J=7,2, 13,3) 4,15 (т, 1H, J=7,1) 3,78 (м, 4H) 3,69 (с, 3H) 3,36 (м, 4H) 3,19 (дд, 1H, J=6,0, 13,9) 3,11 (дд, 1H, J=7,3, 13,9) 2,93 (т, 2H, J=7,1) 2,23 (с, 3H)

Інтермедіат 57 - Метил [2-(2-піридин-4-іл)-5-метилпітазол-4-іл]ацетат]

Суміш 800мг (5,79ммоль) тіоізонікотинаміду та 1,21г (5,79ммоль) метил[4-бром-3-оксопентаноату] у 20мл толуолу/абсолютного етанолу (1 1) нагрівали при 100°C 18год, охолодили до КТ, розбавили 20мл ЕА та промили 10мл NaHCO<sub>3</sub>. Шари розділяли і органічний сушили сульфатом магнію, видаляли розчинник у вакуумі і флеш-хроматографували на колонці з силікагелем, елююючи гексаном/ЕА (1 1), і отримавши 630мг потрібної твердої оранжевої сполуки 1H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ 8,64 (д, 2H, J=6,1) 7,70 (д, 2H, J=6,1) 3,82 (с, 3H) 3,71 (с, 3H) 2,45 (с, 3H)

Інтермедіат 58 - 2-[5-метил-2-(4-піридин)пітазол-4-іл]етанол

Потрібну сполуку отримали з 620мг (2,50ммоль) інтермедиату 57 способом отримання інтермедиату 43 і флеш-хроматографували на колонці з силікагелем, елююючи ЕА→MeOH/ЕА (1 30) 1H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ 8,66 (д, 2H, J=6,1) 7,71 (д, 2H, J=6,1) 4,01 (м, 2H) 3,57 (т, 1H, J=8,0) 2,93 (т, 2H, J=5,8) 2,46 (с, 3H)

Інтермедіат 59 - Метил[2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[2-(5-метил-2-(4-піридин)пітазол-4-іл)етокси]феніл)-пропіонат]

Потрібну сполуку отримали з 255мг (0,68ммоль) інтермедиату 23 та 150мг (0,68ммоль) інтермедиату 58 способом отримання інтермедиату 44 з наступним флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елююючи гексаном/ЕА (3 2) Аналіз (C<sub>34</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S) Розр C-70,69, H-5,41, N-7,27, Знайд C-70,44, H-5,50, N-7,03

Інтермедіат 60 - Метил [2-(2-диметиламіно)-5-метилпітазол-4-іл]ацетат]

Суміш 750мг (7,20ммоль, 1,5екв) N,N-диметилтіосечовини та 1,00г (4,80ммоль) метил [4-бром-3-оксопентаноату] у 10мл діоксану нагрівали

під зворотним холодильником Згод, охолодили до КТ, розбавили 20мл ЕА та промили 10мл  $\text{NaHCO}_3$ . Шари розділяли і органічний сушили сульфатом магнію, видаляли розчинник у 43 вакуумі і флеш-хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/ЕА (1 5)→ $\text{MeOH}/\text{EA}$  (1 20), і отримавши 210мг потрібної сполуки як жовте масло МС (НР, БША)  $m/e$  216 (MH+), 215 (M+)

Інтермедіат 61 - 2-[2-диметиламіно-5-метилоксазол-4-іл]етанол

Потрібну сполуку отримали з 210мг (0,98ммоль) інтермедіату 60 способом отримання інтермедіату 43 МС (НР, БША)  $t/e$  188 (MH+), 187 (M+)

Інтермедіат 62 - Метил[2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(2-диметиламіно-5-метил-тіазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонат]

168мг потрібної сполуки отримали з 390мг (1,00ммоль) інтермедіату 23 та 185мг (1,00ммоль) інтермедіату 61 способом отримання інтермедіату 44 з наступним флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/ЕА (2 1) для видалення неполярних забруднень, а потім хлороформом/ $\text{MeOH}$  для виділення потрібного продукту МС (НР, БША)  $m/e$  544(M+)

Інтермедіат 63 - 5-метилізоксазол-3-тіокарбоксамід

Суспензію 525мг (4,16ммоль) метилізоксазол-3-карбоксаміду та 1,85г (4,58ммоль, 1,1екв) реагенту Лоусона у 15мл сухого толуолу гріли під зворотним холодильником 5год, при цьому суміш стала жовтою та прозорою, її охолоджували до КТ і видаляли у вакуумі розчинник з наступним флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/ЕА (5 1)→(5 1), а потім розтирванням з ацетонітрилом, фільтруванням для видалення твердого біпродукту реагенту Лоусона та видаленням розчинника отримали 745мг потрібної сполуки у вигляді жовтого масла 1Н ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300МГц)  $\delta$  8,05 (шс, 2H) 6,52 (с, 1H) 2,46 (с, 3H)

Інтермедіат 64 - Метил {2-[5-метил-2-(5-метилізоксазол-3-іл)оксазол-4-іл]ацетат}

375мг потрібної сполуки отримали з 591мг (4,15ммоль) інтермедіату 63 та 950мг (4,47ммоль, 1,1екв) метил[4-бром-3-оксопентаноату] способом отримання інтермедіату 45 з наступним флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/ЕА (5 1) МС (НР, БША)  $m/e$  216 (MH+), 215 (M+)

Інтермедіат 65 - 2-[5-метил-2-(5-метилізоксазол-3-іл)оксазол-4-іл]етанол

187мг потрібної сполуки отримали з 375мг (1,49ммоль) інтермедіату 64 способом отримання інтермедіату 43 1Н ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц)  $\delta$  6,50 (с, 1H) 3,97 (м, 2H) 3,46 (т, 1H, J=6,2) 2,92 (т, 2H, J=5,6) 2,49 (с, 3H) 2,44 (с, 3H)

Інтермедіат 66 - Метил[2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-(5-метилізоксазол-3-іл)тіазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонат]

470мг потрібної сполуки отримали з 530мг (1,45ммоль) інтермедіату 23 та 317мг (1,45ммоль) інтермедіату 65 способом отримання інтермедіату 44 з наступним флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/ЕА (4 1)→(2 1) МС (НР, БША)  $m/e$  582(MH+)

Інтермедіат 67 - Метил{[5-метил-2-(4-метил[1,2,3]тіадіазол-5-іл)оксазол-4-іл]ацетат}

560мг потрібної сполуки отримали з 1,0г (7,00ммоль) 4-метил[1,2,3]тіадіазол-5-карбоксаміду та 2,97г (7,35ммоль, 1,05екв) реагенту Лоусона способами отримання інтермедіату 63 та приготування інтермедіату 45 з наступною очисткою флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/ЕА (4 1) МС (НР, БША)  $m/e$  270 (M+)

Інтермедіат 68 - 2-[5-метил-2-(4-метил[1,2,3]тіадіазол-5-іл)оксазол-4-іл]етанол

350мг потрібної сполуки отримали з 560мг (2,08ммоль) інтермедіату 67 способом отримання інтермедіату 43 з наступною очисткою флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елюючи хлороформом/ $\text{MeOH}$  (9 1) 1Н ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц)  $\delta$  3,99 (м, 2H) 3,02 (шс, 1H) 2,94 (м, 5H) 2,49 (с, 3H)

Інтермедіат 69 - Метил[2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-(4-метил[1,2,3]тіадіазол-5-іл)тіазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонат]

235мг потрібної сполуки отримали з 560мг (1,49ммоль) інтермедіату 23 та 360мг (1,49ммоль) інтермедіату 68 способом отримання інтермедіату 44 з наступним флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/ЕА (4 1)→(3 1) 1Н ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц)  $\delta$  8,88 (д, 1H, J=7,3) 7,59 (дд, 2H, J=1,6, 8,4) 7,48 (м, 3H) 7,33 (дд, 1H, J=7,3, 7,3) 7,17 (д, 2H, J=8,5) 6,80 (д, 2H, J=8,5) 6,62 (д, 1H, J=8,6) 6,58 (дд, 1H, J=7,6, 7,6) 4,38 (м, 1H) 4,25 (т, 2H, J=6,5) 3,69 (с, 3H) 3,16 (м, 4H) 2,92 (с, 3H) 2,50 (с, 3H)

Інтермедіат 70 - Метил{[5-метил-2-(4-метилпіперазин-1-іл)тіазол-4-іл]ацетат}

490мг потрібної сполуки отримали з 18,7г (104,8ммоль) тіокарбонілдімідазолу та 10г (99,8ммоль) 1-метилпіперазину способом отримання інтермедіату 53 та приготування інтермедіату 60 з наступною очисткою флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елюючи  $\text{MeOH}/\text{EA}$  (3 17) ТШХ ( $\text{MeOH}/\text{EA}$  (1 9))  $R_f=0,15$

Інтермедіат 71 - 2-[5-метил-2-(4-метилпіперазин-1-іл)тіазол-4-іл]етанол

2,20г потрібної сполуки отримали з 2,87г (8,10ммоль) інтермедіату 70 способом отримання інтермедіату 43 з наступною очисткою флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елюючи хлороформом/ $\text{MeOH}$  (10 1) 1Н ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц)  $\delta$  4,42 (шс, 1H) 3,85 (м, 2H) 3,41 (м, 4H) 2,67 (т, 2H, J=5,4) 2,49 (м, 4H) 2,34 (с, 3H) 2,20 (с, 3H)

Інтермедіат 72 - Метил{[2-(3-диметиламінопропіламіно)-5-метилтіазол-4-іл]ацетат}

854мг потрібної сполуки отримали з 1,00г (6,20ммоль) 3-диметиламінопропілтіосечовини та 1,30г (8,20ммоль) метил[4-бром-3-оксопентаноату] способом отримання інтермедіату 45 МС (НР, БША)  $m/e$  272 (M+)

Інтермедіат 73 - 2-[2-(3-диметиламінопропіламіно)-5-метилтіазол-4-іл]етанол

808мг потрібної сполуки отримали з 850мг

(3,14ммоль) інтермедиату 72 способом отримання інтермедиату 43 1Н ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц)  $\delta$  6,18 (шс, 1H) 4,40 (шс, 1H) 3,83 (т, 2H, J=5,5) 3,28 (м, 2H) 2,65 (т, 2H, J=6,4) 2,23 (с, 3H) 2,18 (с, 3H) 1,76 (м, 2H)

Інтермедіат 74 - Метил[2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[2-[2-(3-диметиламінопропіламіно)-5-метилтіазол-4-іл]етокси]феніл)-пропіонат]

Суспензію 715мг (2,73ммоль) трифенілфосфіну, 929мг (2,48ммоль) інтермедиату 23 та 600мг (2,48ммоль) інтермедиату 73 у 25мл сухого толуолу нагрівали до 95°C 15хв до розчинення інтермедиату 23, при цьому розчин став жовтим та прозорим. До нього протягом 5хв краплями додали 452мг (2,60ммоль) діетилазоди-карбоксилату, охолоджували до КТ і перемішували 16год. Толуол видаляли у вакуумі і залишок очищали флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елююючи ЕА/MeOH (1 1) з 1% гідроксидом амонію, отримавши 770мг потрібного продукту як жовте масло. МС (НР, БША) m/e 602 (МН+) 601 (М+)

Інтермедіат 75 - 2-[2-(2-метоксietiламіно)-5-метилтіазол-4-іл]етанол

800мг потрібної сполуки отримали з 750мг (5,59ммоль) 2-метоксietiлтіосечовини та 1,17г (5,59ммоль) метил[4-бром-3-оксопентансату] способом отримання інтермедиату 60, доповненого способом отримання інтермедиату 43 з наступною очисткою флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елююючи хлороформом/MeOH (9 1) 1Н ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц)  $\delta$  3,82 (т, 2H, J=5,5) 3,58 (т, 2H, J=6,4) 3,41 (м, 2H) 3,36 (с, 3H) 2,65 (т, 2H, J=6,4) 2,19 (с, 3H)

Інтермедіат 76 - Метил[2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-[2-[2-(2-метоксietiламіно)-5-метилтіазол-4-іл]етокси]феніл)-пропіонат]

907мг потрібної сполуки отримали з 1,38г (3,70ммоль) інтермедиату 23 та 800мг (3,70ммоль) інтермедиату 75 способом отримання інтермедиату 74 з наступною очисткою MPLC (колонка Merck Lobar Si60), елююючи етером/ДХМ (1 4) МС (НР, БША) m/e 574 (М+)

Інтермедіат 77 - Метил[3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл}-2-(2-циклопентанкарбонілфеніламіно)-пропіонат]

580мг потрібної сполуки отримали з 650мг (1,71ммоль) інтермедиату 9, 646мг (3,42ммоль, 2екв) (2-амінофеніл)циклопентилметанону та 15мг ацетату родію способом отримання інтермедиату 3 з наступною очисткою флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елююючи гексаном/ЕА (7 3) МС (НР, ЕР) m/e 542,1 (МН+)

Інтермедіат 78 - Метил[3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл}-2-(2-циклопентанкарбонілфеніламіно)-пропіонат]

130мг потрібної сполуки отримали з 650мг (1,71ммоль) інтермедиату 9, 742мг (3,42ммоль, 2екв) (2-амінофеніл)циклопентилметанону та 15мг ацетату родію способом отримання інтермедиату 3 з наступною очисткою флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елююючи гексаном/ЕА (7 3) МС (НР, ЕР) m/e 569,9 (МН+)

Інтермедіат 79 - Метил[3-{4-[2-(бензоксазол-2-

ілметиламіно)етокси]феніл}-2-(2-циклогексанкарбоніл-5-флуорфеніламіно)-пропіонат]

392мг потрібної сполуки отримали з 400мг (1,71ммоль) інтермедиату 9, 325мг (1,47ммоль, 1,4екв) (2-аміно-4-флуорфеніл)циклопентилметанону та 15мг ацетату родію способом отримання інтермедиату 3 з наступною очисткою флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елююючи гексаном/ЕА (7 3) МС (НР, ЕР) m/e 574,0 (МН+)

Інтермедіат 80 - Метил[3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл}-2-(2-циклогексанкарбоніл-5-флуорфеніламіно)-пропіонат]

278мг потрібної сполуки отримали з 400мг (1,05ммоль) інтермедиату 9, 287мг (13,47ммоль, 1,4 екв) (5-аміно-1-метил-1Н-піразол-4-іл)циклогексилметанону та 10мг ацетату родію способом отримання інтермедиату 3 з наступною очисткою флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елююючи гексаном/ЕА (7 3) МС (НР, ЕР) m/e 560,2 (МН+)

Інтермедіат 81 - Метил[3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл}-2-(3-бензоілтіофен-2-іламіно)-пропіонат]

145мг потрібної сполуки отримали з 137мг (0,36ммоль) інтермедиату 9, 104мг (0,51ммоль, 1,4екв) (2-амінотіофен-3-іл)фенілметанону та 5мг ацетату родію способом отримання інтермедиату 3 з наступною очисткою флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елююючи гексаном/ЕА (7 3) МС (НР, ЕР) m/e 556,0 (МН+)

Інтермедіат 83 - Метил[2-(2-циклогексанкарбонілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонат]

2,89мг потрібної сполуки отримали з 3,02г (7,75ммоль) інтермедиату 121, 2,07г (10,51ммоль, 1,4екв) (5-амінофеніл)циклогексилметанону та 69мг ацетату родію способом отримання інтермедиату 3 з наступною очисткою флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елююючи ДХМ, а потім етером/ДХМ (1 99) МС (НР, ЕР) m/e 567,4 (МН+) Енантімери було відокремлено на колонці Prep OD, для енантімерів 1 та 2 ЯМР, МС, ВЕРХ ідентичні з рацематом

Інтермедіат 84 - (S)-(-)-1-бензилпіролідін-3-іл(метансульфонат)

До 5г (28,2ммоль) (S)-(-)-1-бензилпіролідінолу у 40мл піридину краплями додали 2,03мл (26,2ммоль, 0,93екв) метансульфонілхлориду і перемішували 3год, потім вилили у льодяну воду та тричі по 50мл екстрагували ДХМ. Поєднані органічні екстракти промивали  $\text{NaHCO}_3$ , розсолем та сушили сульфатом магнію, отримавши 3г потрібної сполуки. МС (НР, ЕР) m/e 256,0 (МН+)

Інтермедіат 85 - Метил[2-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-(1-бензилпіролідін-3-ілокси)феніл}-пропіонат]

До розчину 1,0г (2,66ммоль) інтермедиату 23 у 30мл ДМФ при перемішуванні додали при 950мг (2,95ммоль, 1,1екв) карбонату цезію та 747мг (2,93ммоль, 1,1екв) інтермедиату 84. Отриманий розчин 24год перемішували при 45°C, а потім гасили 10мл води, виливали у 25мл ЕА та 25мл етеру і тричі по 10мл екстрагували водою. Органічний

шар сушили сульфатом магнію, видаляли розчинник у вакуумі і залишок флеш-хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/ЕА (7/3), отримавши 680мг потрібної сполуки МС (НР, АРІ) m/e 535,1 (МН+)

Інтермедіат 86 - Метил[3-[4-(1-бензоксазол-2-ілпіролідін-3-ілокси)феніл]-2-(2-бензоілфеніламіно)]-пропіонат]

До 600мг (1,12ммоль) інтермедіату 85 у 3мл ДХМ додали при 0°C 0,24мл (2,24ммоль, 2екв) альфа-хлоретилхлорформіату, 30хв перемішували при 0°C, а потім концентрували досуха. До 710мг (1,12ммоль) цього сирого матеріалу додали 0,47мл (3,36ммоль, 3екв) ТЕА і перемішували 5хв, а потім краплями додали 2 мл 2-хлорбензоксазол у 2мл ТГФ. Суміш 12год перемішували при КТ і концентрували у вакуумі, залишок флеш-хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи етером/ДХМ (1/9), отримавши 200мг потрібної сполуки МС (НР, ЕР) m/e 562,1 (МН+)

Інтермедіат 87 - Метил[3-[4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-2-(S)-[2-(піридин-4-карбоніл)феніламіно]-пропіонат]

2,92г потрібної сполуки отримали з 3,85г (9,61ммоль) інтермедіату 120 та 2,92г (9,61ммоль) 2-(піридин-4-карбоніл)циклогексанону способом отримання інтермедіату 23 з наступною очисткою флеш-хроматографією, елюючи MeOH/ДХМ (2/98) МС (НР, ЕР) m/e 548,0 (МН+)

Інтермедіат 88 - Метил[3-[4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-2-(S)-[2-(піридин-4-оксид-4-карбоніл)феніламіно]-пропіонат]

До 200мг (0,36ммоль) інтермедіату 87 у 5мл ДХМ додали при КТ 185мг (1,07ммоль, 3екв) mCPBA. Суміш через 24год концентрували у вакуумі, залишок флеш-хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи MeOH/ДХМ (2/98)→(1/9), отримавши 90мг потрібної сполуки МС (НР, ЕР) m/e 578,1 (МН+)

Інтермедіат 89 - Метил[3-[4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-2-(S)-[2-(піридин-3-карбоніл)феніламіно]-пропіонат]

540мг потрібної сполуки отримали з 1,3г (2,63ммоль) інтермедіату 120 та 1,07г (5,26ммоль) 2-(піридин-3-карбоніл)циклогексанону способом отримання інтермедіату 23 з наступною очисткою флеш-хроматографією, елюючи гексаном, а потім гексаном/ЕА (1/1) МС (НР, ЕР) m/e 562,2 (МН+)

Інтермедіат 90 - 2-(5-метил-3-фенілпіразол-1-іл)етанол

Розчин 497мг (3,14ммоль) 3-метил-5-фенілпіразолу у 12,6мл ДМФ при 0°C обробляли 138мг (3,45ммоль, 60% у маслі) NaN, перемішували 15хв, додавали 1,38г (15,7ммоль) етиленкарбонату, нагрівали до 25°C, перемішували протягом ночі, потім розбавляли водою і екстрагували гексаном/ЕА (1/1). Поєднану органіку сушили сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном/ЕА (1/3), отримавши 305мг (48%) потрібної сполуки МС (НР, ЕР) m/e 225 (МН+)

Інтермедіат 91 - Метил[2(S)-(2-

бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(5-метил-3-фенілпіразол-1-іл)етокси]феніл]-пропіонат]

Розчин 177мг (0,67ммоль) трифенілфосфіну, 169мг (0,45ммоль) інтермедіату 23 та 100мг (0,49ммоль) інтермедіату 90 у 4,5мл ТГФ при 25°C краплями обробляли 0,106мл (0,67ммоль) ДЕАК і перемішували при 25°C 24год, потім концентрували у вакуумі і залишок очищали флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/ЕА (2/1), отримали 116мг (46%) потрібного продукту як густе жовте масло МС (НР, ЕР) m/e 582 (МН+)

Інтермедіат 92 - Метил[2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-(1-г-бутоксикарбонілпіролідін-2-ілметокси)феніл]-пропіонат]

1,62г потрібної сполуки отримали з 2,82г (7,5ммоль) інтермедіату 23 та 1,66г (8,25ммоль) М-т-бутоксикарбоніл-L-пролінолу способом отримання інтермедіату 91 з наступною очисткою флеш-хроматографією, елюючи гексаном/ЕА (3/1) МС (НР, ЕР) m/e 581 (МН+)

Інтермедіат 93 - Метил[2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-(1-піридин-2-ілпіролідін-2-ілметокси)феніл]-пропіонат]

Розчин 2,95г (5,3ммоль) інтермедіату 92 у 62мл ДХМ при 25°C обробляли 62мл ТФОК і перемішували 1год, потім розбавляли ДХМ та підпухували насиченим карбонатом натрію. Водний шар екстрагували ДХМ і поєднані органічні шари сушили сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі, а залишок розчиняли у 210мл 2-флуорпіридину та гріли під зворотним холодильником 24год. Після охолодження до 25°C концентрували у вакуумі, а залишок очищали флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/ЕА (2/1), отримали 1,2г (42%) потрібного продукту як густе жовте масло МС (НР, ЕР) m/e 558 (МН+)

Інтермедіат 94 - 2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етанол

Розчин 674мг (4,26ммоль) 1-метил-4-фенілімідазолу (Kashima S, Harada Y, Hosomi A, Heterocycles 1993 35 433) у 8,5мл ТГФ при -78°C обробляли 1,9мл (4,69ммоль) 2,5М розчину бутиллітію у гексані, перемішували 10хв, додавали 1,1мл (21,37ммоль) етиленоксиду, перемішували 5в, нагрівали до 25°C і перемішували протягом 1 год. Після охолодження до 0°C додавали 1,1мл (21,37ммоль) етиленоксиду, нагрівали до 25°C і перемішували протягом ночі, потім виливали у воду і екстрагували етером. Поєднану органіку сушили сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи ЕА/MeOH (95/5), зібраний продукт перекристалізовували з ДМХ/ЕА, отримавши 178мг (21%) потрібної білої твердої сполуки МС (НР, ЕР) m/e 225 (МН+)

Інтермедіат 95 - Метил[2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етокси]феніл]-пропіонат]

90мг потрібної сполуки отримали з 93мг (0,25ммоль) інтермедіату 23 та 50мг (0,25ммоль) інтермедіату 94 способом отримання інтермедіату 91 з наступною очисткою флеш-хроматографією,

елюючи гексаном/EA (1 3) MC (HP, EP) m/e 582(MNa+) 560(MH+)

