



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

C07D 263/32 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 277/24 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07C 69/734 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/421 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004105925/04, 25.07.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.07.2002(30) Конвенционный приоритет:
27.07.2001 US 60/308,500

(43) Дата публикации заявки: 10.07.2005

(45) Опубликовано: 10.01.2008 Бюл. № 1

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: SU 5842732 A, 30.06.1981. WO 0116120
A1, 08.03.2001.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 27.02.2004(86) Заявка РСТ:
US 02/23614 (25.07.2002)(87) Публикация РСТ:
WO 03/011842 (13.02.2003)

Адрес для переписки:
105064, Москва, ул. Казакова, 16, НИИР
Канцелярия "Патентные поверенные Квашнин,
Сапельников и партнеры", пат.пов. В.П.Квашнину

(72) Автор(ы):

ЛОУ Дерек Б. (US),
ВИКЕНС Филип Л. (US),
МА Ксин (US),
ЖАНГ Мингбао (US),
БАЛЛОК Виллиам Х. (US),
КОЙШ Филип Д.Г. (US),
МУГГЕ Инго А. (US),
ШТОЛЛЕ Андреас (DE),
ВАНГ Минг (US),
ВАНГ Ямин (US),
ЖАНГ Ченгжи (US),
ЖАНГ Хай-Юн (US),
ЖУ Лей (US),
ТСУТСУМИ Манами (US),
ЛАЙВИНГСТОН Джеймс Н. (US)

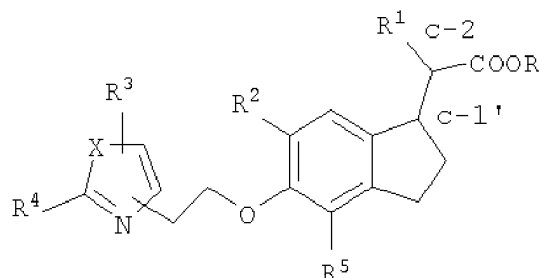
(73) Патентообладатель(и):

Байер Фармасьютикалс Корпорейшн (US)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДАНУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

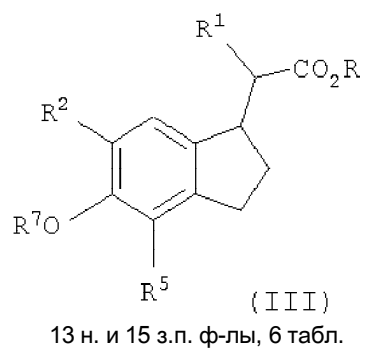
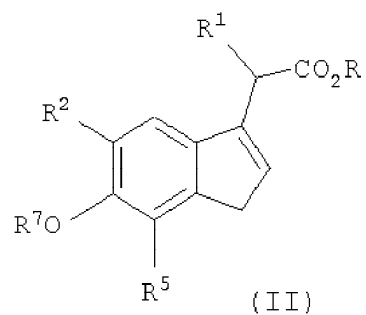
(57) Реферат:

Изобретение относится к новым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сложным эфирам. Соединения настоящего изобретения влияют на уровень глюкозы в крови и уровень триглицеридов в сыворотке и могут найти применение для лечения таких заболеваний, как диабет, ожирение, гиперлипидемия и атеросклеротическое заболевание. В общей формуле (I)



X обозначает O или S; R означает H или C₁-C₆ алкил; R₁ означает H, COOR, C₃-C₈ циклоалкил или C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₁-C₆ алкоксил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать заместители; значения радикалов R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ указаны в формуле изобретения. Изобретение также относится к

фармкомпозиции на основе соединений общей формулы (I) и к промежуточным продуктам общей формулы (II) и (III), которые используют для получения производных индануксусной кислоты.



RU 2314298 C2

RU 2314298 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 263/32 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 277/24 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07C 69/734 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/421 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2004105925/04, 25.07.2002

(24) Effective date for property rights: 25.07.2002

(30) Priority:
27.07.2001 US 60/308,500

(43) Application published: 10.07.2005

(45) Date of publication: 10.01.2008 Bull. 1

(85) Commencement of national phase: 27.02.2004

(86) PCT application:
US 02/23614 (25.07.2002)(87) PCT publication:
WO 03/011842 (13.02.2003)

Mail address:
105064, Moskva, ul. Kazakova, 16, NIIR
Kantsel'jarija "Patentnye poverennye Kvashnin,
Sapel'nikov i partnery", pat.pov. V.P.Kvashninu

(72) Inventor(s):

LOU Derek B. (US),
VIKENS Filip L. (US),
MA Ksin (US),
ZhANG Mingbao (US),
BALLOK Villiam Kh. (US),
KOJSh Filip D.G. (US),
MUGGE Ingo A. (US),
ShTOLLE Andreas (DE),
VANG Ming (US),
VANG Jamin (US),
ZhANG Chengzhi (US),
ZhANG Khaj-Jun (US),
ZhU Lej (US),
TSUTSUMI Manami (US),
LAJVINGSTON Dzhejms N. (US)

(73) Proprietor(s):

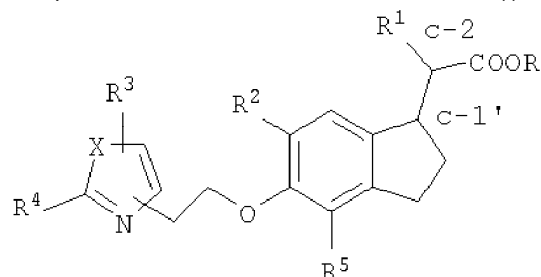
Bajer Farmas'jutikals Korporejshn (US)

(54) DERIVATIVES OF INDANE ACETIC ACID AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract:

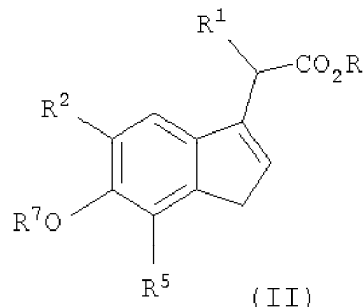
FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to novel compounds of the formula (I)

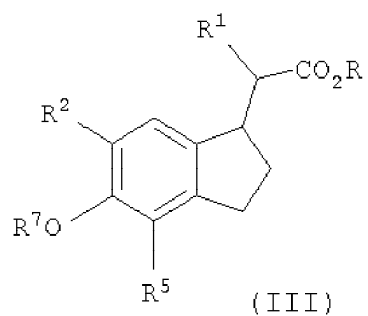


and their pharmaceutically acceptable salts and esters. In the general formula (I) X means oxygen (O) or sulfur (S) atom; R means hydrogen atom (H) or (C₁-C₆)-alkyl; R¹ means H, -COOR, (C₃-C₈)-cycloalkyl or (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl or (C₁-C₆)-alkoxyl and each of them can be unsubstituted or comprises substitutes; values of radicals R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are given in the

invention claim. Also, invention relates to a pharmaceutical composition based on compounds of the general formula (I) and to intermediate compounds of the general formula (II) and the general



formula (III)



that

are used for synthesis of derivatives of indane acetic acid. Proposed compounds effect on the blood glucose level and serum triglycerides level and can be used in treatment of such diseases as diabetes mellitus, obesity, hyperlipidemia and atherosclerosis.

EFFECT: valuable medicinal properties of compounds and pharmaceutical composition.

28 cl, 6 tbl, 6 sch, 251 ex

RU 2 3 1 4 2 9 8 C 2

RU 2 3 1 4 2 9 8 C 2

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к производным индануксусной кислоты и их использованию в фармацевтических композициях для лечения заболеваний, таких как диабет, ожирение, гиперлипидемия и атеросклеротическое заболевание. Настоящее изобретение также относится к промежуточным продуктам, пригодным для использования при получении производных индануксусной кислоты, и к способам получения.

Предшествующий уровень

Диабет типа II является самой распространенной формой диабета и у 90 - 95% пациентов, страдающих гипергликемией, обнаруживается эта форма заболевания. При диабете типа II, по-видимому, происходит уменьшение массы β -клеток поджелудочной железы, наблюдается несколько отдельных дефектов секреции инсулина и снижение чувствительности ткани к инсулину. Симптомы и последствия этой формы диабета включают усталость, частое мочеиспускание, жажду, пелену перед глазами, частые инфекции и медленное заживление ран, вызванные диабетом неврологические поражения, ретинопатию, микро- и макроскопические поражения кровеносных сосудов и заболевания сердца и почек.

Резистентность к метаболическим воздействиям инсулина является одной из основных особенностей диабета типа II. Резистентность к инсулину характеризуется нарушениями поглощения и использования глюкозы в чувствительных к инсулину органах-мишенях, например, в адипоцитах и скелетных мышцах, и нарушениями ингибирования процесса выведения глюкозы печенью. Функциональная инсулиновая недостаточность, резистентность к инсулину на периферии и неспособность инсулина подавлять процесс выведения глюкозы печенью приводят к гипергликемии натощак. β -Клетки поджелудочной железы компенсируют резистентность к инсулину, вырабатывая инсулин в повышенных уровнях. Однако β -клетки неспособны поддерживать такую значительную выработку инсулина и в конечном счете индуцированная глюкозой выработка инсулина снижается, что приводит к нарушению гомеостаза глюкозы и последующему развитию явного диабета. Гиперинсулинемия также связана с резистентностью к инсулину, гипертриглицеридемией, низким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛВП) холестерина и повышенным содержанием липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в плазме. Сочетание резистентности к инсулину и гиперинсулинемии с этими нарушениями метаболизма называют "синдромом X" и он тесно связан с повышением опасности гипертензии и ишемической болезни сердца.

Ожирение является избыточным накоплением жировой ткани. Избыток жировой ткани приводит к развитию тяжелых патологических состояний, например, диабета типа II, гипертензии, заболевания коронарной артерии, гиперлипидемии, ожирения и некоторых злокачественных образований. Адипоциты также могут влиять на гомеостаз глюкозы посредством продуцирования фактора некроза опухолевых клеток α (TNF α) и других молекул.

Известно, что атеросклеротическое заболевание вызывается целым рядом факторов, например, гипертензией, низкими уровнями ЛВП и высокими уровнями ЛНП. Связанные с атеросклерозом заболевания включают сердечно-сосудистые заболевания, ишемическую болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания и заболевания периферических сосудов. Ишемическая болезнь сердца включает смерть от ИБС, инфаркт миокарда и коронарную реваскуляризацию. Цереброваскулярные заболевания включают ишемический или геморрагический удар и преходящие ишемические приступы.

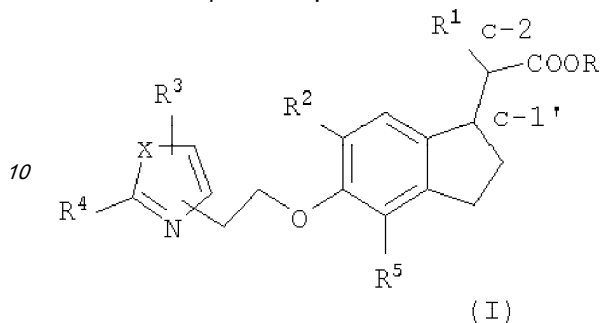
В соответствии с этим, несмотря на наличие некоторых фармацевтических препаратов, которые используются для лечения этих заболеваний, сохраняется потребность в новых фармацевтических препаратах, которые одновременно являются безопасными и эффективными средствами лечения этих заболеваний, а также в эффективных способах их получения.

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые пригодны для использования при лечении диабета и родственных заболеваний, таких как синдром X, нарушение переносимости глюкозы, нарушение уровня глюкозы в крови натощак и гиперинсулинемия, ожирение, атеросклеротическое заболевание, дислипидемия и родственные заболевания,

такие как гипертриглицеридемия, низкое содержание ЛВП холестерина и гиперхолестеринемия, сердечно-сосудистые заболевания и цереброваскулярные заболевания.

Описание изобретения

Настоящее изобретение охватывает соединения формулы I,



где R означает H или C₁-C₆ алкил;

R¹ означает H, COOR, C₃-C₈циклоалкил или C₁-C₆ алкил, C₂-C₆алкенил или C₁-C₆ алкоксил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей фтор, метилendioксифенил или фенил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R⁶;

R² означает H, галоген или C₁-C₆ алкил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей C₁-C₆алкоксил, оксогруппу, фтор, или

R² означает фенил, фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридил, пирролидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, пиперазинил или морфолинил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R⁶;

R³ означает H, C₁-C₆ алкил или фенил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R⁶;

X означает O или S;

R⁴ означает C₁-C₆алкил или C₃-C₈циклоалкил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей фтор, оксогруппу или C₁-C₆алкоксил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей C₁-C₆алкоксил или фенил, необязательно содержащий в качестве заместителя R⁶, каждый из которых может содержать в качестве заместителя фенил, нафтил, фурил, тиенил, пирролил, тетрагидрофурил, пирролидинил, пирролинил, тетрагидротииенил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пиперазинил, морфолинил, бензофурил, дигидробензофурил, бензотиенил, дигидробензотиенил, индолил, индолинил, индазолил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензодиоксилил, хинолил, изохинолил, хиназолинил, хиноксазолинил, дигидробензопиранил, дигидробензотииопиранил или 1,4-бензодиоксанил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R⁶, или

C₁-C₆алкил также может содержать в качестве заместителя C₃-C₈ циклоалкил или феноксил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R⁶ или фенил, нафтил, фурил, тиенил, пирролил, тетрагидрофурил, пирролидинил, пирролинил, тетрагидротииенил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пиперазинил, морфолинил, бензофурил, дигидробензофурил, бензотиенил,

дигидробензотиенил, индолил, индолинил, индазолил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензодиоксолил, хинолил, изохинолил, хиназолинил, хиноксазолинил, дигидробензопиранил, дигидробензотиопиранил или 1,4-бензодиоксанил, каждый из которых может быть

5 незамещенным или содержать в качестве заместителей R^6 ,
или

R^4 означает фенил, нафтил, фурил, тиенил, пирролил, тетрагидрофурил, пирролидинил, пирролинил, тетрагидротиенил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридил, 10 пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пиперазинил, морфолинил, бензофурил, дигидробензофурил, бензотиенил, дигидробензотиенил, индолил, индолинил, индазолил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензодиоксолил, хинолил, изохинолил, хиназолинил, хиноксазолинил, дигидробензопиранил, 15 дигидробензотиопиранил или 1,4-бензодиоксанил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R^6 или фенил, фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридил, пирролидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперазинил, морфолинил, бензодиоксолил, 20 дигидробензофуранил, индолил, пиримидинил или феноксил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R^6 ;

R^5 означает H, галоген или C_1 - C_6 алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя оксогруппу;

R^6 означает галоген, CF_3 , C_1 - C_6 алкил, необязательно содержащий в качестве 25 заместителя оксогруппу или гидроксил, или C_1 - C_6 алкоксил, необязательно содержащий в качестве заместителя фтор;

и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры. Определенные ниже термины во всем изобретении означают следующее:

" C_1 - C_6 алкил" означает линейные или разветвленные цепочечные алкильные группы, 30 содержащие от одного до примерно шести атомов углерода. Такие группы включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, неопентил, 2-пентил, н-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2,3-диметилбутил и т.п.