Інтермедіат 96 - 2-3-фуран-2-іл-5-метилпіразол

До розчину 1,07г (7,03ммоль) 1-(2-фурил)-1,3-бутандіону у 26мл MeOH при 25°C додали 0,442мл (14,07ммоль) пдразину, перемішували 24год, потім концентрували у вакуумі, а залишок розчиняли у 210мл 2-флуорпіридину та гріпи під зворотним холодильником 24год. Після охолодження до 25°C концентрували у вакуумі, а залишок очищали флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/EA (1 1), отримали 1,02г (98%) потрібного продукту MC (HP, XI) m/e 149(MH+)

Інтермедіат 97 - 2-(3-фуран-2-іл-5-метилпіразол-1-іл)етанол

189мг потрібної сполуки отримали з 1,01г (6,82ммоль) інтермедіату 96 способом отримання інтермедіату 90 з наступною очисткою флеш-хроматографією, елюючи гексаном/EA (1 3) MC (HP, EP) m/e 215(MNa+) 193(MH+)

Інтермедіат 98 - 2-(5-метил-3-феніл[1,2,4]тріазол-1-іл)етанол

140мг потрібної сполуки отримали з 550мг (3,45ммоль) 3-феніл-5-метил [1,2,4]тріазолу (Francis J E, Gorczica LA Mazztyga G C, Meckler H, Tetrahedron Lett 28 5133 (1987)) способом отримання інтермедіату 90 з наступною очисткою флеш-хроматографією, елюючи MeOH/EA (5 95), та перекристалізацією з етеру MC (HP, XI) m/e 204(MH+)

Інтеомедіат 99 - Метил[2(5)-(2-бензоілфеніламіно)-3{4-[2-(5-метил-3-феніл[1,2,4]тріазол-1-іл)етокси]феніл}-пропіонат]

186мг потрібної сполуки отримали з 196мг (0,52ммоль) інтермедіату 23 та 106мг (0,52ммоль) інтермедіату 98 способом отримання інтермедіату 44 з наступною очисткою флеш-хроматографією, елюючи гексаном/EA (1 1/EA 1 2) MC (HP, EP) m/e 583(MNa+) 581(MH+)

Інтермедіат 100 - 3-метоксиметил-5-метил-2-Феніл-3Н-імідазол

До розчину 1,0г (6,32ммоль) 4-метил-2-фенілїмідазолу у 25мл ДМФ при 0°C додали 278мг (6,95ммоль, 60% у маслі) NaH, перемішували 5хв, додали 0,528мл (6,95ммоль) метилхлорметилового етеру, нагріли до 25°C та перемішували 4год, потім виливали у воду і екстрагували гексаном/EA (1 1). Поєднані органічні шари сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном/EA (5 95) отримавши 816мг (64%) потрібної білої твердої сполуки MC (HP, EP) m/e 225 (MNa+) 203 (MH+)

Інтермедіат 101 - 2-(3-метоксиметил-5-метил-2-феніл-3Н-імідазол-4-іл)етанол

433мг потрібної сполуки отримали з 710мг (3,51ммоль) інтермедіату способом отримання інтермедіату 94 з наступною очисткою флеш-хроматографією, елюючи MeOH/EA (7 93) MC (HP, EP) m/e 269(MNa+) 247(MH+)

Інтермедіат 102 - Метил[2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3{4-[2-(3-метоксиметил-5-метил-2-феніл-3Н-імідазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонат]

347мг (69%) потрібної сполуки отримали з 314мг (0,84ммоль) інтермедіату 23 та 207мг (0,84ммоль) інтермедіату 101 способом отримання інтермедіату 44 з наступною очисткою флеш-хроматографією, елюючи гексаном/EA (1 3) MC (HP, EP) m/e 604(MNa+) 626(MH+)

Інтермедіат 103 - 2-(3-триметилсилїлетоксиметил-5-метил-2-феніл-3Н-імідазол-4-іл)етанол

До розчину 1,04г (6,57ммоль) 2-феніл-3-метилїмідазолу у 25мл ДМФ при 0°C додали 289мг (7,23ммоль, 60% у маслі) NaH, перемішували 5хв, додали 1,28мл (7,23ммоль) 2-(триметилсилїл)етоксиметилхлориду, перемішували 10хв, потім нагріли до 25°C та перемішували протягом ночі, потім виливали у воду і екстрагували гексаном/EA (1 1). Поєднані органічні шари сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи MeOH/EA (2 98) отримавши 1,18г (62%) протектованого інтермедіату, який перетворили у 851 мг потрібної білої твердої сполуки способом отримання інтермедіату 94 з наступною очисткою флеш-хроматографією, елюючи MeOH/EA (5 95/EA 1 9) MC (HP, EP) m/e 233 (MH+)

Інтермедіат 104 - Метил[2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3{4-[2-(5-метил-2-феніл-3Н-імідазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонат] 542мг (69%) потрібної сполуки отримали з 931мг (2,48ммоль) інтермедіату 23 та 825мг (2,48ммоль) інтермедіату 103 способом отримання інтермедіату 44 з наступною очисткою флеш-хроматографією, елюючи гексаном/EA (2 1/EA 1 1), з отриманням 867мг забрудненого інтермедіату. До розчину 830мг (1,2ммоль) цього продукту у 12мл ацетонітрилу при 0°C додали 0,222мл (1,8ммоль) BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>, перемішували 30хв при 0°C, а потім 1год при 25°C, знов додали 0,444мл (3,6ммоль) BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>, перемішували 1год, додали ще 0,444мл (3,6ммоль) BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> і перемішували 30хв, а потім вилили у насичений NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували EA. Поєднані органічні шари сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном/EA (1 1) MC (HP, EP) m/e 560(MH+)

Інтермедіат 105 - Метил(5-метил-2-феніл-4-тіазолацетат)

827мг потрібної сполуки отримали з 1,00г (4,78ммоль) метил[4-бром-3-оксопентаноату] та 2,60г (19,14ммоль) тіобензаміду способом отримання інтермедіату 42 з очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном/EA (3 1) MC (HP, EP) m/e 270(MNa+) 248(MH+)

Інтермедіат 106 - 2-(5-метил-2-феніл-4-тіазол-4-іл)етанол

538мг потрібної сполуки отримали з 817мг (3,30ммоль) інтермедіату 105 способом отримання інтермедіату 43 з очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном/EA (1 2) MC (HP, EP) m/e 242(MNa+) 219(MH+)

Інтеомедіат 107 - Метил[2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3{4-[2-[2-(5-метил-2-феніл-4-тіазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонат]

378мг потрібної сполуки отримали з 348мг (0,93ммоль) інтермедіату 23 та 203мг (0,93ммоль)

інтермедиату 106 способом отримання інтермедиату 43 з наступною очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елююючи гексаном/EA (3 1) MC (HP, EP) m/e 599(MNa+) 577(M+)

Інтермедіат 108 - Метил[3-(5-метил-2-тієніламіно)-4-оксопентаноат]

Суспензію 19,3г (136ммоль) 5-метил-2-тіофенкарбонової кислоти у 200мл толуолу обробляли 10,9мл (150ммоль) тіонілхлориду, нагрівали до 70°C 16год і концентрували у вакуумі. Отримане масло порціями додавали при 0°C до розчину 25,0г (136ммоль) гідрохлориду b-метиласпаратинової кислоти у 80мл піридину зі швидкістю, необхідною для утримання температури <10°C, потім протягом 1год дали нагрітися до 25°C, обробили 50мл оцтового ангідриду та нагрівали до 90°C протягом 2год. Суміш охолоджували до 25°C і потім виливали у 700мл 1Н НСІ і тричі екстрагували EA. Поєднані органічні шари тричі промивали 1Н НСІ, потім послідовно водою, 5% NaHCO<sub>3</sub> та розсолон, потім сушили сульфатом натрію та очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елююючи гексаном/EA (3 2), отримавши 9,1г (25%) потрібного продукту як жовте прозоре масло MC (EP+) m/e 270(M+)

Інтермедіат 109 - Метил[5-метил-2-(5-метил-2-тієніл)оксазо-4-іл]ацетат]

Розчин 3,97г (14,7ммоль) інтермедиату 108 у 100мл безводного ацетонітрилу обробили 4,1мл (44,2ммоль) оксохлориду фосфору та 5год гріли під зворотним холодильником, потім охолоджували до 25°C і темне масло декантували зі смоли на дні посудини. Розчин концентрували у вакуумі і розбавляли водою та EA. Водний шар насичували KHCO<sub>3</sub>, шари розділяли і розчин двічі екстрагували EA. Поєднані органічні шари сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі, одержавши оранжеве масло, яке очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елююючи ДХМ/EA (20 1). Залишок після концентрування у вакуумі очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елююючи гексаном/EA (2 1), отримавши 2,94г (79%) потрібного продукту як жовтувато-оранжеве масло MC (API+) m/e 252(M+)

Інтермедіат 110 - 2-[5-метил-2-(5-метил-2-тієніл)оксазол-4-іл]етанол

1,05г потрібної сполуки отримали з 2,94г (11,7ммоль) інтермедиату 109 способом отримання інтермедиату 43 з очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елююючи гексаном/EA (1 1) MC (API+) m/e 224(M+)

Інтермедіат 111 - Метил[2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-5-метил-2-(5-метил-2-тієніл)оксазол-4-іл]етокси}феніл]-пропіонат]

440мг потрібної сполуки отримали з 700мг (3,13ммоль) інтермедиату 110 та 1,18г (3,13ммоль) інтермедиату 23 способом отримання інтермедиату 44 з наступною очисткою флеш-хроматографією, елююючи толуолом/EA (20 1) MC (EP+) m/e 581(MH+), ТШХ (толуол/EA (90 10)) Rf=0,25

Інтермедіат 112 - Метил[2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-(3-метилтієн-2-іл)оксазол-4-іл)етокси}феніл]-пропіонат]

100мг потрібної сполуки отримали з 3,7г метил[5-метил-2-(3-метил-2-тієніл)оксазо-4-

іл]ацетату] (виготовленого аналогічно інтермедиату 109) способом отримання інтермедиату 43 реакцією з 375мг (1,00ммоль) інтермедиату 23 способом отримання інтермедиату 44 з наступною очисткою флеш-хроматографією, елююючи толуолом/EA (95 5) MC (EP+) m/e 581 (MH+), ТШХ (толуол/EA (90 10)) Rf=0,38

Інтермедіат 113 - Метил[2-(2-іодфеніл)-3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси}феніл]-пропіонат]

До розчину 2,88г (13,15ммоль) 2-іоданіліну у 50мл толуолу в атмосфері азоту при 25°C додали при перемішуванні 26,3мл 0,1М розчину інтермедиату 10, потім 58мг (0,132ммоль) димеру ацетату родію(II), перемішували 16год при 25°C та концентрували у вакуумі до темно-коричневого масла, яке очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елююючи ДМХ, отримавши 1,12г (75%) потрібної сполуки MC (HP, EP) m/e 573 (MH+) 572 (M+)

Інтермедіат 114 - т-Бутил[4(R)-гідроксиметилпіазолідин-3-карбоксилат]

Розчин 4,66г (20ммоль) N-Вос-тіопроліну та 3,84мл (22ммоль) DiEA у 10мл ТГФ охолоджували до 0°C і обробляли 2,1мл (22ммоль) етил(хлорформіату). Через 30хв при 25°C відфільтрували білий осад, розчин охолодили до 0°C та краплями додали 8,32г (220ммоль) боропдриду натрію у 30мл води. Суміш перемішували 24год, охолоджували до 0°C та гасили додаванням краплями оцтової кислоти і екстрагували EA. Поєднану органіку послідовно промивали NaHCO<sub>3</sub> та лимонною кислотою, сушили сульфатом магнію, фільтрували та видаляли розчинник у вакуумі, одержавши 2,33г потрібного продукту MC (EP+) m/e 242 (M+23) 120 (M-Вос+1)

Інтермедіат 115 - т-Бутил[4(R)-{4-[2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-2-метоксикарбонілетил]феноксиметил}тіазолідин-3-карбоксилат]

Розчин 1,20г (5,48ммоль) інтермедиату 114, 2,05г (5,48ммоль) інтермедиату 23 та 1,58 г (6,03ммоль) трифенілфосфіну у 7мл ТГФ при 0°C краплями додавали 0,95мл (6,03ммоль) DEAK. Суміш перемішували при КТ 1год, видаляли розчинник у вакуумі та очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елююючи гексаном/EA (3 1), отримавши 530мг потрібної сполуки MC (EP+) m/e 599(M+23)

Інтермедіат 116 - Метил[3-{4-(3-бензоксазол-2-ілтіазолідин-2-4(R)-ілметокси)феніл}-2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонат]

500мг (0,868ммоль) інтермедиату 115 обробляли 5мл розчину НСІ у діоксані протягом 1,5год. Розчинник випарювали та розчиняли сирий гідрохлорид у 20мл ДХМ, додавали 767мг (5,0ммоль) хлорбензоксазолу та 1,29г (5,0ммоль) DiEA і перемішували 36год при КТ. Видаляли розчинник у вакуумі та очищали твердий залишок флеш-хроматографією на силікагелі, елююючи гексаном/EA (1 1), отримавши 128мг потрібної сполуки MC (EP+) m/e 594(MH+)

Інтермедіат 117 - 2(I)-{2-бензоілфеніламіно)-3-(4-гідроксифеніл)-пропіонова кислота

1,63г потрібної сполуки отримали з 1,79г (4,66ммоль) інтермедиату 23 способом з прикладу 32 MC (EP+) m/e 384 (MH+23)



Інтермедіат 118 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-гідроксифеніл)-пропіонат (2-хлорфеніл)дифенілметилу, приєднаного до полістирольної смоли

Розчин 1,63г (4,4ммоль) інтермедіату 117 у 10мл MeOH та 5мл води обробили 0,852 (4,4ммоль) гідрокарбонату цезію, перемішували 10хв при КТ, видаляли розчинник і отриману тверду сінь цезію сушили у вакуумі. Суспензію 480мг Cl-трифенілполістиролу (ПС) (заміщення 2,5ммоль/г) у 4мл сухого ДМФ 204год при 50°C обробляли 60мг (~1ммоль) вищеописаною сіллю цезію. Смоли відфільтрували і послідовно промивали 10 разів ДМФ, 1:1 ДМФ/етанолом, етанолом та етером, одержавши 2,33г сухого продукту. Заміщення (0,49ммоль/г) цієї обробленої смоли розраховували на базі аналізу спалюванням. Знайдено C-79,46, H-5,94, N-0,68

Інтермедіат 119 - Метил[2(S)-(т-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-[2-(5-метил-2-феніл)оксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонат]

15,9г потрібної сполуки отримали з 15,0г (73,8ммоль) 2-(5-метил-2-феніл)оксазол-4-іл)етанолу та 21,8г (73,8ммоль) 2(S)-(т-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-гідроксифеніл)-пропіонової кислоти способом отримання інтермедіату 44 та очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи етером/ДХМ (1:19) МС (НР, EP+) m/e 480(MH+)

Інтермедіат 120 - Метил[2(S)-аміно-3-(4-[2-(5-метил-2-феніл)оксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонат]

До розчину 15,92г (33,1ммоль) інтермедіату 119 у 300мл ДХМ при КТ додали при перемішуванні 33мл (10% за об'ємом) ТФОК, перемішували 5год, гасили 0,1N NaOH та розділяли шари, органічний промивали водою, розділяли шари, органічний сушили сульфатом магнію та видаляли розчинник у вакуумі, отримавши потрібну сполуку, як монотрифлуорацетат МС (НР, EP) m/e 381 (MH+)

Інтермедіат 121 - Метил[2-діазо-3-(4-[2-(5-метил-2-феніл)оксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонат]

240мг потрібної сполуки отримали з 500мг (1,01ммоль) інтермедіату 120 способом отримання інтермедіату 9 з очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном/ЕА (7:3) МС (НР, EP) m/e 364 (M-N<sub>2</sub>)<sup>+</sup>

Інтермедіат 122 - Метил[2-іодфеніламіно-3-(4-[2-(5-метил-2-феніл)оксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонат]

3,93г потрібної сполуки отримали з 3,08г (7,87ммоль) інтермедіату 121 2,07г (9,44ммоль) 2-іоданіліну та 100мг Rh<sub>2</sub>OAc<sub>4</sub> способом отримання інтермедіату 3 з очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном/ЕА (85:15) МС (НР, EP<sup>+</sup>) m/e 583 (MH+)

Інтермедіат 123 - Метил[2-[2-(4-формілбензоіл)феніламіно]-3-(4-[2-(5-метил-2-феніл)оксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонат]

Суспензію 356мг (2,58ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 193мг (1,29ммоль) 4-формілфенілборонової кислоти, 18мг (26ммоль) PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> та 500мг (0,86ммоль) інтермедіату 122 у 13мл діоксану нагрівали при 100°C під 1атм СО 24год, охолоджували до КТ, розподіляли між 50мл води та 50мл ЕА, розчин в

ЕА промивали 50мл 0,5M NaOH, 50мл води та 25мл розсолу, сушили сульфатом магнію та концентрували до коричневого масла, яке очищали флеш-хроматографією на 150г силікагелю, елюючи гексаном/ЕА (85:15) для виділення 0,32г (64%) непрореагувавшего вихідного йодиду та 99,1мг (26ммоль, 20%) потрібної сполуки, у вигляді жовтого масла МС (НР, EP) m/e 589 (MH+)

Інтермедіат 124 - Метил[2-[2-(3-формілбензоіл)феніламіно]-3-(4-[2-(5-метил-2-феніл)оксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонат]

Способом, аналогічним отримання інтермедіату 123, використовуючи 3-формілбензолбороновою кислоту, виділили (вихід 25%) потрібну сполуку, у вигляді жовтого масла МС (НР, EP<sup>+</sup>) m/e 589(MH+)

Інтермедіат 125 - Метил[2(S)-(1-метоксикарбоніл-2-(4-[2-(5-метил-2-феніл)оксазол-4-іл)етокси]феніл)етіламіно]бензоат]

Розчин 864мг (1,75ммоль) інтермедіату 120 та 300мг (1,92ммоль) метил(циклогексанон-2карбоксилату) у 50мл толуолу 16год нагрівали під зворотним холодильником в атмосфері азоту з ловушкою Dean-Stark (температура масляної бані 130°C), видаляли толуол роторним випарюванням і заміщували його 50мл анізолу. До цього розчину додавали 259мг 10% паладію на активованому вугіллі, нагрівали до 190°C і перемішували 6год під N<sub>2</sub>. Після охолодження до КТ каталізатор відфільтровували через 5г б्रोуніпериту з промивкою 200мл ЕА. Фільтрат концентрували до коричневого масла, яке очищали флеш-хроматографією на 100г силікагелю, елюючи гексаном/ЕА (4:1) для виділення 590мг (86%) потрібної білої твердої сполуки ТП 102-103°C, МС (НР, EP+) m/e 515(MH+)

Інтермедіат 126 - 2(S)-(1-метоксикарбоніл-2-(4-[2-(5-метил-2-феніл)оксазол-4-іл)етокси]феніл)етіламіно]бензойна кислота

Суспензію 267мг (1,9ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 22,6мг (0,032ммоль) PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> та 375,2мг (0,64ммоль) інтермедіату 122 у 50мл діоксану та 0,1мл води перемішували у 250мл-автоклаві Рагг при 125°C в атмосфері СО (1380кПа) 16год, охолоджували до КТ, видаляли СО, розбавляли 250мл ЕА, розчин в ЕА промивали 50мл 2M HCl та 50мл розсолу, сушили сульфатом магнію та концентрували до коричневого масла, яке очищали флеш-хроматографією на 50г силікагелю, елюючи гексаном/ЕА (1:1 з 0,1% HAc), отримавши 110мг (34%) потрібної білої твердої сполуки ТП 173-174°C, МС (НР, EP<sup>+</sup>) m/e 501 (MH+)

Інтермедіат 127 - Метил[2(S)-2-(1-метоксикарбоніл-2-(4-гідроксифеніл)етіламіно]бензоат]

Розчин 20,0г (100ммоль) метил(L-тирозинату) та 28,8г (180ммоль, 1,8екв) метил(циклогексанон-2карбоксилату) у 300мл толуолу 2год нагрівали під зворотним холодильником в атмосфері азоту з видаленням води у ловушку Dean-Stark. Після охолодження утвореного жовтого розчину до КТ видаляли толуол у вакуумі і записок розчиняли у 250мл анізолу, додавали 5г 10% паладію на активованому вугіллі і нагрівали до 200°C 6год. Після охолодження до КТ каталізатор відфільтровували через б्रोуніперит. Фільтрат концентрували у

вакуумі до коричневого масла, яке очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном/ЕА (7/3) для виділення світло-жовтого продукту, який розтирали з гексаном/етером (1/1) та фільтрували з отриманням 15,75г (47%) потрібної білої твердої сполуки МС (НР, ЕР)  $m/e$  330 ( $MH^+$ )

Інтермедіат 128 - Метил[2-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)-етокси]бензил]-2-[2-(3-бензилоксибензил)-3-гідрокси-2,3-дигідро-1H-індол-2-карбоксилат]

1,45г потрібної сполуки виготовили з 2,09г (5,49ммоль) інтермедіату 9, 2,00г (6,59ммоль) (2-амінофеніл)-(4-бензилоксибензил)метанону (J Org Chem 56(11) 3750-3752 (1991)) та 120мг (0,27ммоль) димеру ацетату родію (II) способом для інтермедіату 3 з подальшою очисткою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент гексан/ЕА (3/2→1/1) МС (НР, ЕР)  $m/e$  678 (3/2→1 1656 ( $MH^+$ ))

Інтермедіат 129 - Метил[2-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)-етокси]феніл]-2-[2-(3-бензилоксибензил)феніламіно]пропіонат]

До розчину 1,45г (2,21ммоль) інтермедіату 128 у 22мл толуолу додали при перемішуванні 1,1мг (7,52ммоль) 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ену, 16год нагрівали під зворотним холодильником. Після охолодження утвореного розчину до КТ видаляли толуол у вакуумі і залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном/ЕА (3/2→1/1) з отриманням 1,02г (70%) потрібної сполуки МС (НР, ЕР)  $m/e$  678 ( $M+Na^+$ ) 656 ( $MH^+$ )

Інтермедіат 130 - Метил[2-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)-етокси]феніл]-2-[2-(3-гідроксибензил)феніламіно]пропіонат]

Розчин 600мг (0,91ммоль) інтермедіату 129 у 9мл ЕА відкачували та промивали аргонном, потім додали 300мг (50% за масою) 10% паладію на активованому вугіллі, суспензію відкачували та промивали аргонном. Після перемішування при 1атм водню протягом 16год суміш профільтровували кріз броунмільерит під струмом азоту. Органіку збирали, видаляли розчинник у вакуумі і отримували потрібну сполуку, яку використовували без подальшої очистки МС (НР, ЕР)  $m/e$  588 ( $MNa^+$ ) 566 ( $MH^+$ )

Інтермедіат 131 - Метил[3-[4-[2-(5-метил-2-феніл)оксазол-4-іл)етокси]феніл]-2-[2-(4-пропілсульфаміно)бензил)феніламіно]пропіонат]

70мг потрібної сполуки отримали з 190мг (0,77ммоль) 4-пропілсульфамінобензолборонової кислоти та 300мг (0,52ммоль) інтермедіату 122 способом отримання інтермедіату 126 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном/ЕА (3/2) МС (НР, ЕР)  $m/e$  704 ( $MNa^+$ ) 682 ( $MH^+$ )

Інтермедіат 132 - Метил[2-[2-(3-амінобензил)феніламіно]-3-[4-[2-(5-метил-2-феніл)оксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонат]

640мг потрібної сполуки отримали з 400мг (2,58ммоль) 3-амінобензолборонової кислоти та 1,0г (1,72ммоль) інтермедіату 122 способом отримання інтермедіату 126 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном/ЕА (3/2) МС (НР, ЕР)  $m/e$  598 ( $MNa^+$ ) 576 ( $MH^+$ )

Інтермедіат 133 - Метил[2-[2-(3-метансульфоніламінобензил)феніламіно]-3-[4-[2-(5-метил-2-феніл)оксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонат]

До розчину 150мг (0,26ммоль) інтермедіату 132 у 3мл ДХМ додали при перемішуванні при 0°C 0,06мл (0,78ммоль) піридину та 0,02мл (0,29ммоль) метан-сульфонілхлориду, протягом 1,25год нагрівали до КТ, промивали  $NaHCO_3$  та водою, розділяли шари, органічний сушили сульфатом натрію, видаляли розчинник у вакуумі і залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном/ЕА (1/1) з отриманням 60мг (35%) потрібної сполуки МС (НР, ЕР)  $m/e$  654 ( $MH^+$ )

Інтермедіат 134 - Метил[2-[2-(3-метоксикарбоніламінобензил)феніламіно]-3-[4-[2-(5-метил-2-феніл)оксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонат]

До розчину 180мг (0,31ммоль) інтермедіату 132 у 3мл ДХМ додали при перемішуванні 65мл (0,47ммоль) тріетиламіну, охолодили до 0°C та додали 0,27мл (0,34ммоль) метилхлорформіату, протягом ночі нагрівали до КТ, видаляли розчинник у вакуумі і залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном/ЕА (3/2) з отриманням 50мг (25%) потрібної сполуки МС (НР, ЕР)  $m/e$  634

Інтермедіат 135 - Метил[2-[2-(3-бензилоксибензил)феніламіно]-3-[4-[2-(5-метил-2-феніл)оксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонат]

580мг потрібної сполуки отримали з 480мг (2,06ммоль) 3-бензилоксибензолборонової кислоти та 1,0мг (1,72ммоль) інтермедіату 122 способом отримання інтермедіату 126 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном/ЕА (17/3→4/1) МС (НР, ЕР)  $m/e$  667 ( $MH^+$ )

Інтермедіат 136 - Метил[2-[2-(3-гідроксибензил)феніламіно]-3-[4-[2-(5-метил-2-феніл)оксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонат]

Розчин 100мг (0,15ммоль) інтермедіату 135 у 1,5мл ЕА відкачували та промивали аргонном, потім додали 110мг (100% за масою) 10% паладію на активованому вугіллі, суспензію відкачували та промивали аргонном. Після перемішування при 1атм, водню протягом 16год суміш профільтровували кріз броунмільерит під струмом азоту. Органіку збирали, видаляли розчинник у вакуумі з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном/ЕА (7/3), і отримували 56мг (37%) потрібної сполуки МС (НР, БША)  $m/e$  588 ( $MNa^+$ ) 577 ( $MH^+$ )

Інтермедіат 137 - Метил[2-[2-(3-карбаноїлметоксибензил)феніламіно]-3-[4-[2-(5-метил-2-феніл)оксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонат]

До розчину 100мг (0,17ммоль) інтермедіату 136 у 2 мл безводного ТГФ додали при перемішуванні при 0°C 8мг (0,19ммоль) 60% суспензії  $NaNH_2$  через 5хв перемішування додали 24мг (0,17ммоль) 2-бромацетаміду, нагрівали до КТ, розбавляли водою та екстрагували ЕА. Шари розділяли, органічний сушили сульфатом натрію і видаляли розчинник у вакуумі, отримавши твердий жовтий продукт, який очищали розтиранням з гексаном, отримавши 73мг (66%) потрібної сполуки

МС (НР, ЕР) m/e 656,2 (MNa<sup>+</sup>) 634 (MH<sup>+</sup>)

Інтермедіат 138 - Метил(3-азидо-4-оксопентаноат)

До розчину 2,23г (10,67ммоль) метил(3-бром-4-оксопентаноату) у 11мл ДМФ додали при 0°C 690 мг (10,67ммоль) азиду натрію, протягом 2,5 год нагрівали до КТ, розбавляли водою та екстрагували гексаном/етером (1/1) Шари розділяли, органічний сушили сульфатом натрію і видаляли розчинник у вакуумі з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елююючи гексаном/етером (1/4→2/3), отримавши 1,07г (58%) потрібної сполуки МС (НР, ПША) m/e 172 (MH<sup>+</sup>)

Інтермедіат 139 - Метил(3-аміно-4-оксопентаноат)

Розчин 1,08г (5,8ммоль) інтермедіату 138 у 25мл MeOH відкачували та промивали аргоном, потім додали 290мг (30% за масою) 10% паладію на активованому вугіллі, суспензію відкачували та промивали аргоном Після перемішування при 1атм водню протягом 4 год суміш профільтовували кріз броунмилерит під струмом азоту Органіку збирали, видаляли розчинник у вакуумі, отримавши 940мг (90%) потрібної сполуки, яку використовували без подальшої очистки МС (НР, ЕР) m/e 146 (MH<sup>+</sup>)

Інтермедіат 140 - Метил(4-оксо-3-[(піридин-4-карбоніл)аміно]пентаноат)

До розчину 940мг (5,18ммоль) інтермедіату 139 у 52мл ДХМ додали при перемішуванні при 0°C 2,9мл (20,72ммоль) ТЕА, через 5хв перемішування додали 1,0мг (5,69ммоль) ізонікотиноілхлориду, нагрівали протягом ночі до КТ та розбавляли при перемішуванні водою Шари розділяли, органічний сушили сульфатом натрію і видаляли розчинник у вакуумі з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елююючи MeOH/EA (0/1→1/19), одержавши 360мг (28%) потрібної сполуки МС (НР, ЕР) m/e 251 (MH<sup>+</sup>)

Інтермедіат 141 - Метил[(5-метил-2-піридин-4-ілоксазол-4-іл)ацетат]

До розчину 250мг (1,0ммоль) інтермедіату 140 у 7мл безводного толуолу додали 0,28мл (3,0ммоль) POCl<sub>3</sub> (свіжа ампула), нагрівали під зворотним холодильником 16 год Після охолодження до КТ розбавляли EA, органічний шар промивали MeOH/EA, сушили сульфатом магнію і видаляли розчинник у вакуумі з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елююючи MeOH/EA (1/19 з 0,1% NH<sub>4</sub>OH), одержавши 180 мг (78%) потрібної сполуки МС (НР, ЕР) m/e 233 (MH<sup>+</sup>)

Інтермедіат 142 - 2-(5-метил-2-піридин-4-ілоксазол-4-іл)етанол

200мг потрібної сполуки отримали з 285мг (1,23ммоль) інтермедіату способом отримання інтермедіату 43 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елююючи MeOH/EA (1/19) МС (НР, ЕР) m/e 205 (MH<sup>+</sup>)

Інтермедіат 143 - Метил[2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-піридин-4-ілоксазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонат]

210мг потрібної сполуки отримали з 150мг (0,73ммоль) інтермедіату 142 та 270мг (0,73ммоль) інтермедіату 23 способом отримання інтермедіату 44 з наступною очисткою хромато-

графією на силікагелі, елююючи гексаном/EA (1/1→1/9) МС (НР, ЕР) m/e 562 (MH<sup>+</sup>)

Інтермедіат 144 - Амід 4-т-бутоксикарбонілпіперазин-1-карботіонової кислоти

1,5г потрібної сполуки отримали з 3,1мг (16,91ммоль) тіокарбонілдімідазолу та 3,0мг (16,12ммоль) 1-т-бутоксикарбонілпіперазину способом отримання інтермедіату 53 з наступною очисткою розтиранням з етером МС (НР, ЕР) m/e 246 (MH<sup>+</sup>)

Інтермедіат 145 - Метил [(5-метил-2-(4-г-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)тіазол-4-іл)ацетат]

1,18мг потрібної сполуки отримали з 1,2г (4,89ммоль) інтермедіату 144 та 1,02г (4,89ммоль) метил(4-бром-3-оксопентаноату) способом отримання інтермедіату 60 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елююючи MeOH/ДХМ (1/19) МС (НР, ЕР) m/e 356 (MH<sup>+</sup>)

Інтермедіат 146 - Метил[(5-метил-2-(4-г-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)тіазол-4-іл)ацетат]

820мг потрібної сполуки отримали з 1,0г (2,81ммоль) інтермедіату 145 способом отримання інтермедіату 43 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елююючи MeOH/ДХМ (1/19) МС (НР, ЕР) m/e 328 (MH<sup>+</sup>)

Інтермедіат 147 - Метил[2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-(4-т-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)тіазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонат]

490мг потрібної сполуки отримали з 300мг (0,92ммоль) інтермедіату 146 та 330мг (0,87ммоль) інтермедіату 23 способом отримання інтермедіату 45 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елююючи MeOH/ДХМ (1/49) МС (НР, ЕР) m/e 707 (MNa<sup>+</sup>) 685 (MH<sup>+</sup>)

Інтермедіат 148 - Метил[2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-піперазин-1-іл)тіазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонат]

До розчину 650мг (0,95ммоль) інтермедіату 147 у 10мл ДХМ додали при перемішуванні 1мл ТФОК, через 1,5 год перемішування промивали водою та MeHCO<sub>3</sub> Шари розділяли, органічний сушили сульфатом магнію і видаляли розчинник у вакуумі з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елююючи MeOH/EA (1/4), одержавши 176мг (32%) потрібної сполуки МС (НР, ЕР) m/e 607 (MNa<sup>+</sup>) 585 (MH<sup>+</sup>)

Інтермедіат 149 - Метил[2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-(4-метилсульфонілпіперазин-1-іл)тіазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонат]

До розчину 170мг (0,29ммоль) інтермедіату 148 у 3мл ДХМ додали при перемішуванні при 0°C 0,07мл (0,87ммоль) піридину та 0,025мл (0,32ммоль) метан-сульфонілхлориду, нагрівали до КТ, промивали MeHCO<sub>3</sub> та водою, розділяли шари, органічний сушили сульфатом магнію, видаляли розчинник у вакуумі і залишок очищали хроматографією на силікагелі, елююючи гексаном/EA (1/2) з отриманням 140мг (74%) потрібної сполуки МС (НР, ЕР) m/e 663 (MH<sup>+</sup>)

Інтермедіат 150 - Метил[2(S)-(2-{4-[2-(5-метил-2-фенілтіазол-4-іл)етокси]феніл}-1-метоксикарбонілетипіламіно)бензоат]

Суспензію 350мг (1,37ммоль, 1,10екв) трифе-

нілфосфіну, 395мг (1,20ммоль) інтермедиату 127 та 290мг (1,32ммоль) інтермедиату 106 у 10мл сухого толуолу нагрівали до 80°C 15хв до розчинення інтермедиату 127, при цьому розчин став безбарвним та прозорим. До нього протягом 5хв краплями додали 250мг (1,26ммоль, 1,05екв) дн-зопропілазодикарбоксилату, охолоджували до КТ і перемішували 16год. Толуол видаляли у вакуумі і залишок енергійно перемішували 1год у 10мл двофазної суміші 1:1 етеру/1N LiOH для селективного видалення залишку інтермедиату 127. Шари розділяли і органічний промивали водою, сушили сульфатом магнію, видаляли розчинник у вакуумі і очищали флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/EA (5:1), отримавши 400мг потрібної білої твердої продукції. МС (HR, БША) m/e 531 (M<sup>+</sup>)

Інтермедіат 151 - Метил[2(S)-(2-{4-[2-(4-хлорфенілсульфаніл)етокси]феніл}-1-метоксикарбонілетиламіно)бензоат]

118мг потрібної сполуки отримали з 100мг (0,30ммоль) інтермедиату 127 та 69мг (0,36ммоль) 2-(4-хлорфеніл)етанолу способом отримання інтермедиату 150 з наступною очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном/EA (5:1) МС (HR, БША) m/e 500 (M<sup>+</sup>)

Інтермедіат 152 - Метил[2(S)-(2-{4-[2-(5-нітро-2-пиридилокси)етокси]феніл}-1-метоксикарбонілетиламіно)бензоат]

109мг потрібної сполуки отримали з 139мг (0,754ммоль) 2-(5-нітро-2-пиридилокси)етанолу та 248мг (0,754ммоль) інтермедиату 127 способом отримання інтермедиату 150 з наступною очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном/EA (2:1) МС (HR) m/e 496 (M<sup>+</sup>)

Інтермедіат 153 - Метил[2(S)-(2-{4-[2-(5-хлор-2-пиридилсульфаніл)етокси]феніл}-1-метоксикарбонілетиламіно)бензоат]

155мг потрібної сполуки отримали з 156мг (0,824ммоль) 2-((5-хлорпирід-2-ил)етанолу та 271мг (0,824ммоль) інтермедиату 127 способом отримання інтермедиату 150 з наступною очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном/EA (4:1) 1H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ 8,39 (д, 1H, 2,3) 8,19 (д, 1H) 7,89 (дд, 1H, J=1,5, 8,0) 7,78 (д, 1H, J=2,5) 7,45 (дд, 1H, J=2,4, 8,5) 7,14 (д, 4H, J=8,5) 6,86 (д, 2H, 8,5) 6,62 (т, 1H, 7,6) 6,54 (д, 1H, J=8,4) 4,33 (к, 1H J=6,7) 4,19 (т, 2H, J=6,7) 3,85 (с, 3H) 3,67 (с, 3H) 3,16 (м, 4H) 3,52 (т, 2H, J=6,7) 3,12 (дд, 2H, J=5,4, 7,1, 7,1)

Інтермедіат 154 - Метил[2(S)-(2-{4-[2-(N-етил-2-метилтолуїдин)етокси]феніл}-1-метоксикарбонілетиламіно)бензоат]

90мг потрібної сполуки отримали з 123мг (0,687ммоль) 2-(N-етил-м-толуїдин)етанолу та 226мг (0,687 ммоль) інтермедиату 127 способом отримання інтермедиату 150 з наступною очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном/EA (4:1) МС (HR) m/e 491 (M<sup>+</sup>)

Інтермедіат 155 - Метил[2(S)-(2-{4-[2-(4-диметиламінофеніл)етокси]феніл}-1-метоксикарбонілетиламіно)бензоат] 290мг потрібної сполуки отримали з 110мг (0,64ммоль) 4-(диметиламіно)фенетолу та 200мг (0,61ммоль) інтермедиату 127 способом отримання інтермедиату 150 з наступною очисткою хроматографією на

силікагелі, елюючи TEA/гексаном/EA (1:15:4) МС (HR, EP) m/e 499 (M<sup>+</sup>)

Інтермедіат 156 - Метил[2(S)-[1-метоксикарбоніл-2-(4-{2-[5-метил-2-(4-метилпіперазин-1-іл)тіазол-4-іл]етокси]феніл)етиламіно]бензоат]

360мг потрібної сполуки отримали з 187мг (0,77ммоль) інтермедиату 71 та 240мг (0,74ммоль) інтермедиату 127 способом отримання інтермедиату 150 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елюючи MeOH/EA (1:9) МС (HR, EP) m/e 553 (M<sup>+</sup>)

Інтермедіат 157 - Метил[2(S)-(2-{4-[2-(4-хлорфеніл)етокси]феніл}-1-метоксикарбонілетиламіно)бензоат]

230мг потрібної сполуки отримали з 100мг (0,64ммоль) 4-хлорфенетолу та 200мг (0,61ммоль) інтермедиату 127 способом отримання інтермедиату 150 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном/EA (3:1 з 1% TEA) МС (HR, EP) m/e 490 (M<sup>+</sup>) 468 (M<sup>+</sup>)

Інтермедіат 158 - 2-(4-трифлуорметоксифеніл)етанол

До розчину 1,0г (4,54ммоль) 4-(трифлуорметокси)фенілоцтової кислоти у 15мл безводного ТГФ при перемішуванні краплями додали при 0°C 9мл (9,08ммоль) 1M BH<sub>3</sub>ТГФ і протягом 16год давали нагрітися до КТ, потім знов охолоджували до 0°C, реакцію гасили додаванням 15мл води/оцтової кислоти/ДГФ (1:1:3) після нагрівання до КТ розчинник видаляли у вакуумі, залишок розбавляли водою та екстрагували EA. Шари розділяли, органічний промивали NaHCO<sub>3</sub> і знов розділяли, органічний сушили сульфатом магнію, розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном/EA (1:1), отримавши 540мг (57%) потрібної сполуки ТШХ (гексан/EA (1:1)) R<sub>f</sub>=0,43

Інтермедіат 159 - Метил[2(S)-(1-метоксикарбоніл-2-(4-[2-(4-трифлуорметоксифеніл)етокси]феніл)етиламіно)бензоат]

280мг потрібної сполуки отримали з 130мг (0,64ммоль) інтермедиату 158 та 200мг (0,61ммоль) інтермедиату 127 способом отримання інтермедиату 150 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном/EA (3:1) МС (HR, EP) m/e 540 (M<sup>+</sup>)

Інтермедіат 160 - Метил[2-(4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]бензил)-3-гідрокси-3-феніл-2,3-дигідро-1H-тієно[3,4-b]пірол-2-карбоксилат]

100мг потрібної сполуки отримали з 198мг (0,52ммоль) інтермедиату 9 та 160мг (0,79ммоль) 2-аміно-3-бензотіофену (Hromatka O et al, Monatch Chem 1973 104(6) 1513-19) способом отримання інтермедиату 3 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елюючи 20% EA у гексані МС (HR, XI) m/e 556 (M<sup>+</sup>)

Інтермедіат 161 - Метил[3-(4-гідроксифеніл)-2-[2-(4-біфенілкарбоніл)феніламіно]-пропіонат]

830мг потрібної сполуки отримали з 1,83мг (5,7ммоль) метил(O-бензил-L-тирозинату) та 1,59мг (5,7ммоль) 2-(4-фенілбензоіл)циклогексанону (Child R G et al, J Pharm Sci 1977 66(4) 466-76) способом отримання інтермедиату 23 з наступною очисткою хро-

матографією на силікагелі, елююючи ЕА/гексаном (1 9) МС (НР, ХІ) m/e 452 (МН<sup>+</sup>)

Інтеомедіат 162 - Метил(3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл]-2-[2-(4-біфенілкарбоніл)феніламіно]-пропіонат)

До розчину 0,78г (1,73ммоль) інтермедіату 161 у 5мл ДМФ додали 57мг 80% NaH, а потім 0,47г (1,73ммоль) інтермедіату 6 у 5мл ДМФ і протягом 18год перемішували при 80°C, потім реакцію гасили додаванням 5мл води, концентрували досуха та тричі по 30мл ЕА екстрагували з 30мл води. Органічний шар сушили сульфатом магнію, концентрували і залишок очищали хроматографією на силікагелі, елююючи гексаном/ЕА (1 1), отримавши 900мг потрібної сполуки МС (НР, ХІ) m/e 626 (МН<sup>+</sup>)

Інтермедіат 163 - Метил {3-(4-гідроксифеніл)-2-[2-(4-метоксибензоіл)феніламіно]-пропіонат}

2,31г потрібної жовтої твердої сполуки отримали з 4,64 (20ммоль) 2-(4-метоксибензоіл)циклогексанону (Howard A S et al, Tetrahedron Lett 1979 (15) 1339-40) та 6,43мг (20ммоль) гідрохлориду метил(О-бензил-L-тирозинату) способом отримання інтермедіату 161 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елююючи ЕА/гексаном (1 9) МС (НР, ХІ) m/e 406 (МН<sup>+</sup>)

Інтермедіат 164 - Метил(3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл]-2-[2-(4-метоксибензоіл)феніламіно]-пропіонат)

340мг потрібної сполуки отримали з 500мг (1,23ммоль) інтермедіату 163 та 330мг (1,23ммоль) інтермедіату 6 способом отримання інтермедіату 162 МС (НР, ХІ) m/e 581 (МН<sup>+</sup>)

Інтермедіат 165 - Метил(3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл]-2-[2-(4-метилбензоіл)феніламіно]-пропіонат)

810мг потрібної сполуки отримали з 600мг (1,58ммоль) інтермедіату 9 та 1000мг (4,73ммоль) 2-аміно-4'-метилбензофенону (Frye S V et al, J Org Chem 1991 56(11) 370-52) способом отримання інтермедіату 3 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елююючи 30-50% ЕА е гексані МС (НР, ЕСП<sup>+</sup>) m/e 586 (М+Na<sup>+</sup>)

Інтермедіат 166 - Метил(3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл]-2-[2-(2-метилбензоіл)феніламіно]-пропіонат)

800мг потрібної сполуки отримали з 628мг (1,65ммоль) інтермедіату 9 та 523мг (2,48ммоль) 2-аміно-2'-метилбензофенону (Frye S V et al, J Org Chem 1991 56(11) 370-52) способом отримання інтермедіату 3 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елююючи 20-40% ЕА е гексані МС (НР, ХІ) m/e 564 (МН<sup>+</sup>)

Приклад 1 - 3-(4-бензилоксифеніл)-2(8)-(1-метил-3-оксо-3-фенілпропіламіно)-пропіонат дициклогексипамоцію Розчин 5,42г (20ммоль) О-бензил-1-тирози́ну, 4,4мл (22ммоль) дициклогексипамо́нію та 3,24г (20ммоль) бензоілацетону у 100мл MeOH при перемішуванні гріли під зворотним холодильником протягом 24год, повільно додали 500мл абсолютного етанолу і відігнали з колби метанол з тією ж швидкістю

Розчин охолодили до 0°C, перемішували 30хв і фільтрували. Білий осад тричі по 15мл промивали холодним (-20°C) абсолютним етанолом і су-

шили, отримавши 7,6г потрібної сполуки МС (НР, БША+) m/e 597 (МН<sup>+</sup>), 182 (DCAH<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>38</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) Розр C-76,47, Н-8,10, N-4,69, Знайд C-76,44, Н-8,10, N-4,63

Приклад 2 - Метил [3-(4-бензилоксифеніл)-2(S)-(1-метил-3-оксо-3-фенілпропіламіно)-пропіонат]

До розчину 2,98г (5ммоль) речовини з прикладу 1 та 1,50г (10,8ммоль) безводного карбонату калію у 30мл безводного ДМФ при перемішуванні однією порцією додали 0,37мл (6ммоль) метиліодиду. Суспензію перемішували протягом 1год, потім додали ще 0,5мл (8ммоль) метиліодиду і перемішували протягом 20хв, потім додали 100мл етеру і 100мл розсолу і розділили фази. Органічний шар екстрагували шість разів по 200мл розсолу, сушили сульфатом магнію, фільтрували, концентрували під зниженим тиском і залишок очищали флеш-хроматографією на SiO<sub>2</sub>, елююючи гексаном/ЕА (5 1→1 1), отримавши 1,4г потрібної сполуки МС (НР, ЕСП<sup>+</sup>) m/e 430 (МН<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>) Розр C-75,50, Н-6,33, N-3,26, Знайд C-75,41, Н-6,35, N-3,28

Приклад 3 - 2(S)-(бензоілциклогекс-1-еніламіно)-3-(4-бензилоксифеніл)-пропіонат дициклогексипамо́нію