" C_2 - C_6 алкенил" означает линейные или разветвленные цепочечные алкенильные группы, содержащие от двух до примерно шести атомов углерода и содержащие одну или большее 35 количество двойных связей. Такие группы включают этенил, пропенил, изопропенил, 2-изобутенил, 4-пентенил, 5-гексенил и т.п.

" C_3 - C_8 циклоалкил" означает насыщенные моноциклические алкильные группы, содержащие от 3 до примерно 9 атомов углерода и включает такие группы, как циклопропил, цикlopентил, циклогексил и т.п.

" C_1 - C_6 алкоксил" означает линейные или разветвленные цепочечные алкоксильные 40 группы, содержащие от одного до примерно шести атомов углерода и включает такие группы, как метоксил, этоксил, н-пропоксил, изопропоксил, н-бутоксил, изобутоксил, втор-бутоксил, трет-бутоксил и т.п.

"Галоген" означает фтор, хлор, бром или йод.

45 Если указано, что алкильная, циклоалкильная, алкенильная или алкоксильная группа содержит в качестве заместителя фтор, она может содержать в качестве заместителей один или большее количество атомов фтора при любом доступном атоме углерода вплоть до перфторирования.

Если указано, что алкильный заместитель содержит в качестве заместителя оксо- 50 группу, это означает замещение атомом кислорода с двойной связью, который совместно с атомом углерода, к которому он присоединен, образует карбонильную группу $-(C=O)-$.

Если указано, что какой-либо фрагмент является замещенным, то он может содержать один или большее количество указанных заместителей, которые могут располагаться в любом доступном положении этого фрагмента. Если у какого-либо фрагмента имеется два

или большее количество заместителей, то каждый заместитель может быть определен независимо от любого другого заместителя и в соответствии с этим они могут быть одинаковыми или разными.

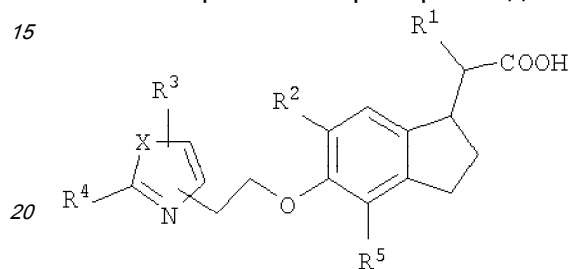
Термин "необязательно содержащий заместители" означает, что модифицированный таким образом фрагмент может быть незамещенными или содержать указанный заместитель (заместители).

R^3 может быть присоединен к гетероциклическому фрагменту соединения формулы 1 в положении 4 или 5 (т.е. к любому доступному атому углерода) и, соответственно, оставшаяся часть молекулы будет присоединена к оставшемуся доступному атому углерода.

Примеры соединений формулы I, которые иллюстрируют настоящее изобретение, но никоим образом его не ограничивают, приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Иллюстративные примеры соединений Формулы I



(I)

Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
1	H	H	H	CH ₃	H	O
2	H	H	H	н-бутил	H	O
3	H	H	H	циклопропил	H	O
4	H	H	H	циклопентил	H	O
5	H	H	H	циклооктил	H	O
6	H	H	H	Ph	H	O
7	H	H	H	Ph	H	S
8	H	H	H	2-ClPh	H	O
9	H	H	H	2,3-ди-FPh	H	O
10	H	H	H	2,4-ди-CH ₃ Ph	H	O
11	H	H	H	2-тиенил	H	O
12	H	H	H		H	O
13	H	H	H	2-фурил	H	O
14	H	H	H	2-фурил	H	S
15	H	H	H	2-(4-CH ₃)фурил	H	O
16	H	H	H		H	O
17	H	H	H	4-FPh	H	O
18	H	H	H	4-FPh	H	S

Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
19	H	H	CH ₃	4-FPh	H	O
20	H	H	Et	4-FPh	H	O
21	H	H	Et	4-FPh	H	S

5

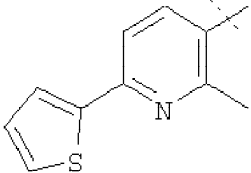
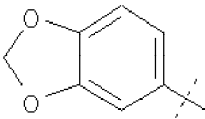
10

15

20

25

30

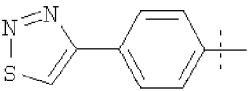
22	H	H	Et	3-пиридил	H	O
23	H	H	Et		H	O
24	H	H	изопропил	4-FPh	H	O
25	H	H	изопропил	2,4-ди-FPh	H	O
26	H	H	н-бутил	2,4-ди-PPh	H	O
27	H	H	н-гексил	2,4-ди-PPh	H	O
28	H	H	Ph	2,4-ди-PPh	H	O
29	H	H	4-F Ph	2,4-ди-PPh	H	O
30	H	CH ₃	Et	Ph	H	O
31	H	CH ₃	Et	Ph	H	S
32	H	CH ₃	Et	3-CH ₃ OPh	H	O
33	H	H	Et	3-CH ₃ OPh	H	O
34	H	H	Et	3-CH ₃ OPh	H	S
35	H	H	Et	4-CH ₃ OPh	H	O
36	H	H	Et	4-CH ₃ OPh	H	S
37	H	H	Et	4-EtOPh	H	S
38	H	H	Et	4-EtOPh	H	O
39	H	H	Me		H	O
40	H	H	Me	PhCH ₂	H	O
41	H	H	Me	3-Cl-4-F-Ph	H	O
42	H	H	Me	3-F-4-Me-Ph	H	O
43	H	H	Me	3-Me-4-F-Ph	H	O
44	H	H	Me	3-NH ₂ -4-Me-Ph	H	O
45	H	H	Et	4-Et-Ph	H	O
46	H	H	Me	4-Et-Ph	H	O

35

40

45

50

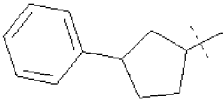
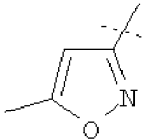
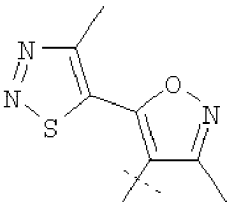
Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
47	H	H	Et	4-CN-Ph	H	O
48	H	H	Et	4-(Et) ₂ N-Ph	H	O
49	H	H	Me	4-i-Pr-Ph	H	O
50	H	H	Me	4-t-Bu-Ph	H	O
51	H	H	Me	4-Et-Ph	H	O
52	H	H	Me	4-n-Bu-Ph	H	O
53	H	H	Et	4-n-Pr-Ph	H	O
54	H	CH ₃	Et	4-CH ₃ OPh	H	O
55	H	CH ₃	Et	4-CH ₃ OPh	H	S
56	H	CH ₃	Et	4-CH ₃ OPh	CH ₃	O
57	H	CH ₃	Et	3,4-ди-CH ₃ OPh	CH ₃	O
58	H	CH ₃	Et	4-PhPh	CH ₃	O
59	H	CH ₃	Et	4-PhPh	CH ₃	S
60	H	CH ₃	Et		CH ₃	O
61	H	CH ₃	Ph	циклопропил	H	O
62	H	CH ₃	Ph	циклогексил	H	O
63	H	CH ₃	Ph	циклогексил	H	S
64	H	CH ₃	p-FPh	циклогексил	H	O
65	H	Cl	i-Pr	Ph	H	O
66	H	Cl	i-Pr	Ph	H	S

5

67	H	Cl	i-Pr	Ph	Cl	O
68	H	Cl	i-Pr	4-CH ₃ Ph	Cl	O
69	H	Br	CH ₃	Ph	Br	O
70	H	Br	CH ₃	3-FPh	Br	O
71	H	Br	CH ₃	3-FPh	Br	S
72	H	CH ₃ CO	CH ₃	н-пропил	CH ₃ CO	O
73	H	CH ₂ OCH ₃	Et	2-тиенил	H	O
74	H	Ph	H	2,4-ди-ClPh	H	O
75	H	Ph	H	2,4-ди-ClPh	H	S
76	H	Ph	CH ₃	2,4-ди-ClPh	H	O
77	H	Ph	Et	2,4-ди-ClPh	H	O
78	H	Ph	Ph	2,4-ди-ClPh	H	O

10

15

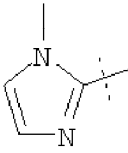
Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
79	H	Ph	Ph	2,4-ди-ClPh	H	S
80	H	Ph	4-CH ₃ O-Ph	2,4-ди-ClPh	H	O
81	H	4-F Ph	CH ₃	4-F Ph	H	O
82	H	4-F Ph	CH ₃	2,4-ди-ClPh	H	O
83	H	3-пиридил	CH ₃	2,4-ди-ClPh	H	O
84	H	3-пиридил	CH ₃	2,4-ди-ClPh	H	S
85	H	2-тиенил	CH ₃	Ph	H	O
86	H	2-тиенил	CH ₃	2,4-ди-ClPh	H	O
87	H	2-тиенил	CH ₃	2,4-ди-ClPh	H	S
88	H	2-тиенил	CH ₃	3-пиридил	H	O
89	H	2-тиенил	CH ₃	циклопентил	H	O
90	H	2-тиенил	CH ₃		H	O
91	H	2-тиенил	CH ₃	Ph	2-тиенил	O
92	CH ₃	H	H	Ph	H	O
93	CH ₃	H	H	Ph	H	S
94	CH ₃	H	H	2-тиенил	H	O
95	CH ₃	H	H	2-тиенил	H	S
96	CH ₃	H	H		H	O
97	CH ₃	H	H		H	O

30

35

40

45

Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
98	CH ₃	H	H		H	O
99	CH ₃	H	H	2-пиридил	H	O

50

5

10

15

20

25

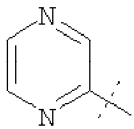
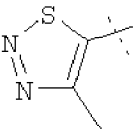
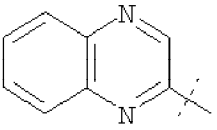
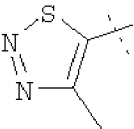
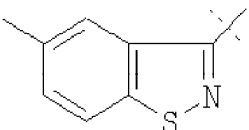
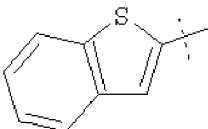
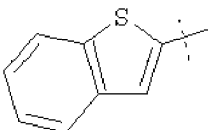
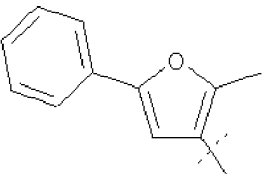
30

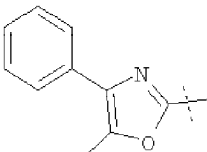
35

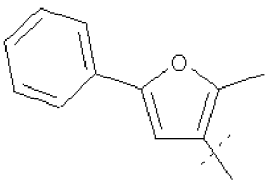
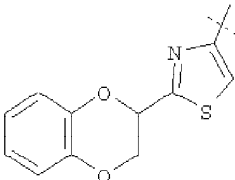
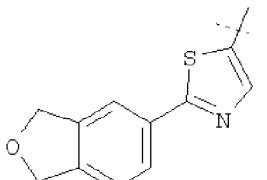
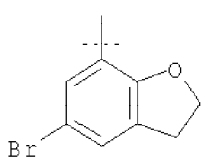
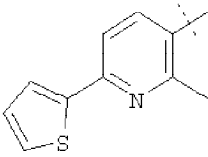
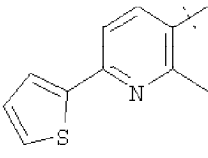
40

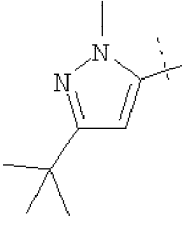
45

50

100	CH ₃	H	H		H	O
101	CH ₃	H	CH ₃	циклобутил	H	O
102	CH ₃	H	CH ₃	циклогексил	H	O
103	CH ₃	H	CH ₃	циклогексил	H	S
104	CH ₃	H	CH ₃	3,4-ди-PPh	H	O
105	CH ₃	H	CH ₃	3,4-ди-PPh	H	S
106	CH ₃	H	CH ₃	2-пиридил	H	O
107	CH ₃	H	CH ₃		H	O
108	CH ₃	H	CH ₃		H	O
109	CH ₃	H	Et	Ph	H	O
110	CH ₃	H	Et	Ph	H	S
111	CH ₃	H	Et	4-CF ₃ Ph	H	O
112	CH ₃	H	Et		H	O
113	CH ₃	H	Et	2-нафтил	H	O
114	CH ₃	H	Et		H	O
115	CH ₃	H	Et		H	O
116	CH ₃	H	Et		H	S
117	CH ₃	H	Et		H	O

Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
118	CH ₃	H	Et		H	O
119	CH ₃	H	i-Pr	Ph	H	O

120	CH ₃	H	i-Pr	Ph	H	S
121	CH ₃	H	i-Pr	3,4-ди-FPh	H	O
122	CH ₃	H	i-Pr	3,4-ди-ClPh	H	O
123	CH ₃	H	i-Pr	4-PhPh	H	O
124	CH ₃	H	i-Pr	4-PhPh	H	S
125	CH ₃	H	i-Pr	4-(4-ClPh)Ph	H	O
126	CH ₃	H	i-Pr	4-(4-ClPh)Ph	H	S
127	CH ₃	H	i-Pr		H	O
128	CH ₃	H	i-Pr		H	O
129	CH ₃	H	i-Pr		H	O
130	CH ₃	H	i-Pr		H	O
131	CH ₃	H	i-Pr	3-(5-CH ₃)пиридил	H	O
132	CH ₃	H	i-Pr		H	O
133	CH ₃	H	i-Pr		H	S

Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
134	CH ₃	H	i-Pr		H	O
135	CH ₃	CH ₃	i-Pr	3,4-ди-ClPh	CH ₃	O
136	CH ₃	н-пропил	i-Pr	3,4-ди-ClPh	н-пропил	O
137	CH ₃	Cl	i-Pr	4-ClPh	H	O
138	CH ₃	Cl	i-Pr	4-ClPh	H	S
139	CH ₃	Cl	i-Pr	3-CH ₃ OPh	H	O