Розчин 3,35г (5ммоль) О-бензил-1-тирози́ну, 1,0мл (5ммоль) дициклогексипамо́нію та 1,01г (5ммоль) 2-бензоілциклогексанону (Denny W A et al, J Med Chem, 1978, 21(5), 430-7) у 25мл MeOH при перемішуванні гріли під зворотним холодильником протягом 24год. Розчин охолодили до 20°C, розчинник випарювали під зниженим тиском і залишок очищали флеш-хроматографією, елююючи гексаном/ЕА (1 1→0 1)→CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10 1), отримавши 1,4г потрібної сполуки 1H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400МГц) δ 12,00 (д, 1H, 8,4) 7,3 (м, 10H) 7,13 (д, 2H, J=8,5) 6,85 (д, 2H, J=8,5) 5,01 (с, 2H) 4,02 (м, 1H) 3,05 (м, 1H) 2,82 (м, 2H) 2,73 (дд, 1H, J=8,5, 13,7) 2,25 (м, 1H) 2,03 (м, 3H) 1,93 (м, 3H) 1,66 (м, 3H) 1,53 (д, 2H, J=12,3) 1,30 (м, 2H) 1,20 (м, 20H) 1,03 (м, 2H), МС (НР, ЕСП<sup>+</sup>) m/e 456 (МН<sup>+</sup>)

Приклад 4 - 2-(2-бензоілфеніламіно)-3-(4-бензилоксифеніл)-пропіонова кислота

До розчину 185мг (0,62ммоль) інтермедіату 2 у 8мл води/діоксану (1 1) додали 500мг (11,9ммоль) монодрату підроксиду літію і перемішували при 50°C протягом 1 год. Розчин охолодили до КТ, додали 1М розчин фосфатної кислоти до рН 5,5, утворену суспензію двічі по 25мл екстрагували ЕА. Поєднаний органічний шар сушили сульфатом магнію, фільтрували, концентрували під зниженим тиском і залишок очищали хроматографією на силікагелі, елююючи ДХМ/MeOH (9 1), отримавши 133мг потрібної сполуки 1H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87 (шс, 1H) 7,60-7,58 (д, 2H, J=6) 7,94-7,32 (м, 10H) 7,23-7,21 (д, 2H, J=3,9) 6,90-6,88 (м, 2H) 6,67-6,56 (м, 2H) 4,98 (с, 2H) 4,39 (м, 1H) 3,30-3,10 (м, 2H), МС (НР, БША+) m/e 452,1 (МН<sup>+</sup>)

Приклад 5 - Метил[3-(4-бензилоксифеніл)-2-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонат]

До розчину 150мг (0,50ммоль) інтермедіату 1 (Kawamatsu Y et al, Arzneim-Forsch 30(4) 585-9 (1980)) та 113мг (0,50ммоль) бензил[2-амінобензоату] у 5мл толуолу при 80°C додали при перемішуванні 3мг (0,0067ммоль, 0,24екв)

дімеру ацетату родію (II), розчин перемішували при 80°C 5хв і охолоджували до КТ, розчинник випарювали під зниженим тиском і залишок очищали флеш-хроматографією, елюючию гексаном/EA (5/1), отримавши 130мг потрібної сполуки 1Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ 8,19 (д, 1Н, J=7,3) 7,95 (дд, 1Н, J=1,4, 7,9) 7,35 (м, 1Н) 7,12 (д, 2Н, J=8,5) 6,87 (д, 2Н, J=8,5) 6,60 (т, 1Н, J=7,5) 6,53 (д, 1Н, J=8,6) 5,30 (с, 2Н) 5,01 (с, 2Н) 4,32 (к, 1Н, J=6,4) 3,65 (с, 3Н) 3,14 (дд, 1Н, J=8,0, 13,6) 3,08 (дд, 1Н, J=7,2, 13,7), МС (HP, ESP+) m/e 496 (MH+)

Приклад 6 - Метил[3-(4-бензилоксифеніл)-2-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонат]

54мг потрібної сполуки отримали з 150мг (0,50ммоль) інтермедиату 1 (Kawamatsu Y et al, *Arzneim-Forsch* 30(4) 585-9 (1980)) та 110мг (0,51ммоль) 2-амінобензаніліду способом за прикладом 5 1Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ 7,83 (с, 1Н) 7,66 (д, 1Н, J=7,9) 7,54 (д, 2Н, J=8,0) 7,47 (д, 1Н, J=7,9) 7,35 (м, 8Н) 7,13 (м, 3Н) 6,85 (д, 2Н, J=8,6) 6,68 (т, 1Н, J=7,5) 6,61 (д, 1Н, J=8,4) 4,96 (с, 2Н) 4,30 (к, 1Н, J=7,2) 3,64 (с, 3Н) 3,10 (м, 2Н), МС (HP, ESP+) m/e 481 (MH+)

Приклад 7 - Метил[3-(4-бензилоксифеніл)-2-[2-(пиперидин-1-карбоніл)феніламіно]-пропіонат]

90мг потрібної сполуки отримали з 150мг (0,50ммоль) інтермедиату 1 (Kawamatsu Y et al, *Arzneim-Forsch* 30(4) 585-9 (1980)) та 103мг (0,50ммоль) 2-амінофеніл-пиперидин-1-ілметанону (Ahern T P et al, *Can J Chem* (1976) 54(2), 290-6,) способом за прикладом 5 з наступною очисткою флеш-хроматографією, елюючию гексаном/EA (1/1) 1Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ 7,40 (м, 5Н) 7,21 (т, 1Н, J=8,2) 7,54 7,15 (м, 3Н) 6,93 (д, 2Н, J=8,7) 6,73 (т, 1Н, J=7,4) 6,59 (д, 1Н, J=8,2) 5,21 (шд, 1Н, J=8,3) 5,06 (с, 2Н) 4,30 (дд, 1Н, J=7,9 8,8) 3,69 (с, 3Н) 3,45 (м, 4Н) 3,10 (м, 2Н) 1,55 (м, 6Н), МС (HP, ESP+) m/e 473 (MH+)

Приклад 8 - 2-(3-бензоілтіофен-2-іламіно)-3-(4-бензилоксифеніл)-пропіонова кислота

До розчину 100мг (1,78ммоль) гідроксиду калію у 1мл води додали при перемішуванні розчин 120мг (0,25ммоль) інтермедиату 3 у 10мл MeOH і перемішували при 20°C протягом 2год, додали 5% розчин соляної кислоти до pH 2, додали 50мл води і тричі по 20мл екстрагували ДХМ. Поєднані органічні фази сушили сульфатом магнію, концентрували під зниженим тиском і залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючию EA/EtOH (10→1/1), отримавши 27мг потрібної сполуки 1Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400МГц) δ 9,68 (д, 1Н, J=6,9) 7,45 (м, 10Н) 7,14 (д, 2Н, J=8,0) 6,86 (д, 2Н, J=8,0) 6,80 (д, 1Н, J=5,6) 6,27 (д, 1Н, J=5,5) 5,03 (с, 2Н) 3,23 (шд, 1Н, J=9,0) 3,06 (д, 1Н, J=9,5), МС (HP, ESP+) m/e 458 (MH+)

Приклад 9 - 2-(2-бензоілтіофен-3-іламіно)-3-(4-бензилоксифеніл)-пропіонова кислота

До розчину 300мг (5,35ммоль) гідроксиду калію у 2мл води додали при перемішуванні розчин 280мг (0,59ммоль) інтермедиату 4 у 10мл MeOH і перемішували при 20°C протягом 2год, додали 50мл води, 50мл розеолу та 3мл оцтової кислоти і тричі по 20мл екстрагували ДХМ. Поєднані органічні фази сушили сульфатом магнію, концентрували під зниженим тиском і залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючию ДХМ→EA/EtOH

(9/1), отримавши 90мг потрібної сполуки 1Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400МГц) δ 8,95 (д, 1Н, J=7,7) 7,62 (м, 3Н) 7,45 (м, 3Н) 7,30 (м, 5Н) 7,09 (д, 2Н, J=8,4) 6,80 (д, 2Н, J=8,2) 6,60 (д, 1Н, J=5,5) 4,96 (с, 2Н) 4,05 (м, 1Н) 3,13 (шд, 1Н, J=11,8) 2,90 (дд, 1Н, J=1,6, 3,4), МС (HP, ESP+) m/e 458 (MH+)

Приклад 10 - Метил[3-(4-бензилоксифеніл)-2-(S)-[(4-оксо-4Н-хромен-3-карбоніл) аміно]-пропіонат]

До розчину 360мг (2ммоль) хромен-3-карбонової кислоти у 25мл ДХМ додали при перемішуванні при 0°C кілька крапель ДМФ та 1мл 2М розчину оксалілхлориду у ДХМ і перемішували протягом 3год при КТ, додали 643мг (2ммоль) гідрохлориду метил(О-бензил-L-тирозинату) та 200мг (2ммоль) TEA у 15мл ДХМ і перемішували протягом ночі. Розчинник видаляли під зниженим тиском і залишок очищали LCC на SiO<sub>2</sub>, елюючию гексаном/EA (13/7), отримавши 83мг потрібної сполуки МС (HP, EP+) m/e 458 (MH+), Оф ВЕРХ (Dymatax C-8 25см x 4,1мм, 50-90% CH<sub>3</sub>CN у воді з 0,1% ТФОК, 15хв, 2мл/хв) Чу=10,44хв

Приклад 11 - 2-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(метилпиридин-2-іламіно)етокси]феніл]-пропіонова кислота

Розчин 300мг (5,2ммоль) гідроксиду калію та 300мг (0,57ммоль) інтермедиату 21 у 10мл етанолу 30хв гріпи під зворотним холодильником, жовтий розчин охолоджували до 20°C, додавали 0,3мл (5,2ммоль) оцтової кислоти, потім краплями 30мл води. Перемішували при 20°C 30хв, відфільтровували тверду фазу та промивали тричі по 20мл води, отримавши 180 мг потрібної сполуки МС (HP, ESP+) m/e 496 (MH+), Аналіз (C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·1/2H<sub>2</sub>O) Розр C-71,41, Н-5,99, N-8,33, Знайд C-71,97, Н-5,98, N-8,33

Приклад 12 - 2-(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(метилпиридин-2-іламіно)етокси]феніл]-пропіонова кислота

Розчин 1,85г (3,63ммоль) інтермедиату 26 у 30мл ТГФ, 10мл MeOH та 10мл води при 0°C краплями обробляли 5,45мл (5,45ммоль, 1,5екв) 1М гідроксидом літію. Перемішували після нагрівання до 25°C 2год, летючі сполуки видаляли під зниженим тиском (<25°C), обробляли водний шар EA, підкислювали до pH 1 1Н HCl і екстрагували EA. Поєднані органічні фази концентрували під зниженим тиском і залишок очищали розтиранням з EA. Фільтруванням отримали 1,24г потрібного твердого жовтого продукту. Додаткові 0,50г (97%) отримали концентруванням фільтрату, розтиранням з EA та фільтруванням МС (HP, XI) m/e 518 (MNa+) 496 (MH+), Аналіз (C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·0,8H<sub>2</sub>O) Розр C-70,85, Н-6,05, N-8,24, Знайд C-70,74, Н-6,25, N-7,92

Приклад 13 - Етил[2-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(метилпиридин-2-іламіно)етокси]феніл]-пропіонат]

Розчин 100мг (0,19ммоль) інтермедиату 21 та 100мг (0,65ммоль) 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ену у 5мл толуолу при перемішуванні 12год нагрівали під зворотним холодильником. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючию гексаном/EA (4/1) з отриманням 70мг потрібної сполуки МС (HP, ESP+) m/e 524 (MH+), ТШХ (гексан/EA

(4 1)) Rf=0,30

Приклад 14 - 2-(1-метил-3-оксо-3-фенілпропеніламіно)-3-{4-[2-(метилпіридин-2-іламіно)етокси]феніл}-пропіонат дициклогексиламонію

Суспензію 105мг (0,33ммоль) інтермедиату 22, 0,066мл (0,33ммоль) дицикло-гексиламіну та 58,5мг (0,36ммоль) 1-бензоілацетону у 7мл MeOH при перемішуванні гріли під зворотним холодильником протягом 24 год, додали 120 мл абсолютного етанолу і при атмосферному тиску відігнали з колби суміш метанолу з етанолом до залишкового об'єму приблизно 5мл, і концентрували суміш при зниженому тиску до об'єму приблизно 3мл. До залишку при 0°C додали 3мл безводного етеру, перемішували при -5-0°C 30хв і фільтрували. Осад тричі по 5мл промивали холодним (-50°C) етером, отримавши 105мг потрібної сполуки MC (HP, ESP+) m/e 460 (MH-DCA-), 182 (DCAH+). Аналіз (C<sub>33</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) Розр C-73,09, H-8,18, N-8,74, Знайд C-73,03, H-8,13, N-8,72

Енантіомери 2-(1-метил-3-оксо-3-фенілпропеніламіно)-3-{4-[2-(метилпіридин-2-іламіно)етокси]феніл}-пропіонату дициклогексиламонію розділяли хіральною хроматографією (спосіб SFC, колонка Semi-Prep Chiralpak AD (25x2cm), рухома фаза CO<sub>2</sub>/MeOH(0,1%ET<sub>2</sub>NH)(75/25), потік 5,0мл/хв, тиск 20700кПа, об'єм впуску 50мл, T 40°C, детектування при 350nm, кількість впуску 15мг), отримавши 4,7мг (S)2-(1-метил-3-оксо-3-фенілпропеніламіно)-3-{4-[2-(метилпіридин-2-іламіно)етокси]феніл}-пропіонату діетиламонію (KT 61,5хв) та 5,5мг (R)2-(1-метил-3-оксо-3-фенілпропеніламіно)-3-{4-[2-(метилпіридин-2-іламіно)етокси]феніл}-пропіонату діетиламонію (KT 69,8хв). 1H ЯМР (COCl<sub>2</sub>, 400МГц) δ 11,76 (д, 1H, J=8,9) 9,46 (шс, 2H) 8,11 (д, 1H, J=4,2) 7,77 (д, 2H, J=7,8) 7,40 (м, 3H) 7,37 (д, 2H, J=7,5) 7,09 (д, 2H, J=8,3) 6,75 (д, 2H, J=8,2) 6,50 (м, 2H) 5,52 (с, 1H) 4,24 (м, 1H) 4,08 (т, 2H, J=5,3) 3,92 (т, 2H, J=5,3) 3,21 (м, 1H) 3,10 (с, 3H) 2,96 (м, 5H) 1,61 (с, 3H) 1,33 (м, 6H)

Приклад 15 - 3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл}-2-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонова кислота

24мг потрібної сполуки отримали з 110мг (0,2ммоль) інтермедиату 10 та 110мг (2,1ммоль) гідроксиду калію способом за прикладом 12 з наступною очисткою ОФ ВЕРХ елюючи ацетонтрилом/водою (15→80% протягом 30хв) MC (HP, БША) m/e 536 (MH+), MC (BP, БША) m/e 536,283 (MH+), C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> відповідає 536,2185, ОФ ВЕРХ Чу=21,2-1,77хв

Приклад 16 - 3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл}-2-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонова кислота

209мг потрібної сполуки отримали з 234мг (0,43ммоль) інтермедиату 10 способом за прикладом 12 з наступною очисткою розтиранням з етанолом/гексаном MC (HP, XI) m/e 558 (MNa+) 536 (MH+), Аналіз (C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 1,1H<sub>2</sub>O) Розр C-69,20, H-5,66, N-7,57, Знайд C-69,45, H-5,82, N-7,18, ТШХ (EA/MeOH (9 1)) Rf=0,23

Приклад 17 - 3-{4-[2-(бензоксазол-2-іламіно)етокси]феніл}-2(S)-(1-метил-3-оксо-3-

фенілпропеніламіно)-пропіонат дициклогексиламонію

Потрібну сполуку приготували з 350мг (1,0ммоль) інтермедиату 8, 0,22мл (1,1ммоль) дициклогексиламіну та 180мг (1,1ммоль) 1-бензоілацетону способом за прикладом 14 1H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300МГц) δ 11,47 (д, 1H, J=8,9) 7,84 (м, 2H) 7,45 (м, 4H) 7,31 (д, 1H, J=7,5) 7,18 (м, 4H) 7,03 (т, 1H, J=7,5) 6,86 (д, 2H, J=8,3) 5,60 (с, 1H) 4,25 (т, 2H, J=4,9) 4,07 (м, 1H) 3,91 (т, 2H, J=4,8) 3,26 (с, 1H) 3,14 (дц, 1H, J=4,3, 14,2) 3,01 (м, 2H) 2,81 (дд, 1H, J=8,8, 13,7) 1,99 (с, 3H) 1,80-1,05 (м, 20H), MC (HP, БША+) m/e 500 (MH-DCA+), 182 (DCAH+)

Приклад 18 - 3-{4-[2-(бензоксазол-2-іламіно)етокси]феніл}-2(S)-[3-(3-іодфеніл)-1-метил-3-оксо-3-фенілпропеніламіно]-пропіонат дициклогексиламонію

Потрібну сполуку (370мг) приготували з 350мг (1,0ммоль) інтермедиату 8, 0,22мл (1,1ммоль) дициклогексиламіну та 290мг (1,0ммоль) 1-(3-феніл)бутан-1,3-діону способом за прикладом 14 1H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300МГц) δ 11,48 (д, 1H, J=8,9) 7,84 (м, 2H) 7,42 (д, 1H, J=7,8) 7,20 (м, 4H) 7,03 (т, 1H, J=7,5) 6,86 (м, 3H) 5,9 (с, 1H) 4,25 (т, 2H, J=5,1) 4,08 (м, 1H) 3,92 (т, 2H, J=5,4) 3,27 (с, 3H) 3,15 (дд, 1H, J=3,8, 13,4) 3,02 (м, 2H) 2,82 (дд, 1H, J=8,8, 13,7) 2,00 (с, 3H) 1,80-1,05 (м, 20H), MC (HP, БША+) m/e 626 (MH-DCA+), 182 (DCAH+)

Приклад 19 - 3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл}-2-(2-бензоіл-4-метилфеніламіно)-пропіонова кислота

5мг потрібної сполуки отримали з 100мг (0,2ммоль) інтермедиату 11 способом за прикладом 11 з наступною очисткою ОФ ВЕРХ елюючи ацетонтрилом/водою (15→80% протягом 30хв) MC (HP, БША) m/e 550 (MH+), MC (BP, БША) m/e 550,2349 (MH+), C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> відповідає 550,2342

Приклад 20 - 3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл}-2-(2-бензоіл-4-хлорфеніламіно)-пропіонова кислота

Реакцію проведено за захисним екраном додаванням при 80°C до 200мг (0,5ммоль) інтермедиату 9 та 150мг (0,6ммоль) 2-аміно-5-хлорбензофенону у 10мл толуолу 2,4мг (5,3ммоль) димеру ацетату родію (II) Азот негайно виводили з реакції Розчин гріли 2год, охолоджували до КТ, розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали хроматографуванням на силікагелі, використовуючи як елюент гексан/EA (7 3→4 6) Очищений залишок переносили у 10мл етанолу і додавали 0,1г (2,0ммоль) гідроксиду калію, гріли 2год при 80°C, охолоджували до КТ і розбавляли 20мл води Краплями до pH 5-6 додавали льодяну оцтову кислоту, жовтий осад збирали, промивали водою, а потім гексаном, сушили у вакуумі і залишок очищали хроматографуванням на силікагелі, використовуючи як елюент MeOH/ДХМ(1 9) Продукт збирали та перекристалізовували з ДХМ з 1% MeOH, отримавши 29,7мг потрібної сполуки MC (HP, БША) m/e 570 (MH+), Аналіз (C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Cl) Розр C-67,43, H-4,95, N-7,37, Знайд C-67,36, H-4,95, N-7,35

Приклад 21 - 3-{4-(1-бензоксазол-2-іл)піридин-2R-ілокси]феніл}-2-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонова кислота

До розчину 130мг (0,23ммоль) інтермедиату 34 у 6мл води/діоксану (1:1) додала при перемішуванні 10мг (0,23ммоль, 1екв.) гідроксиду літію, перемішували при КТ протягом 12год і підкислили до pH 2, суміш вилили у 50мл ЕА і промили 10мл розеолу. Органічний шар сушили сульфатом магнію, концентрували під зниженим тиском і залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи ДХМ/MeOH/оцтова кислота (9:1:0,1), отримавши 127мг потрібної сполуки. МС (НР, ESP) m/e 548 (МН+), ОФ ВЕРХ (Vydac C-18 25см x 4,6мм, 10-90% CH<sub>3</sub>CN у воді з 0,1% ТФОК, 25хв, 1мл/хв) Чу=13,48хв (t<sub>0</sub>=3хв).

Приклад 22 - 3-{4-(1-бензоксазол-2-іл)піролідін-2-Р-іметокси}феніл}-2-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонова кислота

150мг потрібної сполуки отримали з 170мг (0,30ммоль) інтермедиату 31 способом за прикладом 12. МС (НР, EP) m/e 562 (М+), ТШХ (ЕА/MeOH (9:1)) Rf=0,34.

Приклад 23 - 3-{4-(1-бензоксазол-2-іл)піролідін-2-Р-іметокси}феніл}-2-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонова кислота

2,14г потрібної сполуки отримали з 2,26г (3,93ммоль) інтермедиату 30 способом за прикладом 12 з наступною очисткою розтиранням з етером/гексаном. МС (НР, EP) m/e 562 (М+), Аналіз (C<sub>34</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>·0,9H<sub>2</sub>O) Розр. C-70,67, Н-5,72, N-7,27, Знайд. C-70,65, Н-6,01, N-7,28.

Приклад 24 - 3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл}-2-(2-циклогексанкарбонілфеніламіно)-пропіонова кислота

44мг потрібної сполуки отримали з 61мг (0,11ммоль) інтермедиату 12 способом за прикладом 21 з наступною очисткою, флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи ДХМ/MeOH (9:1). МС (НР, API) m/e 542,3, ОФ ВЕРХ (Vydac C-18 25см x 4,6мм, 10-90% CH<sub>3</sub>CN у воді з 0,1% ТФОК, 25хв, 1мл/хв) Чу=14,51хв (t<sub>0</sub>=3хв).

Приклад 25 - 3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл}-2-(2-бензоіл-тіофен-3-іламіно)-пропіонова кислота

44мг потрібної сполуки отримали з 113мг (0,20ммоль) інтермедиату 13 способом за прикладом 21 з наступною очисткою, флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи ДХМ/MeOH (19:1). МС (НР, API) m/e 542,2 (МН+), ОФ ВЕРХ (Vydac C-18 25см x 4,6мм, 10-90% CH<sub>3</sub>CN у воді з 0,1% ТФОК, 25хв, 1мл/хв) Чу=12,60хв (t<sub>0</sub>=3хв).

Приклад 26 - Трифлуорацетат-3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл}-2-бензилпропіонової кислоти

До розчину 90,8мг (0,2042ммоль) інтермедиату 15 у 2мл води/ТГФ (1:2) додали при перемішуванні 9,8мг (0,4085ммоль, 2екв.) гідроксиду літію, перемішували при 60°C протягом 19год, охолоджували і екстрагували ЕА. Водний шар підкислили 1Н НСІ і екстрагували ЕА. Органічний шар сушили сульфатом магнію, концентрували під вакуумом і залишок очищали ОФ ВЕРХ на силікагелі, елюючи 15-80% CH<sub>3</sub>CN у воді з 0,1% ТФОК, отримавши 87,3мг потрібної білої аморфної сполуки. МС (НР, EP) m/e 429 (М-Н), МС (ВР, БША) t/e 431,1965

(МН+), C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> відповідає 431,1938.

Приклад 27 - Трифлуорацетат-3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл}-2-(2-бромбензил)-пропіонової кислоти

31мг потрібної сполуки отримали з 51,9мг (0,0991ммоль) інтермедиату 16 способом за прикладом 26 з наступною очисткою ОФ ВЕРХ на силікагелі, елюючи 15-80% CH<sub>3</sub>CN у воді з 0,1% ТФОК. МС (НР, EP) m/e 507 (М-Н), МС (ВР, БША) m/e 509,1085 (МН+), C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> відповідає 509,1075.

Приклад 28 - 3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл}-2-(S)-[4-оксо-4Н-хромен-3-карбоніл]аміно]-пропіонова кислота

До розчину 120мг 60% NaH у 10мл ДМФ при 0°C додали при перемішуванні 990мг (3,0ммоль) метил(М-карбобензоксид-І-тирозинату) у 10 мл ДМФ, перемішували до прозорості розчину та додавали 810мг (3,0ммоль) М-2-[(М-метиламіноетил-1-метилсульфонат)-1,3-бензоксазолу] у 10мл ДМФ і перемішували при КТ протягом ночі, видаляли розчинник під зниженим тиском, залишок розчиняли в ЕА та промивали 1Н НСІ, NaHCO<sub>3</sub> та водою. ЕА випарили, отримавши 300 мг жовтого масла. Масло розчиняли в ЕА, додавали 50мг 10% Pd/C і пдрували при атмосферному тиску протягом ночі, каталізатор відфільтровували і видаляли розчинник, отримавши 190мг жовтого масла аміноестеру, яке використовували без подальшої очистки. До розчину 90мг (0,5ммоль) хромен-3-карбонілової кислоти у 15мл ДХМ при 0°C додали при перемішуванні кілька крапель ДМФ, а потім 0,25мл 2М розчину оксалілхлориду у ДХМ. Отриманий розчин перемішували 3год при КТ та додавали 190мг (0,5ммоль) раніше виготовленого аміноестеру та 50мг (0,5ммоль) ТЕА у 15мл ДХМ і перемішували протягом ночі, видаляли розчинник під зниженим тиском, залишок розчиняли у суміші ТГФ та води і додавали 0,5мл 1Н NaOH, суміш перемішували 3год. Додали 30мг (0,5ммоль) оцтової кислоти і видалили розчинник під зниженим тиском. Сирий продукт очищали препаративною ОФ ВЕРХ, отримавши 11мг потрібної сполуки. МС (НР, EP+) m/e (М+Н+) 528, МС (ВР, БША) m/e 431,1965 (МН+), C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> відповідає 431,1938. ОФ ВЕРХ (Dynamax C-8 25см x 4,1мм, 50-90% CH<sub>3</sub>CN у воді з 0,1% ТФОК, 15хв, 2мл/хв) Чу=3,20хв.

Приклад 29 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

Розчин 210мг (0,37ммоль) інтермедиату 35 у 20мл 8:4 ТГФ/води обробляли 13мг (0,56ммоль, 1,5екв.) гідроксиду літію. Перемішували при КТ 3год, після цього ТШХ (SiO<sub>2</sub>, 7:3 гексан/ЕА) показала наявність великої кількості вихідних реагентів при Чу=51, а також декількох нових компонентів на початку. Розчин обробили додатковими 6мг гідроксиду літію і перемішували ще 2год, після чого ТШХ показала відсутність вихідних реагентів. Розчин нейтралізували додаванням 1мл 1Н НСІ, роторним випарюванням видаляли ТГФ і утворену жовту суміш тричі по 20мл екстрагували CHCl<sub>3</sub>. Поєднані екстракти тричі по 20мл промивали водою, сушили сульфатом магнію, концентрували під зниженим тиском, отримавши 0,20г (99%) потрібного милоподібного жовтого продукту 1Н ЯМР



(ДМСО- $d_6$ , 200МГц) 5,866 (д, 1H, J=7,8) 7,91 (м, 2H) 7,64-7,33 (м, 10H) 7,13 (д, 2H, J=8,3) 6,82 (м, 3H) 6,62 (т, 1H, J=7,5) 4,54 (м, 1H) 4,15 (т, 2H, J=6,5) 3,10 (м, 2H) 2,90 (т, 2H, J=6,5) 2,34 (с, 3H), МС (НР, ЕР)  $m/e$  547 (МН+), Аналіз ( $C_{34}H_{30}N_2O_5 \cdot 0,3H_2O$ ) Розр С-73,98, Н-5,59, N-5,07, Знайд С-73,91, Н-5,62, N-5,00

Приклад 30 - 2-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(4-хлорфеніл)тіазол-4-ілметокси]феніл}-пропіонова кислота

154мг потрібної сполуки отримали з 200мг (0,34ммоль) інтермедиату 36 способом за прикладом 12 з наступною очисткою розтиранням з ацетонітрилом/хлороформом (1:1) МС (НР, БША)  $m/e$  572 (МН++2) 571 (МН++1) 570 (МН+) 569 (М+), Аналіз ( $C_{32}H_{25}N_3O_4ClS$ ) Розр С-67,54, Н-4,43, N-4,92, Знайд С-67,38, Н-4,51, N-4,90

Приклад 31 - 3-{4-[2-(бензоімідазол-1-ілетоксипі)феніл]-2-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонова кислота

58мг потрібної сполуки отримали з 90мг (0,17ммоль) інтермедиату 40 способом за прикладом 12 з наступною очисткою розтиранням з ЕА та очисткою препаративною ОФ ВЕРХ з використанням колонки С-18 та  $CH_3CN$ /водою 3/2 як елюентом МС (НР, ХІ)  $m/e$  506 (МН+), 460, 281, 145, МС (ВР, БША)  $m/e$  506,2091 (МН+),  $C_{31}H_{27}N_5O_4$  відповідає 506,2080

Приклад 32 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-(4-метокси)фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

Розчин 190мг (0,32ммоль) інтермедиату 44 у 7мл 6,0,1,1 ТГФ//MeOH/води при КТ обробили 0,50мл (0,50ммоль, 1,6екв) 1,0М розчину гідроксиду літію у воді. Перемішували 18год при КТ, після цього виливали у 50мл ЕА та двічі по 50мл екстрагували 1Н НСІ, органічний шар відділяли, сушили сульфатом магнію, концентрували під вакуумом. Очисткою жовтого твердого продукту розтиранням з ЕА/етером (1:1) та сушкою під вакуумом отримали 96мг потрібного аморфного жовтого продукту МС (НР, БША)  $m/e$  578 (МН+) 577 (М+), ОФ ВЕРХ (Dynamax C-8 25см x 4,1мм, 30-80%  $CH_3CN$  у воді з 0,1% ТФОК, 30хв, 1мл/хв)  $\chi_u=25,59\chi_v$

Приклад 33 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-(4-флуор)фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

205мг потрібної сполуки отримали з 280мг (0,48ммоль) інтермедиату 47 та 0,73мл (0,73ммоль, 1,5екв) 1,0М розчину гідроксиду літію у воді способом за прикладом 32 МС (НР, БША)  $m/e$  566 (МН+) 565 (М+), Аналіз ( $C_{34}H_{29}N_2O_5F$ ) Розр С-72,33, Н-5,18, N-4,96, Знайд С-72,24, Н-5,23, N-4,91

Приклад 34 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-(5-метилтієн-2-іл)оксазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

297мг потрібної сполуки отримали з 440мг (0,76ммоль) інтермедиату 111 та 1,10мл (1,10ммоль, 1,5екв) 1,0М розчину гідроксиду літію у воді способом за прикладом 32 МС (НР, БША)  $m/e$  568 (МН+) 567 (М+), Аналіз ( $C_{33}H_{30}N_2O_5S$ ) Розр С-69,95, Н-5,34, N-4,94, Знайд С-69,31, Н-5,34, N-4,91

Приклад 35 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-

[2-(5-метил-1-феніл-1Н-піразол-3-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

74мг потрібної сполуки отримали з 100мг (0,18ммоль) інтермедиату 49 та 0,27мл (0,27ммоль, 1,5екв) 1,0М розчину гідроксиду літію у воді способом за прикладом 32 МС (НР, БША)  $m/e$  547 (МН+) 546 (М+), Аналіз ( $C_{34}H_{31}N_3O_4$ ) Розр С-74,84, Н-5,73, N-7,70, Знайд С-74,89, Н-5,79, N-7,62

Приклад 36 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-піперидин-1-ілоксазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

47мг потрібної сполуки отримали з 270мг (0,48ммоль) інтермедиату 52 та 0,70мл (0,70ммоль, 1,5екв) 1,0М розчину гідроксиду літію у воді способом за прикладом 32 МС (НР, БША)  $m/e$  555 (МН+) 554 (М+), ОФ ВЕРХ (Dynamax C-8 25см x 4,1мм, 30-80%  $CH_3CN$  у воді з 0,1% ТФОК, 30хв, 1мл/хв)  $\chi_u=18,54\chi_v$

Приклад 37 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-морфолін-4-ілітазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

456мг потрібного аморфного жовтого продукту отримали з 810мг (1,38ммоль) інтермедиату 56 та 2,00мл (2,00ммоль, 1,5екв) 1,0М розчину гідроксиду літію у воді способом за прикладом 32 з наступною очисткою жовтого масла флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи хлороформом/MeOH (1:2) та розтиранням з ЕА/етером 1:1 ТП 148-151°C, МС (НР, БША)  $m/e$  573 (МН+) 572 (М+), Аналіз ( $C_{32}H_{33}N_3O_5S \cdot HCl$ ) Розр С-63,20, Н-5,64, N-6,91, Знайд С-63,68, Н-5,70, N-6,73

Приклад 38 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-(4-піридил)тіазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

102мг потрібного аморфного жовтого продукту отримали з 165мг (0,29ммоль) інтермедиату 59 та 0,43мл (0,43ммоль, 1,5екв) 1,0М розчину гідроксиду літію у воді способом за прикладом 32 з наступною очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи хлороформом/MeOH (9:1) та розтиранням з ЕА/етером 1:1 ТП 155-158°C, МС (НР, БША)  $m/e$  564 (М+), Аналіз ( $C_{33}H_{29}N_3O_4S \cdot 2HCl$ ) Розр С-62,16, Н-5,06, N-6,59, Знайд С-62,41, Н-4,82, N-6,83

Приклад 39 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(2-диметипапіно-5-метилтіазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

До розчину 150мг (0,27ммоль) інтермедиату 62 у 7мл 6,0,1,1 ТГФ//MeOH/води при КТ додали 0,42мл (0,42ммоль, 1,5екв) 1,0М розчину гідроксиду літію у воді, перемішували 5год при КТ, після цього концентрували під вакуумом. Залишок розчинили у ТГФ та підкислили 0,022мл (0,42ммоль, 1,5екв) концентрованої сульфатної кислоти. Очисткою жовтого масла флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи ЕА/MeOH (1:1 з 1% гідроксиду амонію) отримали 39 мг потрібного аморфного жовтого продукту МС (НР, БША)  $m/e$  531 (МН+) 530 (М+), Аналіз ( $C_{30}H_{31}N_3O_4S \cdot H_2O$ ) Розр С-65,79, Н-6,07, N-7,87, Знайд С-65,74, Н-5,87, N-7,54

Приклад 40 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-(5-метилізоксазол-3-іл)тіазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

220мг потрібного аморфного жовтого продукту

отримали з 450мг (0,77ммоль) інтермедиату 66 та 1,20мл (1,20ммоль, 1,5екв) 1,0М розчину гідроксиду літію у воді способом за прикладом 32 з наступною очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елююючи хлороформом/MeOH (9 1) та розтиранням з етером MC (HP, БША) m/e 568 (MH<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S·H<sub>2</sub>O) Розр C-65,62, H-5,34, N-7,17, Знайд C-65,46, H-5,12, N-7,13

Приклад 41 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-(4-метил[1,2,3]тіадиазол-5-іл)тіазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

120мг потрібного аморфного жовтого продукту отримали з 230мг (0,38ммоль) інтермедиату 69 та 0,575мл (0,58ммоль, 1,5екв) 1,0М розчину гідроксиду літію у воді способом за прикладом 32 з наступною очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елююючи хлороформом/MeOH (9 1) MC (HP, БША) t/e 585 (MH<sup>+</sup>), ОФ ВЕРХ (Dynamax C-8 25см x 4,1мм, 50-100% CH<sub>3</sub>CN у воді з 0,1% ТФОК, 30хв, 1мл/хв) Чу=16,52хв

Приклад 42 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-(4-метилпіперазин-1-іл)тіазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

Суспензію 1,93г (7,40ммоль, 1,10екв) трифенілфосфіну, 2,51г (6,70ммоль) інтермедиату 23 та 2,20г (6,70ммоль) інтермедиату 71 у 40мл сухого толуолу нагрівали до 95°C 15хв до розчинення інтермедиату 23, при цьому розчин став жовтим та прозорим. До нього протягом 10хв краплями додали 1,23г (7,04ммоль, 1,05екв) діетилазодикарбоксилату, охолоджували до КТ і перемішували 16год. Толуол видаляли у вакуумі і залишок очищали флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елююючи EA/MeOH (10 1) з 1% гідроксидом амонію, отримавши 3,06г потрібного продукту як жовте масло, приблизно 130мг якого розчинили у етері і довели рН до 1 1,0М розчином HCl у етері. Жовтий осад відфільтрували та висушили у вакуумі, отримавши 100мг гідрохлориду MC (HP, БША) m/e 599(MH<sup>+</sup>), ОФ ВЕРХ (Dynamax C-8 25см x 4,1мм, 30-80% CH<sub>3</sub>CN у воді з 0,1% ТФОК, 30хв, 1мл/хв) Чу=17,79хв

Приклад 43 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(2-(3-диметиламінопропіламіно)-5-метилтіазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

522мг потрібного аморфного жовтого продукту отримали з 695мг (1,15ммоль) інтермедиату 74 та 1,75мл (1,75ммоль, 1,5екв) 1,0М розчину гідроксиду літію у воді способом за прикладом 32 з наступною очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елююючи MeOH, та розтиранням з EA MC (HP, БША) m/e 587 (MH<sup>+</sup>), Аналіз C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S·H<sub>2</sub>O Розр C-61,81, H-6,44, N-8,73, Знайд C-61,93, H-6,20, N-8,77

Приклад 44 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(2-(2-метоксиетиламіно)-5-метилтіазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

473мг потрібного аморфного жовтого продукту отримали з 907мг (1,58ммоль) інтермедиату 76 та 12,40мл (2,40ммоль, 1,5екв) 1,0М розчину гідроксиду літію у воді способом за прикладом 32 з наступною очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елююючи MeOH, та розтиранням з EA MC (HP, БША) m/e 560 (M<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S·HCl·H<sub>2</sub>O) Розр C-60,63, H-5,91, N-6,84, Знайд C-60,61, H-5,55, N-6,83

Приклад 45 - Метил 2-(1-карбокси-2-{4-[2-(5-метил-2-фенілтіазол-4-іл)етокси]феніл}етиламіно)бензоат]

290мг потрібного білого твердого продукту отримали з 400мг (0,75ммоль) інтермедиату 150 та 1,50мл (1,50 ммоль, 2,0екв) 1,0М розчину гідроксиду літію у воді способом за прикладом 32 з наступною очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елююючи хлороформом/MeOH (9 1) MC (HP, БША) m/e 517 (M<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S·H<sub>2</sub>O) Розр C-65,15, H-5,65, N-5,24, Знайд C-65,60, H-5,35, N-5,23

Приклад 46 - Метил[2-(1-карбокси-2-{4-[2-(4-хлорфенілсульфа-ніл)етокси]феніл}етиламіно)бензоат]

40мг потрібного світложовтуватого-коричневого твердого продукту отримали з 118мг (0,24ммоль) інтермедиату 151 та 0,47мл (0,47ммоль, 2,0екв) 1,0М розчину гідроксиду літію у воді способом за прикладом 32 з наступною очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елююючи хлороформом/MeOH (9 1) MC (HP, БША) m/e 486 (M<sup>+</sup>), ОФ ВЕРХ (Dynamax C-8 25см x 4,1мм, 50-100% CH<sub>3</sub>CN у воді з 0,1% ТФОК, 30хв, 1мл/хв) Чу=16,81хв

Приклад 47 - Метил[2-{1-карбокси-2-{4-(1-фенілпіролідін-2-ілметокси)феніл}етиламіно)бензоат]

Суспензію 95мг (0,38ммоль, 1,10екв) трифенілфосфіну, 100мг (0,30ммоль) інтермедиату 127 та 80мг (0,36ммоль) (S)-(-)-1-(4-нітрофеніл)-2-піролідін MeOH у 5мл сухого толуолу нагрівали до 80°C 15хв до розчинення інтермедиату 127, при цьому розчин став жовтим та прозорим. До нього протягом 5хв краплями додали 68мг (0,33ммоль, 1,2екв) дізопропілазодикарбоксилату, охолоджували до КТ і перемішували 16год. Толуол видаляли у вакуумі і залишок інтенсивно збовтували протягом 1год з 10мл 1:1 етеру/1N LiOH для селективного видалення залишків інтермедиату 127. Шари розділяли і органічний промивали водою, сушили сульфатом магнію та видаляли розчинник у вакуумі. Продукт очищали флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елююючи EA/гексаном (1 3), отримавши 94мг потрібного жовтого продукту, який розчинили у 5мл ТГФ/MeOH/води (4 0,1 1) при КТ та додали 0,35мл (0,35ммоль, 2,0екв) 1,0М розчину гідроксиду літію у воді і перемішували 4год при КТ, а потім виливали у 20мл EA та двічі по 10мл екстрагували 1N HCl. Органічний шар відділяли, сушили сульфатом магнію та видаляли розчинник у вакуумі. Продукт очищали флеш-хроматографуванням на колонці з силікагелем, елююючи хлороформом/MeOH (9 1), отримавши 30мг потрібного жовтого продукту MC (HP, БША) m/e 520 (MH<sup>+</sup>), Аналіз C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>·H<sub>2</sub>O Розр C-62,56, H-5,81, N-7,82, Знайд C-62,18, H-5,50, N-7,86

Приклад 48 - 3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл}-2-(2-циклопентанкарбонілфеніламіно)-пропіонова кислота

86мг потрібного продукту отримали з 550мг (1,07ммоль) інтермедиату 77 та 67,5мг (1,81ммоль, 1,5екв) гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елююючи ДХМ/MeOH (98 2) MC (HP,

EP) m/e 526,2 (MH<sup>+</sup>), ОФ ВЕРХ (Vydac C-18 25см x 4,6мм, 30-80% CH<sub>3</sub>CN у воді з 0,1% ТФОК, 25хв, 1мл/хв) Чу=21,29хв (t<sub>0</sub>=3хв)

Приклад 49 - 3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл]-2-(2-циклогептанкарбонілфеніламіно)-пропіонова кислота

39мг потрібного продукту отримали з 130мг (0,23ммоль) інтермедиату 78 та 14,5мг (0,35ммоль, 1,5екв) гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елююючи ДХМ/MeOH (98 2→90 10) МС (НР, EP) m/e 554,1 (MH<sup>+</sup>), ОФ ВЕРХ (Vydac C-18 25см x 4,6мм, 30-80% CH<sub>3</sub>CN у воді з 0,1% ТФОК, 25хв, 1мл/хв) Чу=24,86хв (t<sub>0</sub>=3хв,)

Приклад 50 - 3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл]-2-(2-циклогексанкарбонілфеніламіно)-пропіонова кислота

139мг потрібного продукту отримали з 390мг (0,68ммоль) інтермедиату 79 та 34,4мг (0,82ммоль, 1,2екв) гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елююючи ДХМ/MeOH (98 2→95 5), МС (НР, EP) m/e 558,0 (MH<sup>+</sup>), ОФ ВЕРХ (Vydac C-18 25см x 4,6мм, 30-80% CH<sub>3</sub>CN у воді з 0,1% ТФОК, 25хв, 1мл/хв) Чу=22,62 хв (t<sub>0</sub>=3хв)

Приклад 51 - 3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл]-2-(4-циклогексанкарбоніл-2-метил-2Н-піразол-3-іламіно)-пропіонова кислота

68мг потрібного продукту отримали з 175мг (0,31ммоль) інтермедиату 80 та 16мг (0,37ммоль, 1,2екв) гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елююючи ДХМ/MeOH (98 2→90 10) МС (НР, EP) m/e 544,1 (MH<sup>+</sup>), ОФ ВЕРХ (Vydac C-18 25см x 4,6мм, 30-80% CH<sub>3</sub>CN у воді з 0,1% ТФОК, 25хв, 1мл/хв) Чу=14,66хв (t<sub>0</sub>=3хв)

Приклад 52 - 3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл]-2-(3-бензоілтіофен-2-іламіно)-пропіонова кислота

77мг потрібного продукту отримали з 145мг (0,26ммоль) інтермедиату 81 та 14мг (0,34ммоль, 1,3екв) гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елююючи ДХМ/MeOH (98 2→90 10) МС (НР, EP) m/e 539,9 (MH<sup>+</sup>), ОФ ВЕРХ (Vydac C-18 25см x 4,6мм, 30-80% CH<sub>3</sub>CN у воді з 0,1% ТФОК, 25хв, 1мл/хв) Чу=18,16хв (t<sub>0</sub>=3хв)

Приклад 53 - 2-(2-циклогексанкарбонілфеніламіно)-3-[4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

750мг потрібного продукту отримали з 1,08г (1,90ммоль) енантіомеру 1 інтермедиату 83 та 120мг (2,86ммоль, 1,5екв) гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елююючи ДХМ/MeOH (95 5) МС (НР, EP) m/e 551,2 (MH<sup>+</sup>), ОФ ВЕРХ (Vydac C-18 25см x 4,6мм, 30-80% CH<sub>3</sub>CN у воді з 0,1% ТФОК, 25хв, 1мл/хв) Чу=18,22хв (t<sub>0</sub>=3хв) Diacel Chiral OD-H 83 (4,6 x 250мм, 5м, 0,7мл/хв, початковий об'єм 3мл, УФ 230нм, 60/40 /РЛ/гексан, 30хв), Чу=7,44хв, 99,99% ee

Приклад 54 - 2-(2-циклогексанкарбонілфеніламіно)-3-[4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

78мг потрібного продукту отримали з 220мг (0,39ммоль) енантіомеру 2 інтермедиату 83 та 24мг (0,58ммоль, 1,5екв) гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елююючи ДХМ/MeOH (95 5) МС, ОФ ВЕРХ ідентичні з прикладом 53 Diacel Chiral OD-H (4,6 x 250мм, 5м, 0,7мл/хв, початковий об'єм 3мл, УФ 230нм, 60/40/РД/гексан, 30хв), Чу=11,67хв, 99,3% ee

Приклад 55 - 3-[4-(1-бензоксазол-2-ілпіридин-3-ілокси)феніл]-2-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонова кислота

115мг потрібного продукту отримали з 200мг (0,36ммоль) метил(3-[4-(1-бензоксазол-2-ілпіридин-3-ілокси)феніл]-2-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонату) та 18мг (0,43ммоль, 1,2екв) гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елююючи ДХМ/MeOH (90 10) МС (НР, EP) m/e 546,0 (MH<sup>+</sup>), ОФ ВЕРХ (Vydac C-18 25см x 4,6мм, 30-80% CH<sub>3</sub>CN у воді з 0,1% ТФОК, 25хв, 1мл/хв) Чу=17,92хв (t<sub>0</sub>=3хв) Diacel Chiral OD-H (4,6 x 250мм, 5м, 0,7мл/хв, початковий об'єм 3мл, УФ 230нм, 60/40/0,1 /РЛ/гексан/ТЕА, 30хв), Чу=6,8 та 10,0хв

Приклад 56 - 3-[4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-2(S)-[2-(піридин-4-карбоніл)феніламіно]-пропіонова кислота