5

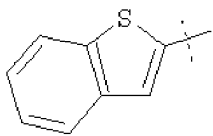
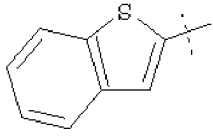
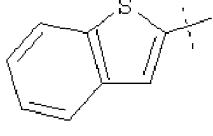
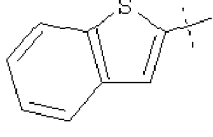
10

15

20

25

30

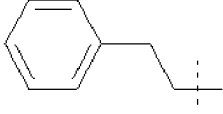
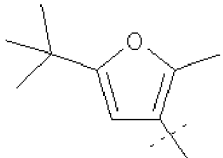
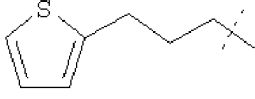
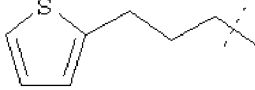
140	CH ₃	Cl	i-Pr	3-CH ₃ OPh	Cl	O
141	CH ₃	Cl	i-Pr	3-CH ₃ OPh	Cl	S
142	CH ₃	Cl	i-Pr		Cl	O
143	CH ₃	Br	i-Pr	Ph	H	O
144	CH ₃	Br	i-Pr	3-ClPh	H	O
145	CH ₃	Br	i-Pr	Ph	Br	O
146	CH ₃	Br	i-Pr	Ph	Br	S
147	CH ₃	CH ₃	i-Pr	Ph	H	O
148	CH ₃	CH ₃	i-Pr	Ph	H	S
149	CH ₃	CH ₃	i-Pr	2-ClPh	H	O
150	CH ₃	CH ₃	i-Pr		H	O
151	CH ₃	CH ₃ CO	i-Pr	3-FPh	H	O
152	CH ₃	CH ₃ CO	i-Pr	3-FPh	H	S
153	CH ₃	n-PrCO	i-Pr	3-FPh	H	O
154	CH ₃	n-BuCO	i-Pr	3-FPh	H	O
155	CH ₃	H	n-Bu	Ph	H	O
156	CH ₃	H	n-Bu		H	O
157	CH ₃	H	n-Bu		H	S

35

40

45

50

Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
158	CH ₃	H	n-Bu	2-ClPh	H	O
159	CH ₃	H	n-Bu	2,4-ди-FPh	H	O
160	CH ₃	H	n-Bu	3,4-ди-CH ₃ OPh	H	O
161	CH ₃	H	n-Bu		H	O
162	CH ₃	H	n-Bu	2-фурил	H	O
163	CH ₃	H	n-Bu		H	O
164	CH ₃	H	n-Bu		H	O
165	CH ₃	H	n-Bu		H	S

5

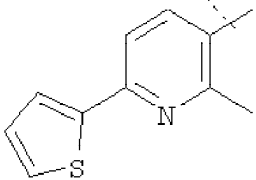
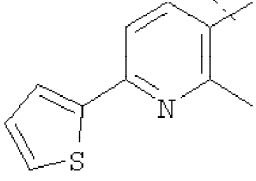
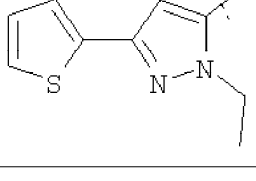
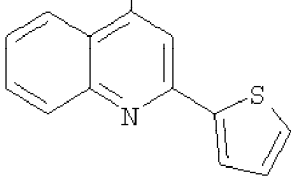
10

15

20

25

30

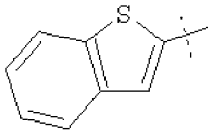
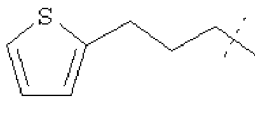
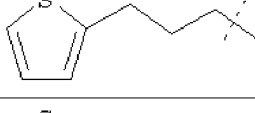
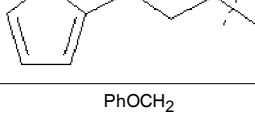
166	CH ₃	H	n-Bu		H	O
167	CH ₃	H	n-Bu		H	S
168	CH ₃	H	n-Bu		H	O
169	CH ₃	H	n-Bu		H	O
170	CH ₃	Br	n-Bu	2,4-ди-FPh	Br	O
171	CH ₃	Cl	n-Bu	2,4-ди-FPh	H	O
172	CH ₃	H	n-пентил	Ph	H	O
173	CH ₃	H	n-пентил	2,4-ди-FPh	H	O
174	CH ₃	H	n-пентил	2,4-ди-FPh	H	S
175	CH ₃	H	n-пентил	4-пиридил	H	o

35

40

45

50

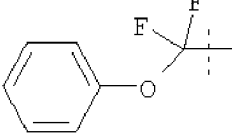
Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
176	CH ₃	H	n-пентил		H	O
177	CH ₃	Cl	n-пентил	Ph	H	O
178	CH ₃	Cl	n-пентил	Ph	H	S
179	CH ₃	H	Ph		H	O
180	CH ₃	H	2-Cl Ph		H	O
181	CH ₃	H	2-Cl Ph		H	S
182	CH ₃	H	H	PhOCH ₂	H	O
183	CH ₃	H	H	(4-CH ₃ Ph)OCH ₂	H	O

5

10

15

20

184	CH ₃	H	H		H	O
185	CH ₃	H	CH ₃	Et	H	O
186	CH ₃	H	CH ₃	Et	H	S
187	CH ₃	H	CH ₃	CF ₃ CF ₂	H	O
188	CH ₃	H	CH ₃	трет-бутил	H	O
189	CH ₃	H	Et	3-(5-CH ₃) пиридил	H	O
190	CH ₃	H	Et	4-пиридил	H	O
191	CH ₃	H	Et	4-пиридил	H	S
192	CH ₃	Et	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
193	CH ₃	Et	CH ₃	PhOCH ₂	H	S
194	CH ₃	Et	CH ₃	PhCH ₂ OCH ₂	H	O
195	CH ₃	н-пропил	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
196	CH ₃	н-пропил	CH ₃	PhOCH ₂	н-пропил	O
197	CH ₃	н-бутил	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
198	CH ₃	н-гексил	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
199	CH ₃	н-гексил	CH ₃	PhOCH ₂	H	S
200	CH ₃	н-гексил	изопро-пил	3-ClPh	H	O

25

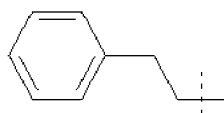
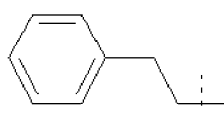
30

35

40

45

50

Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
201	CH ₃	н-гексил	Ph	3-ClPh	H	O
202	CH ₃	CH ₃ OCH ₂	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
203	CH ₃	Ph	н-бутил	3,4-ди-FPh	H	O
204	CH ₃	3-FPh	CH ₃	1-нафтил	H	O
205	CH ₃	4-пиридил	H	4-CF ₃ Ph	H	O
206	CH ₃	4-пиридил	H	4-CF ₃ Ph	H	S
207	CH ₃	Cl	CH ₃	3,5-ди-F-Ph	H	O
208	CH ₃	Br	CH ₃	CF ₃ CF ₂	H	O
209	CH ₃	Br	н-бутил	CF ₃ CF ₂	H	O
210	CH ₃	Br	н-бутил	CF ₃ CF ₂	Br	O
211	CH ₃	Br	Ph	CF ₃ CF ₂	Br	O
212	CH ₃	2-фурил	CH ₃	изобутил	H	O
213	CH ₃	2-фурил	CH ₃	изобутил	H	S
214	CH ₃	2-фурил	CH ₃	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
215	CH ₃	2-фурил	CH ₃	2-нафтил	H	O
216	CH ₃	2-фурил	i-Pr	изобутил	H	O
217	CH ₃	EtCO	н-пропил	3-CH ₃ OPh	EtCO	O
218	Et	H	H	циклопропил	H	O
219	Et	H	H	4-F Ph	H	O
220	Et	H	H	3,5-ди-F-Ph	H	O
221	Et	H	H	4-Cl PhCH ₂	H	O
222	Et	H	H	2-хинолинил	H	O
223	Et	H	CH ₃	PhCH ₂	H	O
224	Et	H	CH ₃	4-F PhCH ₂	H	O
225	Et	H	CH ₃	3,4-ди-F-PhOCH ₂	H	O
226	Et	H	CH ₃		H	O
227	Et	H	CH ₃		H	S

5

10

15

20

25

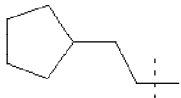
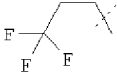
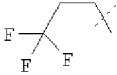
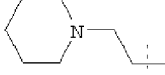
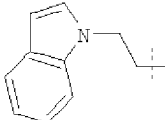
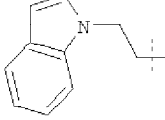
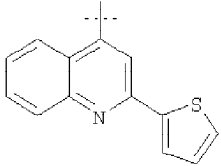
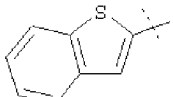
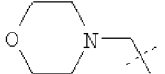
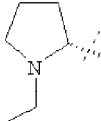
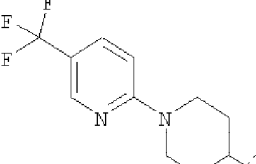
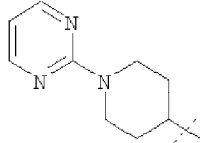
30

35

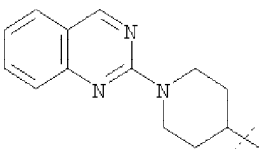
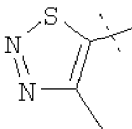
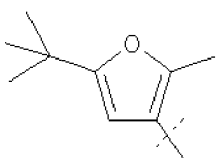
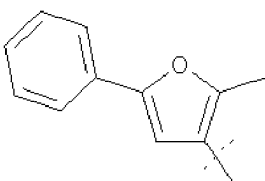
40

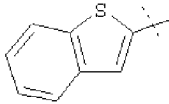
45

50

Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
228	Et	H	CH ₃		H	O
229	Et	H	CH ₃		H	O
230	Et	H	CH ₃		H	S
231	Et	H	CH ₃		H	O
232	Et	H	CH ₃		H	O
233	Et	H	CH ₃		H	S
234	Et	H	CH ₃	2-хинолинил	H	O
235	Et	H	CH ₃		H	O
236	Et	H	CH ₃		H	O
237	Et	H	CH ₃		H	O
238	Et	H	CH ₃		H	O
239	Et	H	CH ₃		H	O
240	Et	H	CH ₃		H	O

Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
--------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---

241	Et	H	CH ₃		H	o
242	Et	H	CH ₃		H	o
243	Et	H	CH ₃	(4-CH ₃ O)PhCH ₂ CH ₂	H	o
244	Et	H	CH ₃		H	o
245	Et	Cl	CH ₃		H	o
246	Et	Br	CH ₃		H	o
247	Et	H	Et	4-PhPh	H	o
248	Et	H	Et	4-PhPh	H	S
249	Et	H	Et	4-(4-CH ₃ Ph)Ph	H	o
250	Et	CH ₃	CH ₃	2-FPh	H	o
251	Et	CH ₃	CH ₃	2-FPh	CH ₃	o
252	Et	CH ₃	CH ₃	2-FPh	CH ₃	o
253	Et	CH ₃	CH ₃	2-FPh	CH ₃	S
254	Et	3-Cl Ph	Et	4-PhPh	H	o
255	Et	3-Cl Ph	Et	4-PhPh	H	S
256	Et	CH ₃ CO	H	4-FPh	H	o
257	Et	CH ₃ CO	изопропил	4-FPh	H	o
258	Et	CH ₃ CO	Ph	4-FPh	H	o
259	Et	CH ₃ CO	CH ₃	Циклогексил	CH ₃ CO	o
260	Et	CH ₃ CO	CH ₃	4-FPh	CH ₃ CO	o
261	Et	CH ₃ CO	Ph	4-FPh	CH ₃ CO	o
262	Et	CH ₃ CO	Ph	4-FPh	CH ₃ CO	S
263	Et	Cl	Et	4-(4-CH ₃ Ph)Ph	H	o
264	Et	Cl	Et	4-(4-CH ₃ Ph)Ph	Cl	o

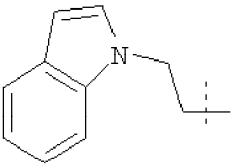
Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
265	Et	Cl	Et		Cl	O
266	Et	Br	Ph	2-OCH ₃ Ph	Br	O
267	CF ₃ CH ₂	H	H	н-бутил	H	O
268	CF ₃ CH ₂	H	H	Ph	H	O
269	CF ₃ CH ₂	H	H	3-пиридил	H	O
270	CF ₃ CH ₂	H	CH ₃	циклопентил	H	O
271	CF ₃ CH ₂	H	CH ₃	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
272	CF ₃ CH ₂	H	CH ₃	4-(CF ₃ O)Ph	H	S
273	CF ₃ CH ₂	H	CH ₃	4-(CHF ₂ O)Ph	H	O

5

10

15

20

274	CF ₃ CH ₂	H	CH ₃		H	O
275	CF ₃ CH ₂	H	н-бутил	(4-F Ph)OCH ₂	H	O
276	CF ₃ CH ₂	H	Ph	Ph	H	O
277	CF ₃ CH ₂	H	Ph	Ph	H	S
278	CF ₃ CH ₂	H	Ph	2-(5-CF ₃)фурил	H	O
279	CF ₃ CH ₂	H	Ph	2-тиенил	H	O
280	CF ₃ CH ₂	H	4-FPh	Ph	H	O
281	CF ₃ CH ₂	CH ₃	H	2-FPh	H	O
282	CF ₃ CH ₂	CH ₃	H	2-FPh	H	S
283	CF ₃ CH ₂	CH ₃	H	2-FPh	CH ₃	O
284	CF ₃ CH ₂	CH ₃	Et	3-CF ₃ Ph	н	O
285	CF ₃ CH ₂	CH ₃	н-бутил	(4-F Ph)OCH ₂	H	O
286	CF ₃ CH ₂	CH ₃	н-бутил	(4-F Ph)OCH ₂	H	S
287	CF ₃ CH ₂	CH ₃	Ph	2-тиенил	H	O
288	н-пропил	H	H	CH ₃	H	O
289	н-пропил	H	H	CH ₃	H	S
290	н-пропил	H	H	н-пропил	H	O
291	н-	H	н	циклобутил	H	O