815мг потрібного продукту отримали з 1,71мг (3,05ммоль) інтермедиату 87 та 192мг (4,57ммоль, 1,5екв) гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступним розтиранням у ДХМ МС (НР, EP) m/e 546 (MH<sup>+</sup>), ОФ ВЕРХ (Vydac C-18 25см x 4,6мм, 30-80% CH<sub>3</sub>CN у воді з 0,1% ТФОК, 25хв, 1мл/хв) Чу=16,35хв (t<sub>0</sub>=3хв) Diacel Chiral OD-H (4,6 x 250мм, 5м, 0,7мл/хв, початковий об'єм 3мл, УФ 230нм, 60/40/0,1/РД/гексан/ТЕА, 30хв), Чу=9,21, 96% ee

Приклад 57 - 3-[4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-2(S)-[2-(піридин-N-оксид-4-карбоніл)феніламіно]-пропіонова кислота

52мг потрібного продукту отримали з 70мг (0,12ммоль) інтермедиату 88 та 10мг (0,24ммоль, 2екв) гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елююючи ДХМ/MeOH (90 10) 1Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,69 (д, 1Н, J=7,2) 8,26 (д, 2Н, J=7,1) 7,85 (м, 3Н) 7,46 (м, 4Н) 7,38 (м, 2Н) 7,05 (д, 2Н, J=8,4) 6,74 (м, 2Н) 6,49 (м, 1Н) 4,10 (м, 2Н) 3,15 (м, 2Н) 2,96 (м, 1Н) 2,85 (м, 2Н) 2,49 (с, 3Н), МС (НР, EP) m/e 562 (MH<sup>+</sup>), ОФ ВЕРХ (Vydac C-18 25см x 4,6мм, 30-80% CH<sub>3</sub>CN у воді з 0,1% ТФОК, 25хв, 1мл/хв) Чу=15,92хв (t<sub>0</sub>=3хв)

Приклад 58 - 3-[4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-2(S)-[2-(піридин-3-карбоніл)феніламіно]-пропіонова кислота

506мг потрібного продукту отримали з 540мг (0,96ммоль) інтермедиату 89 та 122мг (2,86ммоль, 3екв) гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елююючи ДХМ/MeOH (90 10) МС (НР, EP) m/e 546 (MH<sup>+</sup>), ОФ ВЕРХ (Vydac C-18 25см x

4,6мм, 30-80% CH<sub>3</sub>CN у воді з 0,1% ТФОК, 25хв, 1мл/хв)  $\chi_y=16,35$ хв ( $t_0=3$ хв) Diacel Chiral OD-H (4,6 x 250мм, 5м, 0,7мл/хв, початковий об'єм 3мл, УФ 230нм, 60/40/0,1РП/гексан/ТЕА, 30хв),  $\chi_y=8,98$ , 78% ee

Приклад 59 - 3-{4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл}-2(S)-[2-(піридин-М-оксид-3-карбоніл)феніламіно]-пропіонова кислота

До 100мг (0,18ммоль) інтермедиату 89 у 5мл ДХМ при КТ додали 57мг (0,33ммоль, 1,5екв) mCPBA, через 24год - ще 1,5екв mCPBA, перемішували 2год, і концентрували досуха та очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи ДХМ/MeOH (95/5), отримавши 50мг інтермедиату N-оксиду MC (HP, EP) m/e 578,3 (MH<sup>+</sup>) Гідролізом способом за прикладом 32 з наступною очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи ДХМ/MeOH (90/10), отримали 20мг потрібного продукту MC (HP, EP) m/e 582 (MH<sup>+</sup>), OF ВЕРХ (Vydac C-18 25см x 4,6мм, 30-80% CH<sub>3</sub>CN у воді з 0,1% ТФОК, 25хв, 1мл/хв)  $\chi_y=15,70$ хв ( $t_0=3$ хв)

Приклад 60 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілпіразол-1-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

77мг потрібного продукту отримали з 110мг (0,20ммоль) інтермедиату 91 та 0,295мл (0,295ммоль) 1М розчину гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи хлороформом/MeOH (90/10), та розтиранням з етером/гексаном MC (HP, EP) m/e 546 (MH<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>34</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·1,2H<sub>2</sub>O) Розр C-71,99, H-5,94, N-7,41, Знайд C-71,96, H-5,85, N-7,33, OF ВЕРХ (Vydac C-18 25см x 4,6мм, 50-100% CH<sub>3</sub>CN у воді з 0,1% ТФОК, 25хв, 1мл/хв)  $\chi_y=14,5$ хв ( $t_0=3$ хв)

Приклад 61 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-(1-піридин-2-ілпіролідін-28-ілметокси)феніл}-пропіонова кислота

1,17г потрібного продукту отримали з 1,2г (2,24ммоль) інтермедиату 93 та 3,4мл (3,4ммоль) 1М розчину гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою розтиранням з етером/хлороформом MC (HP, EP) m/e 552 (M<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·HCl·0,6H<sub>2</sub>O) Розр C-67,56, H-5,88, N-7,39, Cl-6,23, Знайд C-67,57, H-5,87, N-7,31, Cl-6,46

Приклад 62 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

70мг потрібного продукту отримали з 83мг (0,15ммоль) інтермедиату 95 та 0,223мл (0,223ммоль) 1М розчину гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою розтиранням з EA MC (HP, EP) m/e 546 (MH<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>34</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·HCl·0,5H<sub>2</sub>O) Розр C-69,09, H-5,63, N-7,11, Cl-6,00, Знайд C-69,08, H-5,63, N-7,04, Cl-6,04

Приклад 63 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(2-фуран-2-іл-5-метилпіразол-1-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

Розчин 239мг (0,911ммоль) трифенілфосфіну у 1,8мл безводного ТГФ при 0°C обробляли краплями 0,143мл (0,911ммоль) DEAK, перемішували 10хв, і додавали до розчину 342мг (0,911ммоль) інтермедиату 23 та 175мг (0,911ммоль) інтермедиату 97 у 1,8мл безводного ТГФ при 25°C, перемішували

15год при 25°C і концентрували у вакуумі (@<25°C), і залишок флеш-хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/EA (1/1), отримавши сирий проміжний естер, який гідролізували способом за прикладом 32 з наступною очисткою флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи хлороформом/MeOH (9/1) та розтиранням з етером, одержавши 180мг (37%) потрібної сполуки як жовтий твердий продукт MC (HP, EP) m/e 558 (MNa<sup>+</sup>), 536 (MH<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>·1,2H<sub>2</sub>O) Розр C-68,98, H-5,68, N-7,54, Знайд C-68,65, H-5,29, N-7,76, ТШХ (хлороформ/MeOH (9/1)) Rf=0,24

Приклад 64 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-3-феніл[1,2,4]тріазол-1-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

141мг потрібного продукту отримали з 180мг (0,32ммоль) інтермедиату 99 та 0,482мл (0,482ммоль) 1М розчину гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою розтиранням з етером MC (HP, EP) m/e 569 (MNa<sup>+</sup>), 547 (MH<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·0,1H<sub>2</sub>O) Розр C-70,20, H-5,71, N-9,92, Знайд C-70,35, H-5,70, N-9,98, ТШХ (хлороформ/MeOH (9/1)) Rf=0,25

Приклад 65 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(3-метоксиметил-5-метил-2-феніл-3H-імідазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

324мг потрібного продукту отримали з 340мг (0,56ммоль) інтермедиату 102 та 0,845мл (0,845ммоль) 1М розчину гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою розтиранням з етером MC (HP, EP) m/e 612 (MNa<sup>+</sup>), 590 (MH<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>36</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>·0,3H<sub>2</sub>O) Розр C-68,47, H-5,84, N-6,65, Знайд C-68,46, H-6,14, N-6,41, ТШХ (хлороформ/MeOH (9/1)) Rf=0,20

Приклад 66 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-феніл-3H-імідазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота 162мг потрібного продукту отримали з 200мг (0,36 ммоль) інтермедиату 104 та 0,536мл (0,536ммоль) 1М розчину гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою розтиранням з EA/етером MC (HP, EP) m/e 546 (MH<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>34</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·1,0H<sub>2</sub>O) Розр C-68,05, H-5,71, N-7,00, Cl-5,91, Знайд C-68,03, H-5,74, N-6,94, Cl-5,98

Приклад 67 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілтіазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

283мг потрібного продукту отримали з 350мг (0,61ммоль) інтермедиату 107 та 0,91мл (0,91ммоль) 1М розчину гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою розтиранням з гексаном/етером MC (HP, EP) m/e 586 (MNa<sup>+</sup>), 563 (M<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S·0,3H<sub>2</sub>O) Розр C-71,89, H-5,43, N-4,93, S-5,64, Знайд C-71,91, H-5,44, N-4,93, S-5,62

Приклад 68 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-(3-метилпієн-2-іл)оксазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

90мг потрібного продукту отримали з 100мг (0,17ммоль) інтермедиату 112 та 10,8мг (0,258ммоль, 1,5екв) гідроксиду літію способом за прикладом 32 MC (EP-) m/e 565 (MH<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S·0,4EA) Розр C-69,04, H-5,56, N-4,65, Знайд C-69,45, H-5,95, N-4,33

Приклад 69 - 2(S)-(2-{4-[2-(5-нітро-2-

придилокси)етокси]феніл]-1-

метоксикарбонілетиламіно)бензойна кислота

Розчин 109мг (0,220ммоль) інтермедиату 152 у 2мл ТГФ та 2мл етанолу обробили 1мл 1М розчину гідроксиду літію і перемішували 45хв. Додали 10мл води та 1мл 1М НСІ і екстрагували двічі по 30мл ЕА поєднану органіку промивали 30мо розсолу, сушили сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Очисткою флеш-хроматографією з ЕА+0,1% НАц як елюентом одержали 25мг (24%) потрібної сполуки 1Н ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц)  $\delta$  9,07 (д, 1Н, J=2,7) 8,36 (дд, 1Н, J=2,8, 6,3) 7,91 (од, 1Н, J=1,6, 6,3) 7,35 (т, 1Н, J=7,4) 7,20 (д, 2Н, J=8,7) 6,88 (дд, 3Н, J=2,7, 7,7) 6,68 (т, 1Н, J=7,4) 6,58 (д, 1Н, J=8,3) 4,77 (т, 2Н J=4,6) 4,32 (м, 3Н) 3,86 (с, 3Н) 3,20 (дод, 2Н, J=5,1, 7,7, 7,7), МС (НР) m/e 480 (МН<sup>+</sup>)

Приклад 70 - 2(S)-(2-{4-[2-(5-нпро-2-придилокси)етокси]феніл]-1-метоксикарбонілетиламіно)бензойна кислота

90мг потрібного продукту отримали з 155мг (0,310ммоль) інтермедиату 153 способом за прикладом 69 ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц)  $\delta$  8,38 (д, 1Н, J=2,4) 8,19 (д, 1Н, J=6,9) 7,91 (д, 1Н, J=8,1) 7,46 (дд, 1Н, J=2,5, 7) 7,34 (т, 1Н, J=7,1) 7,19 (д, 2Н, J=8,5) 7,13 (д, 1Н, J=8,6) 6,87 (дд, 2Н, J=7,5) 6,67 (т, 1Н, J=7,5) 6,57 (д, 1Н, J=8,4) 4,30 (м, 1Н) 4,18 (т, 2Н J=6,8) 3,85 (с, 3Н) 3,52 (т, 2Н J=6,8) 3,18 (ддд, 2Н, J=5,1, 7,5, 7,5), МС (НР) m/e 485(МН<sup>+</sup>) 486(М)

Приклад 71 - 2(S)-(2-{4-[2-(N-етил-2-метилтолуїдин)етокси]феніл]-1-метоксикарбонілетиламіно)бензойна кислота

16мг потрібного продукту отримали з 90мг (0,184ммоль) інтермедиату 154 способом за прикладом 69 ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц)  $\delta$  8,19 (с, 1Н) 7,91 (д, 1Н, J=6,7) 7,33 (т, 1Н, J=8,4) 7,18 (д, 2Н, J=7,9) 7,11 (м, 1Н) 6,82 (м, 1Н) 6,67 (т, 2Н, J=8,5) 6,56 (д, 2Н, J=8,4) 6,53 (м, 1Н) 4,30 (к, 1Н, J=6,9) 4,07 (м, 2Н) 3,85 (с, 3Н) 3,69 (м, 2Н) 3,43 (м, 2Н) 3,21 (дод, 2Н, J=5,3, 7,7, 7,7) 1,2 (м, 3Н), МС (НР) m/e 475 (МН<sup>+</sup>) 476 (М)

Приклад 72 - 3-{4-[3-(бензоксазол-2-іптазолідин-4(R)-ілметокси]феніл]-2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-пропіонова кислота

Розчин 100мг (0,168ммоль) інтермедиату 116 у 5мл 2/2/1 за об'ємом ацетонтрилу/МеОН/води обробляли 17,5мг (0,337ммоль) моногідрату гідроксиду літію протягом 2год при КТ, гасили реакцію надлишком лимонної кислоти, летючі речовини випарювали і розподіляли залишок між ЕА та водою. Органіку сушили і твердий залишок після роторного випарювання очищали препаративною С-18 ВЕРХ, отримавши 50мг потрібної сполуки МС (ЕР+) m/e 580 (М+1), Аналіз ( $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 2\text{ТФОК}$ ) Розр С-55,02, Н-3,87, N-5,20, S-3,97, Знайд С-54,38, Н-3,90, N-5,19, S-3,91, ТШХ (хлороформ/МеОН (9 1)) Rf=0,41

Приклад 73 - 3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл]-2-[2-(4-трифлуорметилбензоіл)феніламіно]-пропіонова кислота

Розчин 250мг (0,44ммоль) інтермедиату 113, 183мг (1,3ммоль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  9,2мг (0,013ммоль)  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  та 91,4мг (0,48ммоль) 4-трифлуорметилбензолборонової кислоти у 4,4мл діоксану перемішували під СО (1атм, балон)

20год при 100°C, утворену коричневу гетерогенну суміш розподіляли між 50мл води та 50мл ЕА. Розчин в ЕА промивали 25мл 2,0М NaOH та 25мл розсолу, сушили над сульфатом магнію і концентрували до коричневого масла, яке хроматографували на силікагелі з ЕА/гексаном (1 2) як елюентом з отриманням 206,9 мг (76%) метил(3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл]-2-[2-(4-трифлуорметилбензоіл)феніламіно]-пропіонату) як жовтого масла МС (НР, ЕР+) m/e 618 (МН<sup>+</sup>), ТШХ (ЕА/гексан (1 1)) Rf=0,51 Розчин 206,9мг (0,335ммоль) метилового естеру у 5мл ТГФ/етанолу/1,0М LiOH (3 1 1) гідролізували способом за прикладом 32 з отриманням 175мг (86%) жовтої сполуки ТП 177-178°C, МС (НР, ЕР+) m/e 604 (МН<sup>+</sup>), Аналіз ( $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_3 \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$ ) Розр С-63,76, Н-4,86, N-6,76, Знайд С-63,44, Н-4,71, N-6,52

Приклад 74 - 3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл]-2-[2-(2-тіофенкарбоніл)феніламіно]-пропіонова кислота

Способом за прикладом 73 потрібну сполуку отримали з інтермедиату 113 та 2-тіофенборонової кислоти з кінцевим виходом 27% як жовтий твердий продукт ТП 76-80°C, МС (НР, ЕР+) m/e 542 (МН<sup>+</sup>), МС (ВР, БША+) m/e Розр для  $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$  542,1750, Знайд 542,1750

Приклад 75 - 3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл]-2-[2-(3-тіофенкарбоніл)феніламіно]-пропіонова кислота

Способом за прикладом 73 потрібну сполуку отримали з інтермедиату 113 та 3-тіофенборонової кислоти з кінцевим виходом 28% як жовтий твердий продукт ТП 85-95°C, МС (НР, ЕР+) m/e 542 (МН<sup>+</sup>), Аналіз ( $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ ) Розр С-63,37, Н-5,32, N-7,39, Знайд С-63,48, Н-4,97, N-7,08

Приклад 76 - 3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл]-2-[2-(3-трифлуорметилбензоіл)феніламіно]-пропіонова кислота

Способом за прикладом 73 потрібну сполуку отримали з інтермедиату 113 та 3-трифлуорметилбензолборонової кислоти з кінцевим виходом 28% як жовтий твердий продукт ТП 159-160°C, МС (НР, ЕР+) m/e 604 (МН<sup>+</sup>), Аналіз ( $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ ) Розр С-64,70, Н-4,77, N-6,86, Знайд С-64,77, Н-4,75, N-6,83

Приклад 77 - 3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл]-2-[2-(2-трифлуорметилбензоіл)феніламіно]-пропіонова кислота

Способом за прикладом 73 потрібну сполуку отримали з інтермедиату 113 та 2-трифлуорметилбензолборонової кислоти з кінцевим виходом 70% як жовтий твердий продукт ТП 102-106°C, МС (НР, ЕР+) m/e 604 (МН<sup>+</sup>), Аналіз ( $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_3 \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$ ) Розр С-63,76, Н-4,86, N-6,76, Знайд С-63,82, Н-4,72, N-6,58

Приклад 78 - 3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл]-2-[2-(3-метоксибензоіл)феніламіно]-пропіонова кислота

Способом за прикладом 73 потрібну сполуку отримали з інтермедиату 113 та 3-метоксибензолборонової кислоти з кінцевим виходом 61% як жовтий твердий продукт ТП 76-80°C, МС (НР, ЕР+) m/e 566 (МН<sup>+</sup>), Аналіз ( $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ ) Розр С-66,88, Н-5,78, N-7,09,

Знайд С-66,53, Н-5,45, N-6,78

Приклад 79 - 3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл}-2-[2-(2-метоксибензоіл)феніламіно]-пропіонова кислота

Способом за прикладом 73 потрібну сполуку отримали з інтермедиату 113 та 2-метоксибензолборонової кислоти з кінцевим виходом 49% як жовтий твердий продукт ТП 98-102°C, МС (НР, ЕР+)  $m/e$  566 ( $MH^+$ ), Аналіз ( $C_{33}H_{31}N_3O_6 \cdot 2,0H_2O$ ) Розр С-65,88, Н-5,86, N-6,98, Знайд С-65,98, Н-5,50, N-6,64

Приклад 80 - 3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл}-2-[2-(3-метилбензоіл)феніламіно]-пропіонова кислота

Способом за прикладом 73 потрібну сполуку отримали з інтермедиату 113 та 3-метилбензолборонової кислоти з кінцевим виходом 52% як жовтий твердий продукт ТП 80-85°C, МС (НР, ЕР+)  $m/e$  550 ( $MH^+$ ), Аналіз ( $C_{33}H_{31}N_3O_5 \cdot 1,5H_2O$ ) Розр С-68,74, Н-5,94, N-7,29, Знайд С-68,49, Н-5,66, N-7,00

Приклад 81 - Гідрохлорид 2-[2-(4-диметиламінометилбензоіл)феніламіно]-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонової кислоти

До розчину 96мг (1,63ммоль) інтермедиату 123, 0,85мл (0,17ммоль) діетиламіну та 3,7мл (0,065ммоль) НАц у 4мл MeOH/ТГФ (3/1) додали 20мг (0,33ммоль) ціаноборогдиду натрію, перемішували 6год під азотом та розбавляли 50мл ЕА і промивали 20мл 1,0М NaHCO<sub>3</sub> та 20мл розсолу. Цей розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували до жовтого напівтвердого продукту, який флеш-хроматографували на силкагелі з ЕА для елюювання менш полярних продуктів, а потім з ЕА/MeOH (98/2) для елюювання диметиламінометилового естеру МС (НР, ЕР)  $m/e$  618 ( $MH^+$ ), ТШХ (ЕА) Rf=0,13. Цей продукт гідролізували способом за прикладом 32 з отриманням 28,0мг (27% для обох стадій) жовтої сполуки ТП 103-105°C, МС (НР, ЕР)  $m/e$  604 ( $MH^+$ ), МС (ВР, БША+)  $m/e$  (604,2816) Розр для C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 604,2811, Знайд 604,2816

Приклад 82 - Гідрохлорид 2-[2-(4-амінометилбензоіл)феніламіно]-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонової кислоти

До розчину 167мг (0,284ммоль) інтермедиату 123 у 20мл ТГФ додали 11мг (284ммоль) борогдиду натрію, перемішували 30хв під азотом та гасили 1мл ацетону. Після перемішування протягом ще 30хв суміш розбавляли 50мл ЕА і промивали 20мл 2,0М NaOH, 20мл 1,0М NaHCO<sub>3</sub> та 20мл розсолу. Цей розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували до темнокоричневого масла, яке флеш-хроматографували на силкагелі з ЕА/гексаном (2/3) з отриманням 129мг (77%) жовтого масла бензилового спирту МС (НР, ЕР+)  $m/e$  591 ( $MH^+$ ), ТШХ (ЕА/гексан (1/1)) Rf=0,33. До розчину 97мг (0,165ммоль) цього спирту та 27,5мл (0,20ммоль) тріетиламіну у 3мл ДХМ додали 14,0мл (0,18ммоль) метансульфонілхлориду, перемішували 3год під азотом та розбавляли 50мл ЕА і промивали 20мл 2,0М HCl, 20мл води, 20мл 1,0М NaHCO<sub>3</sub> та 20мл розсолу. Цей розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували до

105мг жовтого масла відповідного мезилату МС (НР, ЕР+)  $m/e$  669 ( $MH^+$ ), ТШХ (ЕА/толуол (1/3)) Rf=0,74. До розчину 105мг (0,156ммоль) цього мезилату у 2,5мл ДМФ додали 31мг (0,18ммоль) NaN<sub>3</sub>, перемішували 16год під азотом, додали 1мл 1,0М NaHCO<sub>3</sub> та видалили розчинник роторним випарюванням і залишок розподілили між 20мл води та 50мл ЕА. Розчин в ЕА промивали 20мл води та 20мл розсолу. Цей розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували до 96,3мг жовтого масла бензилазиду МС (НР, ЕР+)  $m/e$  616 ( $MH^+$ ), ТШХ (ЕА/гексан (1/2)) Rf=0,45. До розчину 96мг (0,156ммоль) цього азиду у 5мл ТГФ та 0,2мл води додали 45мг (0,172ммоль) трифенілфосфіну, перемішували 24год під азотом, розбавляли 50мл ЕА і промивали 25мл 2,0М NaOH та 25мл розсолу, сушили над сульфатом магнію і концентрували до жовтого масла, яке флеш-хроматографували на силкагелі з хлороформом/MeOH (95/5) з отриманням 73мг (75%) жовтого масла бензиламінометилового естеру МС (НР, ЕР+)  $m/e$  590 ( $MH^+$ ), ТШХ (хлороформом/MeOH (9/1)) Rf=0,23. Розчин цього бензиламінометилового естеру у 5мл ТГФ/ЕтОН/1,0М LiOH (3/1/1), перемішували 18год під азотом, видалили розчинник роторним випарюванням і залишок розчинили у 15мл води та промили 25мл етеру. Водний шар підкислювали до pH 2, 2,0М HCl з отриманням флокулярної суспензії, яку концентрували до 5мл та центрифугували 5 хвилин при 7100хв<sup>-1</sup>. Водний шар декантували і жовту пелету ресуспендували у воді і тричі центрифугували по 5 хвилин при 7100хв<sup>-1</sup>. Отриманий жовтий твердий продукт суспендували у 2мл води і ліофізували. Отриманий жовтий твердий продукт тричі суспендували в ЕА та центрифугували. Отриману пелету сушили під вакуумом, отримавши 56,8мг (82%) жовтого порошку потрібної сполуки ТП 134-136°C, МС (НР, ЕР+)  $m/e$  576 ( $MH^+$ ), МС (ВР, БША+)  $m/e$  (576,2495) Розр для C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 576,2498, Знайд 576,2495, ТШХ (хлороформом/MeOH (4/1+1 крапля НАц)) Rf=0,30