25

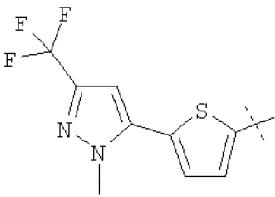
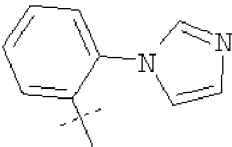
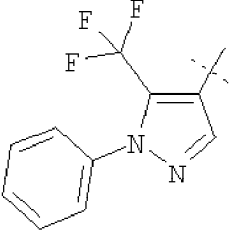
30

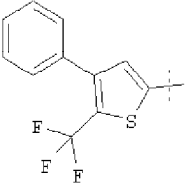
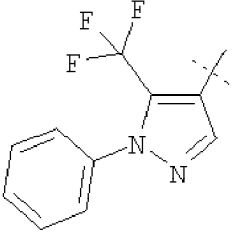
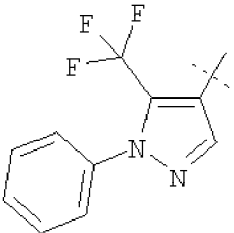
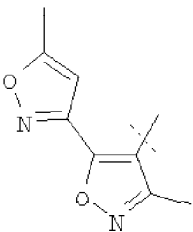
35

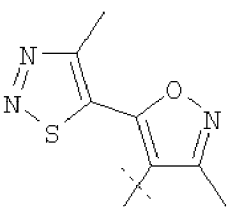
40

45

50

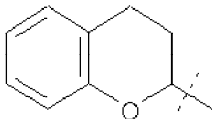
Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
	пропил					
292	н-пропил	H	H	циклогептил	H	O
293	н-пропил	H	H	3,4-ди-CH ₃ Ph	H	O
294	н-пропил	H	H	2-тиенил	H	O
295	н-пропил	H	H	2-тиенил	H	S
296	н-пропил	H	H		H	O
297	н-пропил	H	CH ₃	CH ₃	H	O
298	н-пропил	H	CH ₃	CH ₃	H	S
299	н-пропил	H	CH ₃	3-CF ₃ Ph	H	O
300	н-пропил	H	CH ₃	2-тиенил	H	O
301	н-пропил	H	CH ₃	3-(4-(OCH ₃)тиенил)	H	O
302	н-пропил	H	CH ₃	2-(5-(CH ₃)тиенил)	H	O
303	н-ил	H	CH ₃		H	O
304	н-пропил	H	CH ₃		H	O
305	н-пропил	CH ₃	CH ₃	3-BrPh	H	O

Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
306	н-пропил	CH ₃	CH ₃	3-BrPh	H	S
307	н-пропил	CH ₃	CH ₃	3-BrPh	CH ₃	O
308	н-пропил	CH ₃	CH ₃		H	O
309	н-пропил	CH ₃	CH ₃		H	O
310	н-пропил	н-пропил	CH ₃	3-ClPh	H	O
311	н-пропил	н-пропил	CH ₃	3-ClPh	H	S
312	н-пропил	CH ₃ OCH ₂	CH ₃	3-ClPh	H	O
313	н-пропил	CH ₃ CO	CH ₃	3-ClPh	H	O
314	н-пропил	PrCO	CH ₃	3-ClPh	H	O
315	н-пропил	PrCO	CH ₃	3-ClPh	PrCO	O
316	н-пропил	Cl	CH ₃		H	O
317	н-пропил	Cl	CH ₃		H	O

Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
318	н-пропил	Cl	CH ₃		H	O
319	н-пропил	Cl	H	Ph	Cl	O
320	н-пропил	Cl	CH ₃	Ph	Cl	O
321	н-пропил	Cl	CH ₃	Ph	Cl	S
322	н-пропил	Cl	н-пропил	3-CH ₃ OPh	Cl	O
323	н-пропил	Cl	н-пропил	3-пиридил	Cl	O
324	изопропил	H	H	Ph	H	O
325	изопропил	H	H	2-хиолинил	H	O

5

10

326	изопропил	H	H		H	O
327	изопропил	H	CH ₃	CH ₃	H	O
328	изопропил	H	CH ₃	трет-бутил	H	O
329	изопропил	H	CH ₃	н-гептил	H	O
330	изопропил	H	CH ₃	н-гептил	H	S
331	изопропил	H	CH ₃	2,4-ди-FPh	H	O
332	изопропил	H	CH ₃	2,4-ди-FPh	H	S
333	изопропил	H	CH ₃	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O

15

20

25

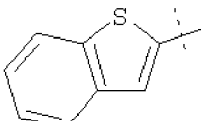
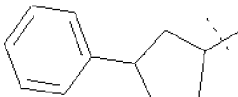
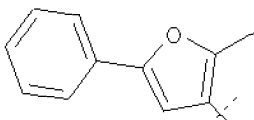
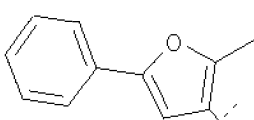
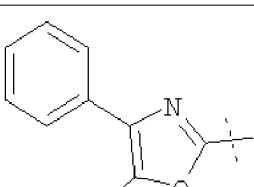
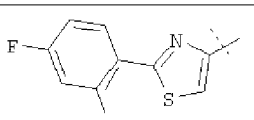
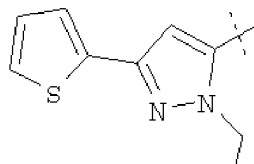
30

35

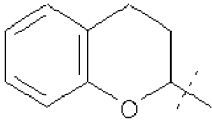
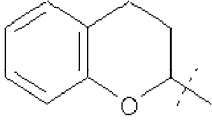
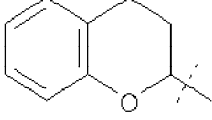
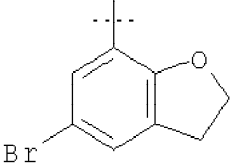
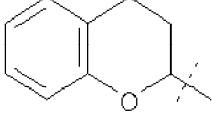
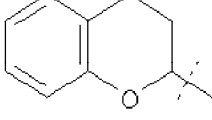
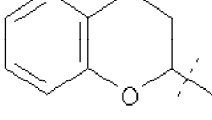
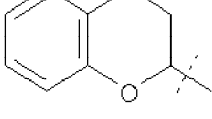
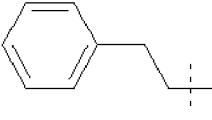
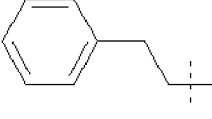
40

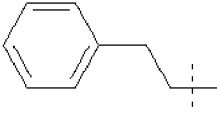
45

50

Порядковый №	R ¹	R ²	R ⁵	R ⁴	R ⁵	X
334	изопропил	H	н-пропил	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
335	изопропил	H	н-пропил	3,5-ди-ClPh	H	O
336	изопропил	H	Ph	2,4-ди-CF ₃ Ph	H	O
337	изопропил	H	4-FPh	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
338	изопропил	CH ₃	Et		H	O
339	изопропил	CH ₃	Et		H	O
340	изопропил	CH ₃	Et		H	O
341	изопропил	CH ₃	Et		H	S
342	изопропил	CH ₃	Et		H	O
343	изопропил	CH ₃	Et		H	O
344	изопропил	CH ₃	Et		H	O
345	изопропил	Et	CH ₃	3-CF ₃ Ph	H	O
346	изопропил	Et	CH ₃	3-EtPh	H	O