Приклад 83 - 3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл}-2-[2-(2,6-диметилбензоіл)феніламіно]-пропіонова кислота

Способом за прикладом 73 потрібну сполуку отримали з інтермедиату 113 та 2,6-диметилбензолборонової кислоти з кінцевим виходом 13% як жовтий твердий продукт ТП 85-90°C, МС (НР, ЕР+)  $m/e$  564 ( $MH^+$ ), МС (ВР, БША+)  $m/e$  Розр для C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>) 564,2498, Знайд 576,2484

Приклад 84 - 3-(2-{1-карбокси-2-[4-(2-{5-метил-2-фенілоксазол-4-іл}етокси)феніл]-етиламіно}бензоіл-бензойна кислота

До розчину 75мг (128ммоль) інтермедиату 124 у 5мл ацетону додали краплями 11мл (128ммоль) 2,67М реактиву Jones', перемішували утворений темнозелений розчин 2год та гасили 1мл ізопропанолу. Після перемішування протягом ще 15хв суміш розбавляли 50мл ЕА і промивали 20мл 2,0М HCl, 20мл води та 20мл розсолу. Цей розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували до коричневого масла, яке флеш-хроматографували на силкагелі з хлороформом/MeOH (4/1+0,1% НАц) як елюентом з отриманням 25мг (33%) жовтого масла метил(3-(2-{1-карбокси-2-[4-(2-{5-

метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси)феніл]-етиламіно)бензоіл-бензоату) МС (НР, ЕР)  $m/e$  605 ( $MH^+$ ), ТШХ (хлороформ/MeOH (95/5))  $R_f=0,20$  Цей метиловий естер гідролізували способом за прикладом 32, отримавши 24мг (98%) жовтої твердої потрібної сполуки ТП 107-110°C, МС (НР, ЕР)  $m/e$  589 (M-H), Аналіз ( $C_{35}H_{30}N_2O_7 \cdot 0,5H_2O$ ) Розр С-70,11, Н-5,21, N-4,67, Знайд С-69,99, Н-5,28, N-4,51

Приклад 85 - 2-[2-(3-гідроксиметилбензоіл)феніламіно]-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

До розчину 257мг (0,43ммоль) інтермедиату 124 у 10мл ТГФ додали 16,5мг (0,43ммоль) борогидриду натрію, перемішували 45хв під азотом та гасили 1мл ацетону Після перемішування протягом ще 10хв додавали 1мл 1,0М  $NaHCO_3$  та видаляли розчинник роторним випарюванням і залишок розподілили між 20мл води та 50мл ЕА Розчин в ЕА промивали 20мл води та 10мл розсолу Цей розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували до жовтого масла, яке флеш-хроматографували на силікагелі з ЕА/гексаном (2/3) як елюентом з отриманням 211мг (82%) жовтого масла метил(2-[2-(3-гідроксиметилбензоіл)феніламіно]-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонату) МС (НР, ЕР)  $m/e$  591 ( $MH^+$ ), ТШХ (ЕА/гексан (1/1))  $R_f=0,39$  Цей метиловий естер гідролізували способом за прикладом 32, отримавши 43мг (97%) жовтої твердої потрібної сполуки ТП 87-90°C, МС (НР, ЕР)  $m/e$  589 (M-H), Аналіз ( $C_{35}H_{32}N_2O_6 \cdot 0,5H_2O$ ) Розр С-71,78, Н-5,68, N-4,78, Знайд С-71,70, Н-6,06, N-4,45

Приклад 86 - Гідрохлорид 2-[2-(3-амінометилбензоіл)феніламіно]-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонової кислоти

Способом за прикладом 82 інтермедиат 124 перетворили у потрібну сполуку ТП 138-140°C, МС (НР, ЕР)  $m/e$  576 ( $MH^+$ ), Аналіз ( $C_{35}H_{33}N_3O_5 \cdot 0,5H_2O$ ) Розр С-67,19, Н-5,72, N-6,72, Знайд С-67,25, Н-5,92, N-6,35

Приклад 87 - Гідрохлорид 2-[2-(3-диметиламінометилбензоіл)феніламіно]-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-пропіонової кислоти

Способом за прикладом 81 інтермедиат 124 перетворили у потрібну сполуку ТП 120-124°C, МС (НР, ЕР)  $m/e$  604 ( $MH^+$ ), Аналіз ( $C_{35}H_{37}NCl \cdot 3H_2O$ ) Розр С-64,01, Н-6,39, N-6,05, Знайд С-63,62, Н-6,03, N-5,78

Приклад 88 - Метил(2(S)-{1-карбокси-2-[4-(2-{5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-етиламіно}-бензоат)

Розчин 582мг (1,13ммоль) інтермедиату 125 у 15мл ТГФ/ЕтОН/1,0М LiOH (3/1/1), перемішували 2год під азотом, додавали 25мл 0,4М HCl і екстрагували 150мл ЕА Екстракт промивали 25мл розсолу, сушили над сульфатом натрію і концентрували до білого твердого продукту, який флеш-хроматографували на силікагелі з ЕА як елюентом з отриманням 450мг (80%) потрібної білої сполуки ТП 140-141°C, 1Н ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400МГц)  $\delta$  12,95 (шс, 1H) 7,94-7,88 (м, 3H) 7,77 (д, 1H, J=8,0) 7,49-

7,45 (м, 3H) 7,35 (т, 1H, J=7,9) 7,08 (д, 2H, J=8,5) 6,82 (д, 1H, J=8,6) 6,69 (д, 1H, J=8,6) 6,59 (т, 1H, J=7,5) 4,42-4,38 (м, 1H) 4,15 (т, 2H, J=6,7) 3,75 (с, 3H) 3,09 (дд, 1H, J=5,3, 13,9) 2,96 (дд, 1H, J=6,1, 14,0) 2,89 (т, 2H, J=6,6) 2,32 (с, 3H), МС (НР, ЕР)  $m/e$  501 ( $MH^+$ ), ТШХ (ЕА)  $R_f=0,51$ , Хіральна хроматографія (Chiralcel OD-H (4,6 x 250мм, ЕА/гексан (3/7+0,1% ТФОК), 0,7мл/хв), Чу=7,8хв (основний енантіомер), 7,2хв (другий енантіомер) 88% ee,  $[\alpha]_D^{25}=-9,8^\circ$ ,  $a=-0,109^\circ$ ,  $c=1,11$  (ДХМ) (не скоректована на ee), Аналіз ( $C_{29}H_{28}N_2O_6$ ) Розр С-69,51, Н-5,68, N-5,54, Знайд С-69,40, Н-5,74, N-5,42

Приклад 89 - Гідрохлорид 2-аміноетипаміду(2(S)-{1-карбокси-2-[4-(2-{5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-етиламіно}-бензойної кислоти

До розчину 48,9мг (0,98ммоль) інтермедиату 126,5мг (37ммоль) ГБНТ, 20,4мл (146ммоль) ТЕА та 16,9мл (107ммоль) т-бутил[N-(2-аміноетип)карбамату] у 5мл ДХМ додали 22,4мг (117ммоль) 1-етил-3-(3-

диметиламінопропіл)карбодіміду, перемішували розчин 16год під азотом, розбавляли 50мл ЕА і промивали 25мл 0,5М HCl (двічі), 25мл насиченого  $NH_4Cl$ , 25мл води, 25мл 2,0М  $NaHCO_3$  (двічі) та 10мл розсолу Цей розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували до коричневого масла, яке флеш-хроматографували на силікагелі з ЕА/гексаном (1/1) як елюентом з отриманням 57мг (59%) безбарвного масла МС (НР, ЕР)  $m/e$  643 ( $MH^+$ ), ТШХ (ЕА/гексан (1/1))  $R_f=0,35$  Розчин цього продукту у 5мл ТГФ/ЕтОН/1,0М LiOH (3/1/1), перемішували 16год під азотом, видаляли розчинник роторним випарюванням і залишок розчиняли у 10мл води, підкислювали 2мл 2,0М HCl і екстрагували 50мл ЕА

Екстракт промивали 10мл розсолу, сушили над сульфатом магнію і концентрували до безбарвного твердого продукту, який розчиняли у 2мл 4,0М HCl у діоксані та перемішували 1год під азотом, видаляли діоксан під вакуумом з отриманням 42мг (100%) потрібної гігроскопічної білої сполуки ТП 110-115°C, МС (НР, ЕР)  $m/e$  529 ( $MH^+$ ), МС (ВР, БША)  $m/e$  Розр для  $C_{30}H_{32}N_4O_5$  ( $MH^+$ ) 529,2451, Знайд 529,2454, ТШХ (хлороформом/MeOH (9/1))  $R_f=0,04$

Приклад 90 - Гідрохлорид 3-амінопропіламід(2(S)-{1-карбокси-2-[4-(2-{5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-етиламіно}-бензойної кислоти

Способом за прикладом 89 з виходом 95% інтермедиат 126 з використанням т-бутил[N-(3-амінопропіл)карбамату] перетворили у потрібну гігроскопічну білу сполуку ТП 95-98°C, МС (НР, ЕР)  $m/e$  543 ( $MH^+$ ), МС (ВР, БША)  $m/e$  Розр для  $C_{30}H_{32}N_4O_5$  ( $MH^+$ ) 543,2607, Знайд 543,2609, ТШХ (хлороформом/MeOH (9/1))  $R_f=0,04$

Приклад 91 - Метиламід 2(S)-{1-карбокси-2-[4-(2-{5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл]-етиламіно}-бензойної кислоти

До розчину 49,5мг (0,10ммоль) інтермедиату 126, 6,7мг (49ммоль) ГБНТ, 41,3мл (0,30ммоль) ТЕА та 12,8мл (0,15ммоль) 40% розчину метиламіну у воді у ДХМ додали 22,7мг (0,12ммоль) 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіміду, перемішували розчин 16год під азотом, розбавляли



50мл ЕА і промивали 20мл 0,5М НСІ (двічі), 20мл насиченого  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , 20мл води та 20мл 2,0М  $\text{NaHCO}_3$ . Цей розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували до жовтого масла, яке флеш-хроматографували на 10г силікагелю з ЕА/гексаном (1/1) як елюентом з отриманням 33,8мг (67%) безбарвного масла. МС (НР, ЕР<sup>+</sup>) m/e 514 ( $\text{MH}^+$ ), ТШХ (ЕА/гексан (1/1)) Rf=0,31. Цей продукт гідролізували способом за прикладом 32 з отриманням 33,4мг (100%) потрібної білої сполуки. ТП 85-90°C, 1Н ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400МГц)  $\delta$  12,71 (с, 1Н) 8,24-8,20 (м, 2Н) 7,90-7,88 (м, 2Н) 7,49-7,45 (м, 4Н) 7,21 (т, 1Н, J=7,2) 7,10 (д, 2Н, J=8,5) 6,82 (д, 2Н, J=8,6) 6,60-6,53 (м, 2Н) 4,23-4,22 (м, 1Н) 4,15 (т, 2Н, J=6,5) 3,02 (дд, 1Н, J=5,6, 13,8) 2,92-2,87 (м, 3Н) 2,69 (д, 3Н, J=4,5) 2,33 (с, 3Н), МС (НР, ЕР<sup>+</sup>) m/e 500 ( $\text{MH}^+$ ), ТШХ (ЕА/гексан (1/2)) Rf=0,06.

Приклад 92 - 3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл}-2-[2-(3-гідроксибензоіл)феніламіно]-пропіонова кислота

140мг потрібного продукту отримали з 500мг (0,88ммоль) інтермедиату 130 та 111мг (2,65ммоль) моногідрату гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елюючи ДХМ/МеОН (19/1) МС (НР, ЕР) m/e 552 ( $\text{MH}^+$ ), ОФ ВЕРХ (50-100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  у воді з 0,1% ТФОК, 25хв)  $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8$  Чу=7,46хв.

Приклад 93 - 3-{4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-2-іл)етокси]феніл}-2-[2-(4-пропілсульфамінобензоіл)феніламіно]-пропіонова кислота

31мг потрібного продукту отримали з 70мг (0,102ммоль) інтермедиату 131 та 21мг (0,31ммоль) моногідрату гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою розтиранням з гексаном/МеОН (19/1), а потім з гексаном/ЕА (19/1) МС (НР, ЕР) m/e 668,3 ( $\text{MH}^+$ ), ОФ ВЕРХ (50-100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  у воді з 0,1% ТФОК, 25хв) Чу=14,52хв, Аналіз ( $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_7\text{S} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ ) Розр С-65,66, Н-5,66, N-6,21, Знайд С-65,82, Н-5,61, N-6,18.

Приклад 94 - 2-[2-(3-амінобензоіл)феніламіно]-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

35мг потрібного продукту отримали з 73мг (0,13ммоль) інтермедиату 132 та 19мг (0,39ммоль) моногідрату гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елюючи ДХМ/МеОН (19/1→4/1), та розтиранням з гексаном/МеОН (19/1), а потім з гексаном/ЕА (19/1) МС (НР, ЕР) m/e 562 ( $\text{MH}^+$ ), ОФ ВЕРХ (0-100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  у воді з 0,1% ТФОК, 25хв) Чу=16,51хв, МС (ВР, БША) m/e Розр для  $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$  ( $\text{MH}^+$ ) 562,2342, Знайд 562,2338.

Приклад 95 - 2-[2-(3-метансульфоніламінобензоіл)феніламіно]-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

23мг потрібного продукту отримали з 60мг (0,10ммоль) інтермедиату 133 та 1мг (0,28ммоль) моногідрату гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елюючи ДХМ/МеОН (9/1 з 1% оцтової кислоти) МС (НР, ЕР) m/e 640,2 ( $\text{MH}^+$ ), ОФ ВЕРХ (50-100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  у воді з 0,1% ТФОК, 25хв) Чу=12,02хв, МС (ВР, БША) m/e Розр для

$\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$  ( $\text{MH}^+$ ) 640,2117, Знайд 640,2116

Приклад 96 - 2-[2-(3-метоксикарбоніламінобензоіл)феніламіно]-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

28мг потрібного продукту отримали з 50мг (0,79ммоль) інтермедиату 134 та 12мг (0,28ммоль) моногідрату гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елюючи ДХМ/МеОН (9/1 з 1% оцтової кислоти), та розтиранням з гексаном/ЕА (9/1) МС (НР, ЕР) m/e 642 ( $\text{MNa}^+$ ) 620 ( $\text{MH}^+$ ), ОФ ВЕРХ (50-100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  у воді з 0,1% ТФОК, 25хв) Чу=13,73хв, МС (ВР, БША) m/e Розр для  $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7$  ( $\text{MH}^+$ ) 620,2397, Знайд 620,2384.

Приклад 97 - 2-[2-(3-гідроксибензоіл)феніламіно]-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

13мг потрібного продукту отримали з 50мг (0,087ммоль) інтермедиату 136 та 13,6мг (0,32ммоль) моногідрату гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елюючи ДХМ/МеОН (9/1→1/9 з 1% оцтової кислоти), та розтиранням з гексаном/МеОН (19/1) МС (НР, ЕР) m/e 561 ( $\text{MH}^+$ ), ОФ ВЕРХ (50-100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  у воді з 0,1% ТФОК, 25хв) Чу=12,121хв, МС (ВР, БША) m/e Розр для  $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8$  ( $\text{MH}^+$ ) 563,2182, Знайд 563,2186.

Приклад 98 - 2-[2-(3-карбаноілметоксибензоіл)феніламіно]-3-{4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

16мг потрібного продукту отримали з 73мг (0,12ммоль) інтермедиату 137 та 16мг (0,38ммоль) моногідрату гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном/ЕА (9/1) МС (НР, ЕР) m/e 618 ( $\text{MH}^+$ ), ОФ ВЕРХ (50-100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  у воді з 0,1% ТФОК, 25хв) Чу=10,06хв, МС (ВР, БША) m/e Розр для  $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7$  ( $\text{MH}^+$ ) 620,2397, Знайд 620,2384.

Приклад 99 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-пиридин-4-ілоксазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

191мг потрібного продукту отримали з 210мг (0,37ммоль) інтермедиату 143 та 49мг (1,12ммоль) моногідрату гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елюючи ДХМ/МеОН (9/1) МС (НР, ЕР) m/e 548 ( $\text{MH}^+$ ), МС (ВР, БША) m/e Розр для  $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$  ( $\text{MH}^+$ ) 548,2185, Знайд 548,2194.

Приклад 100 - Гідрохлорид 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-(4-метилпіперазин-1-іл)тіазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонової кислоти

429мг потрібного продукту отримали з 500мг (0,84ммоль) сполуки з прикладу 42 та 110мг (2,52ммоль) моногідрату гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елюючи ЕА/МеОН (3/2→2/3→1/4), та підкисленням 0,75мл (0,74ммоль) 1М НСІ у етері. Видаленням розчинника у вакуумі отримали гідрохлорид ТШХ (ЕА/МеОН (3/2)) Rf=0,17, МС (НР, ЕР) m/e 585



(MH<sup>+</sup>), МС (ВР, ХІ) m/e Розр для C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (MH<sup>+</sup>) 585,2536, Знайд 585,2541

Приклад 101 - 2(S)-(2-бензоілфентаміно)-3-{4-[2-(5-метил-2-(4-г-бутоксикарбонілпиперазин-1-іл)тиазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

80мг потрібного продукту отримали з 140мг (0,20ммоль) інтермедиату 147 та 26мг (0,60ммоль) монодрату гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елююючи ЕА/МеОН (7 3→1 1) МС (НР, ЕР) m/e 669 (М-Н)<sup>+</sup>, МС (ВР, БША) m/e Розр для C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S (MH<sup>+</sup>) 671,2903, Знайд 671,2915

Приклад 102 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-пиперазин-1-іл)тиазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

До розчину 65мг (0,10ммоль) сполуки з прикладу 101 у 1мл 1,4-діоксану додали 1,5мл 4М НСІ у 1,4-діоксані, перемішували 3год при КТ розчинник видаляли у вакуумі і очищали залишок ОФ ВЕРХ (30→50% CH<sub>3</sub>CN у воді з 0,1% ТФОК протягом 30хв), отримавши потрібний продукт як моно-трифлуорацетат МС (НР, ЕР) m/e 571,2 (MH<sup>+</sup>), МС (ВР, БША) m/e Розр для C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S (MH<sup>+</sup>) 571,2379, Знайд 571,2382

бутоксикарбонілпиперазин-1-іл)тиазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонової кислоти

Приклад 103 - 2(S)-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(5-метил-2-(4-метилсульфонілпиперазин-1-іл)тиазол-4-іл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

12мг потрібного продукту отримали з 140мг (0,21ммоль) інтермедиату 149 та 26мг (0,60ммоль) монодрату гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою розтиранням з ЕА/гексаном (1 19) МС (НР, ЕР) t/e 647 (М-Н)<sup>+</sup>, МС (ВР, БША) m/e Розр для C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>) 649,2155, Знайд 649,2151

Приклад 104 - Метил(2(S)-{1-карбокси-2-[4-(2-диметиламінофеніл)етокси]феніл}-етиламіно)-бензоат

30мг потрібного продукту отримали з 290мг (0,61ммоль) інтермедиату 155 та 71мг (1,83ммоль) монодрату гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елююючи ЕА/МеОН (1 0→9 1) МС (НР, ЕР) m/e 461 (М-Н)<sup>+</sup>, МС (ВР, БША) m/e Розр для C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>) 463,2233, Знайд 463,2228

Приклад 105 - 2(S)-{1-метоксикарбоніл-2-[4-(2-{5-метил-2-(4-метилпиперазин-1-іл)-тиазол-4-іл)етокси]феніл}-етиламіно)-бензойна кислота

150мг потрібного продукту отримали з 360мг (0,65ммоль) інтермедиату 156 та 92мг (2,19ммоль) монодрату гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елююючи ЕА/МеОН (2 3→2 3 з 1% NH<sub>4</sub>ОН→1 4 з 1% NH<sub>4</sub>ОН та 1% води) 1Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400МГц) δ 8,04 (д, 1Н, J=6,8) 7,72 (д, 1Н, J=8,0) 7,26 (т, 1Н, J=7,2) 7,04 (д, 2Н, J=8,4) 6,72 (д, 2Н, J=8,5) 6,59 (д, 1Н, J=8,7) 6,47 (т, 1Н, J=7,2) 4,06 (м, 3Н) 3,74 (с, 3Н) 3,26 (м, 4Н) 3,03 (дд, 1Н, J=5,1, 13,8) 2,87 (дд, 1Н, J=6,5, 13,7) 2,79 (т, 2Н, J=6,8) 2,34 (м, 4Н) 2,19 (с, 3Н) 2,17 (с, 3Н), ТШХ ЕА/МеОН МС (НР, ЕР) m/e 537 (М-Н)<sup>+</sup>, МС (ВР, БША) m/e Розр для C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (MH<sup>+</sup>) 539,2328, Знайд 539,2328

Приклад 106 - Метил(2(S)-{1-карбокси-2-[4-(2-хлорфеніл)етокси]феніл}-етиламіно)-бензоат

142мг потрібного продукту отримали з 230мг (0,49ммоль) інтермедиату 157 та 70мг (1,67ммоль) монодрату гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елююючи ЕА/МеОН (1 0→19 1→9 1 з 1% NH<sub>4</sub>ОН) МС (НР, ЕР) m/e 452 (MH<sup>+</sup>), МС (ВР, БША) m/e Розр для C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>Cl (MH<sup>+</sup>) 454,1421, Знайд 454,1421

Приклад 107 - Метил(2(S)-{1-карбокси-2-[4-(2-{4-трифлуорметоксифеніл)етокси]феніл}-етиламіно)-бензоат

128мг потрібного продукту отримали з 280мг (0,54ммоль) інтермедиату 159 та 72мг (1,72ммоль) монодрату гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою хроматографією на силікагелі, елююючи ЕА/МеОН (1 0→19 1 з 1% NH<sub>4</sub>ОН) МС (НР, ЕР) m/e 502 (MH<sup>+</sup>), МС (ВР, БША) m/e Розр для C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>Cl (MH<sup>+</sup>) 504,1634, Знайд 504,1647, ТШХ ЕА/МеОН (19 1) Rf=0,63

Приклад 108 - 3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл}-3-(4-бензоілфеніламіно)-пропіонова кислота

Розчин 100мг (0,18ммоль) інтермедиату 160 у 5мл етанолу та 1мл води нагрівали під зворотним холодильником з 30г КОН 45хв, концентрували до масла, підкислювали 0,1Н НСІ до рН5 та двічі по 20мл екстрагували хлороформом Концентрування та очисткою хроматографією на силікагелі, елююючи ЕА, а потім 1% НАц в ЕА отримали 45мг потрібної жовтої твердої сполуки МС (НР, ЕР) m/e 542 (MH<sup>+</sup>), ТШХ (ЕА з 1% НАц) Rf=0,38

Приклад 109 - 3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл}-2-(2-(4-біфенілкарбоніл)феніламіно)-пропіонова кислота

До розчину 900мг (1,44ммоль) інтермедиату 162 у 50мл метанолу та 5мл води додали з 600мг (14,4ммоль) КОН і нагрівали під зворотним холодильником 30хв, концентрували, розподіляли між фосфатним буфером з рН7 та ЕА Концентрування органіки та очисткою хроматографією на силікагелі, елююючи 0-5% МеОН у ДХМ, отримали потрібну жовту тверду сполуку 1Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 200МГц) δ 9,00 (шс, 1Н) 7,7-7,6 (м, 7Н) 7,5-7,35 (м, 5Н) 7,2-6,95 (м, 5Н) 6,75 (м, 3Н) 6,63 (т, 1Н, J=7,5) 4,45 (шс, 1Н) 3,27 (с, 3Н) 3,2 (д, 2Н, J=5,7), МС (НР, ХІ) m/e 612 (MH<sup>+</sup>)

Приклад 110 - 3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл}-2-(2-(4-метоксибензоілфеніламіно)-пропіонова кислота

Потрібну сполуку отримали з 290мг (0,5ммоль) інтермедиату 164 та 31мг (0,75ммоль) гідроксиду літію способом за прикладом 32 з наступною очисткою розтиранням з гексаном 1Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 200МГц) δ 8,35 (д, 2Н, J=7,3) 7,55 (д, 2Н, J=8,6) 7,39-7,25 (м, 5Н) 7,15-6,9 (м, 5Н) 6,8 (м, 3Н) 6,66 (м, 1Н) 4,3 (м, 1Н) 4,15 (м, 2Н) 3,8 (м, 5Н) 3,2 (с, 3Н) 3,0 (м, 2Н), МС (НР, ХІ) m/e 586 (MH<sup>+</sup>)

Приклад 111 - 3-{4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл}-2-(2-(4-метилбензоіл)феніламіно)-пропіонова кислота

До розчину 760мг (1,35ммоль) інтермедиату 165 у 70мл метанолу та 15мл води додали 570мг (13,5ммоль) LiOH і нагрівали під зворотним холодильником 4год, концентрували, розподіляли між 15мл води 7 та 15мл хлороформу, рН водної фази доводили 1,0Н НСІ до 6-7 Екстрагуванням хлоро-

формом та очисткою хроматографією на силікагелі, елюючи ЕА, а потім ЕА з 0,5% НАц, отримали 90мг потрібної сполуки МС (НР, ESP<sup>+</sup>) m/e 550 (MH<sup>+</sup>), ТШХ (ЕА з 0,5% НАц) Rf=0,44

Приклад 112 - 3-[4-[2-(бензоксазол-2-ілметиламіно)етокси]феніл]-2-(2-(2-метилбензоіл)феніламіно)-пропіонова кислота

Потрібну сполуку отримали з 687мг (1,22ммоль) Інтермедиату 186 способом за прикладом 111 з отриманням 500мг сирого продукту. Очисткою хроматографією на силікагелі, елюючи 40-50% ЕА у гексані, а потім 10% MeOH у ДХМ, отримали 200мг потрібної сполуки. 21мг чистої фракції отримали препаративною ТШХ (2000 мікрон, елюент ЕА з 0,5% НАц) МС (НР, ХІ) m/e 550 (MH<sup>+</sup>), ТШХ (MeOH/ДХМ, 1/9) Rf=0,35

Загальний спосіб виготовлення прикладів 113-128

Шприцеподібний пристрій Ватмана для фільтрування PTFE "Autovial" з робочим об'ємом 12мл та ПТФЕ мембраною зі скляним мікрОВОЛОКНОМ завантажили 100мг (1,1ммоль) інтермедиату 118, дали 4мл ТГФ, 5мл прийнятого спирту, 5ммоль ДЕАК та 5ммоль Рn<sub>3</sub>P або ТВР. В інших випадках використовували 5ммоль 1-1'-азобіс(М,М-диметилформамід) та 11 ДХМ ТГФ як розчинник. Після обертання на струшувачі приблизно 1,5год смола обробляли серією промивок у такому порядку: ТГФ, MeOH, ТГФ, ДМФ, ДХМ, сушили 30хв і розщеплювали обробкою 10% ТФОК у ТГФ протягом 1год. Фільтрат під вакуумом збирали у апарат Baker spe-24G Glass Column Processor, випарювали під азотом та сушили у високому вакуумі 24год, одержавши сирій продукт, який піддавали подальшій очистці за допомогою ВЕРХ C18 Waters Delta Prep 3000, колонка YMC-Pak ODS AA12S05-2520WT 250X20мм ІД S-5мм, 120А, 0-100% В протягом 1/2год при швидкості 18мл/хв, контролюючи при 220, В=0,1% ТФОК в ацетонітрилі, А=0,1% ТФОК у воді. Колонка для аналізу YMC-Pak ODS AA1 2S05-2520WT 250X4,6мм ІД S-5мм, 120А, 0-100% В протягом 1/2год при 1,5мл/хв, контролюючи при 220, В=0,1% ТФОК в ацетонітрилі, А=0,1% ТФОК у воді.

Приклад 113 - 2-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(4-хлорфеніл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

Реакцією інтермедиату 118 з 2-(4-хлорфеніл)етанолом вищеописаним загальним способом отримано жовту сполуку МС (НР, ESP<sup>+</sup>) m/e 538 (MH<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>Cl ТФОК) ВЕРХ Чy=22,43

Приклад 114 - 2-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(4-метилпіазол-5-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

Реакцією інтермедиату 118 з 2-(4-метилпіазол-5-іл)етанолом вищеописаним загальним способом отримано жовту сполуку МС (НР, ESP<sup>+</sup>) m/e 487 (MH<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S ТФОК) ВЕРХ Чy=17,43

Приклад 115 - 2-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(4-хлорфенілсульфаніл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

Реакцією інтермедиату 118 з 2-(4-хлорфенілсульфаніл)етанолом вищеописаним загальним способом отримано жовту сполуку МС (НР, ESP<sup>+</sup>) m/e 532 (MH<sup>+</sup>), Аналіз

(C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>ClS ТФОК) ВЕРХ Чy=22,65

Приклад 116 - 2-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-(4-ізопропілбензилокси)феніл]-пропіонова кислота

Реакцією інтермедиату 118 з 4-ізопропілбензиловим спиртом вищеописаним загальним способом отримано жовту сполуку МС (НР, ESP<sup>+</sup>) m/e 516 (M+Na<sup>+</sup>) 494 (MH<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub> ТФОК) ВЕРХ Чy=23,36

Приклад 117 - 2-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-(4-хлорбензилокси)феніл]-пропіонова кислота

Реакцією інтермедиату 118 з 4-хлорбензиловим спиртом вищеописаним загальним способом отримано жовту сполуку МС (НР, ESP<sup>+</sup>) m/e 486 (MH<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>Cl ТФОК) ВЕРХ Чy=21,95

Приклад 118 - 2-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[3-(4-метоксифеніл)пропокси]феніл]-пропіонова кислота

Реакцією інтермедиату 118 з 2-(4-метоксифеніл)пропанолом вищеописаним загальним способом отримано жовту сполуку МС (НР, ESP<sup>+</sup>) m/e 510 (MH<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub> ТФОК) ВЕРХ Чy=23,48

Приклад 119 - 2-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(4-диметилпіазол-5-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

Реакцією інтермедиату 118 з 2-(4-диметилпіазол-5-іл)етанолом вищеописаним загальним способом отримано жовту сполуку МС (НР, ESP<sup>+</sup>) m/e 509 (MH<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ТФОК) ВЕРХ Чy=16,81

Приклад 120 - 2-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(4-бромфенокси)етокси]феніл]-пропіонова кислота

Реакцією інтермедиату 118 з 2-(4-бромфенокси)етанолом вищеописаним загальним способом отримано жовту сполуку МС (НР, ESP<sup>+</sup>) m/e 560 (MH<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>NBrO<sub>5</sub> ТФОК) ВЕРХ Чy=21,28

Приклад 121 - 2-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(5-нітропіридин-2-ілокси)етокси]феніл]-пропіонова кислота

Реакцією інтермедиату 118 з 2-(5-нітропіридин-2-ілокси)етанолом вищеописаним загальним способом отримано жовту сполуку МС (НР, ESP<sup>+</sup>) m/e 528 (MH<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> ТФОК) ВЕРХ Чy=20,02

Приклад 122 - 2-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(3-{6-метилпіридин-2-іл}пропокси)етокси]феніл]-пропіонова кислота

Реакцією інтермедиату 118 з 2-(3-{6-метилпіридин-2-іл}пропокси)етанолом вищеописаним загальним способом отримано жовту сполуку МС (НР, ESP<sup>+</sup>) m/e 539 (MH<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> ТФОК) ВЕРХ Чy=16,35

Приклад 123 - 2-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-(2-піридин-3-ілокси)феніл]-пропіонова кислота

Реакцією інтермедиату 118 з 2-(2-піридиніл)етанолом вищеописаним загальним способом отримано жовту сполуку МС (НР, ESP<sup>+</sup>) m/e 467 (MH<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ТФОК) ВЕРХ Чy=15,84

Приклад 124 - 2-(2-бензоілфеніламіно)-3-[4-[2-(3-метил-6Н-оксопіридазин-1-іл)етокси]феніл]-пропіонова кислота

Реакцією інтермедиату 118 з 2-(3-метил-6Н-

оксопіридазин-1-іл)етанолом вищеописаним загальним способом отримано жовту сполуку MC (HP, ESP+) m/e 498 (MH<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>·ТФОК) ВЕРХ Чу=18,64

Приклад 125 - 2-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(4-трифлуорметоксифеніл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

Реакцією інтермедиату 118 з 2-(4-трифлуорметоксифеніл)етанолом вищеописаним загальним способом отримано жовту сполуку MC (HP, ESP+) m/e 550 (MH<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·ТФОК)

Приклад 126 - 2-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(3-ціанофенокси)етокси]феніл}-пропіонова кислота

Реакцією інтермедиату 118 з 2-(3-ціанофенокси)етанолом вищеописаним загальним способом отримано жовту сполуку MC (HP, ESP+) m/e 507 (MH<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·ФОК)

Приклад 127 - 2-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[2-(6-метоксипіридин-2-ілсульфаніл)етокси]феніл}-пропіонова кислота

Реакцією інтермедиату 118 з 2-(6-метоксипіридин-2-ілсульфаніл)етанолом вищеописаним загальним способом отримано жовту сполуку MC (HP, ESP+) m/e 534 (MH<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·S·ТФОК) ВЕРХ Чу=21,88

Приклад 128 - 2-(2-бензоілфеніламіно)-3-{4-[1-(4-нітрофеніл)піролідин-2-ілметокси]феніл}-пропіонова кислота

Реакцією інтермедиату 118 з (S)-(-)-1-(4-нітрофеніл)-2-піролідин MeOH вищеописаним загальним способом отримано жовту сполуку MC (HP, ESP+) m/e 566 (MH<sup>+</sup>), Аналіз (C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>·ТФОК) ВЕРХ Чу=22,072

Альтернативний інтермедіат 23

Використано нижченаведений альтернативний спосіб 1,00екв (1,00ч за масою) 2-бензоілциклогексанону (Denny W A et al, J Med Chem, 1978, 21(5), 430-7) 1,00екв (0,96ч за масою) метилового естеру L-тирози́ну та 5 об'ємів диметоксietану грипи під зворотним холодильником протягом ночі, потім відганяли 2-2,5 об'єми розчинника і давали суспензії охолонути до КТ. Продукт відфільтровували під вакуумом, промивали 0,5 об'ємами холодного диметоксietану і протягом ночі сушили під вакуумом. До 1,00екв (1,00ч за масою) цього продукту додавали (0,10ч за масою) паладію (10%) на активованому вугіллі, 0,75екв (0,27ч за масою) n-нітротолуолу та 8-12 об'єми 1-бутанолу і інтенсивно грипи під зворотним холодильником протягом 4-18год в атмосфері азоту, потім фільтрували під азотом через броун-мілерит промивали 2-5 об'ємами гарячого 1-бутанолу та охолоджували фільтрат до зовнішньої температури, після чого збирали кристали вакуумним фільтруванням, промивали холодним етанолом та сушили у вакуумі

Альтернативний інтермедіат 117 (кислотний аналог інтермедиату 23)

Використано нижченаведений альтернативний спосіб. До суспензії інтермедиату 23 1,00екв (1,0ч за масою) у 1,2-2,5 об'ємах ТГФ при 15-25°C додавали розчин 2,2екв (0,24ч за масою) гідроксиду натрію у 1,2-1,4 об'ємах води з такою швидкістю, щоб не перевищити 25°C, потім нагрівали до 15-25°C та перемішували до відсутності вихідних ма-

теріалів при контролі ТШХ. Додавали 2,2-2,6екв (2,7-3,3об) 2-3М HCl до досягнення pH 3 з такою швидкістю, щоб не перевищити 25°C, потім додавали 6-7 об'єми EA і інтенсивно перемішували суміш 0,3-1год, розділяли шари і органічний промивали 2-3 об'ємами розсолу, концентрували до 1,5-2,5 об'єми і давали кристалізуватися. Для завершення кристалізації додавали 4-5 об'єми гептану, кристали відфільтровували, промивали 4-5 об'ємами гептану і сушили

Інтермедіат 117 (мезилатний аналог оксазолового спирту від Maybridge)

Використано нижченаведений спосіб. До суспензії 1,00екв (1,0ч за масою) 2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етанолу (придбаного від Maybridge), 10 об'єми толуолу та 1,1екв (0,75об) TEA додавали при 20-25°C 1,1екв (0,42об) метансульфоніл-хлориду з такою швидкістю, щоб не перевищити 40°C, потім суміш протягом 1год охолоджували до 20-25°C. Органічний шар промивали 3,5 об'ємами води та 1,2 об'ємами розсолу, концентрували до 5 об'єми і перемішували при 25°C поки не відбувалася кристалізація. Для завершення кристалізації додавали 5 об'єми гептану, перемішували при 25°C 1год, твердий продукт відфільтровували, промивали 4 об'ємами гептану і сушили у вакуумній шафі при 50°C

Альтернативний приклад 29

Використано нижченаведений спосіб. До суспензії фенолу, 1,00екв (1,0ч за масою) інтермедиату 117 у 1 об'ємі ДМСО та 2 об'ємах води додали 2,4екв (0,26ч за масою) твердого NaOH, перемішували при 50°C і краплями додавали розчин 1,28екв (1,0ч за масою) мезилату, інтермедиату 167 у 3 об'ємах ДМСО, щоб не перевищити 48-52°C, перемішували 22год при цій температурі, охолоджували до 25°C та тричі промивали 6 об'ємами метил-т-бутилового етеру. Водну фазу розбавляли 2 об'ємами етанолу, потім 2 об'ємами льодяної оцтової кислоти, після чого при інтенсивному перемішуванні краплями додавали 6 об'єми води. Коли розчин почав затямарюватися та мутніти, додали затравочні кристали, отриманий осад відфільтровували, промивали 6 об'ємами води, 12 об'ємами 1/1 етанолу з водою і сушили у вакуумній шафі при 50°C. Утворений жовтий твердий продукт перекристалізовували з 18 об'єми 95/5 етанолу з водою і сушили у вакуумній шафі при 50°C до постійної маси

Другий альтернативний приклад 29

Використано нижченаведений спосіб. До суміші естеру фенолу, інтермедиату 23 1,0ч за масою), 2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етанолу (придбаного від Maybridge) (0,65ч за масою) та трифенілфосфіну (0,88ч за масою) у 3,5 об'ємах толуолу при 40°C краплями додавали розчин 0,66 об'єми діізопропілазодикарбоксилату у 0,5 об'ємах толуолу, щоб не перевищити 40-50°C. Після завершення реакції, що контролювали ВЕРХ, розчин концентрували при 50°C у вакуумі, видаляючи 2 об'єми толуолу, охолоджували до кімнатної температури, розбавляли 4 об'ємами метил-т-бутилового етеру і охолоджували до 0°C. Через 1год суміш фільтрували для видалення залишків трифенілфосфіноксиду і промивали фільтр 2 об'ємами холодного (0°C) метил-т-бутилового етеру,

промивали отриманий розчин при 0°C 2,5 об'ємами 2,5N NaOH. Додавали 2,5 об'єми 2,5N NaOH і перемішували суміш при КТ до завершення гідролізу (ВЕРХ). Додавали 5 об'ємів ДМСО та розділяли фази. Водну промивали 3 об'ємами метил-т-бутилового етеру, розбавляли 2 об'ємами етанолу, потім 2 об'ємами льодяної оцтової кислоти, після чого при інтенсивному перемішуванні краплями додавали 6 об'ємів води. Коли розчин почав затьмарюватися та мутніти, додали затравочні кристали, отриманий осад відфільтровували, промивали 6 об'ємами 1/1 етанолу з водою і утворений твердий продукт збовтували з 6 об'ємами гарячого 1/1 етанолу з водою та фільтрували при 70°C. Утворений твердий жовтий продукт перекристалізовували з 13 об'ємів 95/5 етанолу з водою і сушили у вакуумній шафі при 50°C до постійної маси.

Ефективність сполук (Методики)

1 Аналіз тимчасової співтрансфекції АППР-γ. Химерні плазмиди експресії рецепторів pSG5-mAППР-γ та pSG5-hAППР-γ, а також передаючу плазмиду (UAS)<sub>5</sub>-tk-CAT раніше описано у S A Kliever et al, Cell 83, 813-819, (1995), J M Lehmann et al, J Biol Chem 270, 12953-12956, (1995). Аналіз тимчасової співтрансфекції з використанням цих плазмід виконано згідно з описом у S A Kliever et al, Cell 83, 813-819, (1995), J M Lehmann et al, J Biol Chem 270, 12953-12956, (1995).

2 Аналіз зв'язування лігандів hAППР-γ. Зв'язуючі ліганди АППР-γ домени (амінокислоти 195-475) експресували з 10 пістидиновими залишками на N-кінці у клітинах E.coli. Рецептор з лізованих клітин очищали з використанням кінцевого епітопу. Вихідний білковий розчин розбавляли до 200нМ у буфері для аналізу (50мМ трис, 50мМ KCl, pH 8, 20мМ CHAPS, 2мМ EDTA, 10 мМ дитіотреїтолу (свіжого)) безпосередньо перед використанням. Сполуки для дослідів готували з 6мМ вихідного розчину у ДМСО. Було зроблено два послідовні розбавлення буфером для аналізу у 10 разів з отриманням концентрацій сполуки та буферу 60μМ та 1%, відповідно. До резервуару у найліпший колонці плати для мікротитрування, в якій було 87,5μл буферу для аналізу, додавали 12,5μл розбавленої сполуки, перемішували та переносили 25μл цього розчину у наступний резервуар, в якому його змішували з 50μл буферу (розбавлення у 3 рази). Процес повторювали до отримання концентраційного ряду з 11 концентрацій для кожної сполуки на платі з 96 резервуарами. Найправильший

резервуар був контрольним. Для кожного дослідів струмом повітря висушували досуха у скляній колбі прийнятну кількість 3H-BRL 49 653 і ресуспендували до концентрації 400нМ у буфері для аналізу (50мМ трис, 50мМ KCl, pH 8, 20мМ CHAPS, 2мМ EDTA, 10мМ дитіотреїтолу (свіжого)), збовтували та обробляли 10 с ультразвуком. До кожного резервуару з вмістом досліджуваної сполуки додавали радіоліганд [3H]-BRL 49 653 та рецептор. Плати 2год інкубували при КТ потім 30хв охолоджували на льоду. 50μл зразку з кожного резервуару одночасно переносили на урівноважений резервуарний блок для гель-фільтрування AGTG 96 (Advanced Genetic s Technology Corp), використовуючи автоматичний дозатор Zymak Rapidplate. Блок розміщували зверху свіжої плати для мікротитрування та центрифугували @ 1100g 4хв. До кожного резервуару додавали по 100μл сцинтиляційної рідини, плати закривали і перед підрахунком на Wallac 1250 Microbeta counter урівноважували щонайменше 4 години.

Неспецифічне зв'язування визначали у контрольному резервуарі з вмістом надлишку [3H]-BRL 49 653, віднімали від значень для усіх резервуарів і будували залежність CPM-зв'язування від концентрації сполуки. Значення K<sub>i</sub> визначали за нелінійною, щонайменше квадратичною обробкою даних для простої моделі конкурентного зв'язування. Для аналізу використовували K<sub>d</sub> для [3H]-BRL 49 653 у 200нМ. 3 Аналіз in vivo. Досліди проведено на db/db мишах (n=40-48), віком приблизно 80 дб, яких розділили на групи для обробки лікувальним засобом або середовищем. 8-12 тварин з кожної групи було розміщено по дві у метаболічних клітинах Nalgene. Інших тварин розміщали по 3-4 у стандартних сітчастих клітинах. Досліджувані сполуки розводили у прийнятному розріджувачі. Тварини одержували або розріджувач, або сполуку у дозі 5мг/кг у об'ємі 5мл/кг двічі на добу вводили перорально через катетер протягом 14дб. Щодобові виміри для визначення споживання води та їжі, виділення сечі, виступу глюкози у ній та зміни маси тіла проводили на мишах з метаболічних клітин. Тварин зі звичайних клітин зважували приблизно кожні 4 доби для контролю зміни маси тіла. Одноразову кількість тварин з кожної групи випробували у доби 0,4,7 та 14. Мишей анестезували ізофлураном, зразки крові отримували серцевою пункцією та аналізували для визначення рівня глюкози у плазмі, інсуліну, загального холестерину, тригліцеридів та неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК).

Таблиця

Біологічні результати для сполук 1-128

№ прикладу	АППР-γ кратн розв ед	АППР-γ ЕК <sub>50</sub> (нМ)	АППР-γ K <sub>i</sub> (нМ)	% знижен- ня глюкози у плазмі
1	26	80	55	
2	23	100	1000	
3	3			
4	20	3000	1000	
5	10	9000	>3000	
6	4			
7	5			
8		720	21	
9		639	70	
10		170	300	
11	23	10	110	
12		5	20	58
13		60	1300	
14	18	1	80	
15		1	40	
16		1	20	63
17		1	80	
18		5	10	
19		65	185	
20		120	180	
21		150	530	
22	I	20	65	
23		1	50	
24		1	30	
25		1	70	•
26		670	1900	
27		400	300	
28		25		
29		0,2	20	70
30		50	300	
31		450	145	
32		1	25	
33		0,1	30	
34		0,5	10	
35		5	1	
36		40	380	
37		1	50	
38		1	180	
39		865	3000	
40		5	70	
41		5	70	
42		5		
43		1000	1000	
44		185	15	
45		1	30	
46		900	750	
47		50	240	
48		20	115	
49		10	80	
50		50	390	
51		350	140	
52		80	100	
53		25	70	
54		250	3000	
55		460	1400	

56		1	10	
57		150	1245	
58		1	30	
59		95	100	
60		1	15	
61		15	10	
62		20	20	
63		20	30	
64		10	50	
65		140	40	
66		230	20	
67		0,2	10	
68		1	10	
69		100	290	
70		200	250	
71		150		
72		5	30	
73		25	115	
74		55	800	
75		100	75	
76		10	110	
77		65	155	
78		200	40	
79		30	50	
80		10	10	
81		400	130	
82		25	65	
83		165	350	
84		55		
85		20		
86		30	650	
87		465	1160	
88		0,5	50	
89		60	3000	
90			3000	
91		20		
92		400	20	
93		55	100	
94		10	40	
95		700	380	
96		300	280	
97		20	5	
98		375	10	
99		1	70	
100		1	40	
101		1	70	
102		80	20	
103		180		
104		900	3000	
105		35	140	•
106		300	140	
107		190	40	
108		20	80	
109		200	700	
110		65	50	
111		10	70	
112		10	130	
113		80	150	
114		250	140	
115		165	200	

**91****58502****92**

Продовження таблиці

116		165	470	
117		1000	655	
118		500	730	
119		470	3000	
120		350	65	
121		320	100	

122		500	625	
123		620	280	
124		810	130	
125		200	160	
126		800	370	
127		460	160	
128		20	70	