Порядковый №	R ¹	R ²	R ⁵	R ⁴	R ⁵	X
--------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---

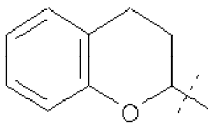
347	изопропил	н-пропил	H	PhOCH ₂	H	O
348	изопропил	н-пропил	H	PhOCH ₂	н-пропил	O
349	изопропил	н-пропил	H		H	O
350	изопропил	н-пропил	H		н-пропил	O
351	изопропил	н-пропил	H		H	S
352	изопропил	н-пропил	H		H	O
353	изопропил	н-пропил	н-бутил		H	O
354	изопропил	н-пропил	Ph		H	O
355	изопропил	н-бутил	H		H	O
356	изопропил	н-гексил	H		H	O
357	изопропил	Ph	H	CH ₃	H	O
358	изопропил	Ph	H	н-пропил	H	O
359	изопропил	Ph	H	н-пропил	H	S
360	изопропил	Ph	H		H	O
361	изопропил	Ph	H		H	S

Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
362	изопропил	Ph	CH ₃		H	O

5

10

15

363	изопропил	Ph	CH ₃		H	O
364	изопропил	Cl	Et	Ph	H	O
365	изопропил	Cl	Et	Ph	H	S
366	изопропил	Cl	Et	2-CH ₃ Ph	Cl	O
367	изопропил	Cl	н-пропил	3-FPh	H	O
368	изопропил	Cl	изопропил	3-FPh	H	O
369	изопропил	Cl	4-FPh	3-FPh	H	O
370	изопропил	Br	Et	2-CH ₃ Ph	Br	O
371	изопропил	Br	Et	2-CH ₃ Ph	Br	S
372	н-бутил	H	H	Циклогексил	H	O
373	н-бутил	H	H	Ph	H	O
374	н-бутил	H	H	4-FPh	H	O
375	н-бутил	H	H	3,5-ди-ClPh	H	O
376	н-бутил	H	H	3,5-ди-ClPh	H	S
377	н-бутил	H	CH ₃	3,4-ди-CH ₃ OPh	H	O
378	н-бутил	H	CH ₃	4-F PhOCH ₃	H	O

20

25

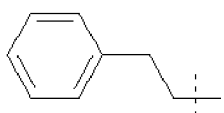
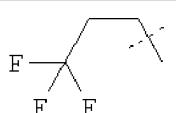
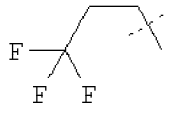
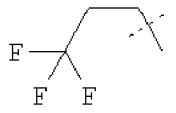
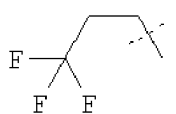
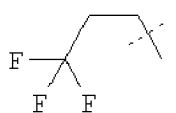
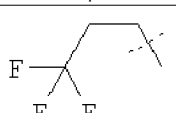
30

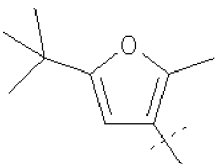
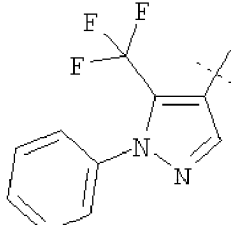
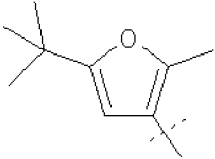
35

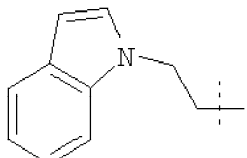
40

45

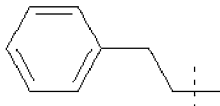
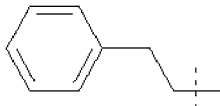
50

Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
379	н-бутил	H	CH ₃		H	O
380	н-бутил	H	CH ₃	(4-CH ₃ O)PhCH ₂ CH ₂	H	O
381	н-бутил	H	CH ₃		H	O
382	н-бутил	H	CH ₃		H	S
383	н-бутил	H	Et		H	O
384	н-бутил	H	н-пропил	циклобутил	H	O
385	н-бутил	H	н-пропил		H	O
386	н-бутил	H	изопропил		H	O
387	н-бутил	H	Ph	н-пропил	H	O
388	н-бутил	H	Ph		H	O
389	н-бутил	H	Ph	Ph	H	O
390	н-бутил	H	Ph	Ph	H	S
391	н-бутил	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃ Ph	H	O
392	н-бутил	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃ Ph	CH ₃	O
393	н-бутил	CH ₃	Et	4-CH ₃ Ph	H	O

394	н-бутил	CH ₃	Ph	4-CH ₃ Ph	H	O
Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
395	н-бутил	CH ₃ OCH ₂	CH ₃	2,4-ди-CH ₃ Ph	H	O
396	н-бутил	Cl	CH ₃		H	O
397	н-бутил	Cl	CH ₃		H	O
398	н-бутил	Cl	Ph		H	O
399	н-пентил	H	H	CH ₃	H	O
400	н-пентил	H	H	CH ₃	H	S
401	н-пентил	H	H	Et	H	O
402	н-пентил	H	H	циклопентил	H	O
403	н-пентил	H	H	циклопентил	H	S
404	н-пентил	H	H	циклопентил	H	O
405	н-пентил	H	H	Ph	H	O
406	н-пентил	H	H	Ph	H	S
407	н-пентил	H	H	2-фурил	H	O
408	н-пентил	H	H	2-(5-CF ₃)фурил	H	O
409	н-пентил	H	H	2-тиенил	H	O

Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
410	н-пентил	H	H	3,4-ди-Cl Ph	H	O
411	н-пентил	H	CH ₃	н-бутил	H	O
412	н-пентил	H	CH ₃	н-бутил	H	S
413	н-пентил	H	CH ₃		H	O
414	н-пентил	H	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
415	н-пентил	H	CH ₃	PhCH ₂ OCH ₂	H	O
416	н-пентил	H	Et	2-FPh	H	O
417	н-пентил	H	Et	2-FPh	H	S
418	н-пентил	H	4-CH ₃ Ph	2-FPh	H	O
419	н-пентил	CH ₃	Et	4-CH ₃ Ph	H	O
420	н-пентил	Cl	CH ₃	н-бутил	H	O
421	н-пентил	Cl	CH ₃	Ph	H	O
422	н-пентил	Cl	CH ₃	Ph	H	S
423	н-пентил	Cl	CH ₃	4-PhPh	H	O

5

424	н-пентил	Cl	CH ₃		H	O
425	н-пентил	Cl	CH ₃		Cl	O

10

Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
426	н-пентил	PrCO	CH ₃	4-CH ₃ Ph	PrCO	O
427	н-пентил	Ph	CH ₃	3-BrPh	H	O
428	н-пентил	2-тиенил	CH ₃	3-BrPh	2-тиенил	O
429	н-гексил	H	H	2-FPh	H	O
430	н-гексил	H	CH ₃	циклопентил	H	O
431	н-гексил	H	CH ₃	циклогептил	H	O
432	н-гексил	H	CH ₃	2-FPh	H	O
433	н-гексил	H	CH ₃	2-FPh	H	S
434	н-гексил	H	Et	2-FPh	H	O
435	н-гексил	H	н-пропил	2-FPh	H	O
436	н-гексил	H	изопропил	2-FPh	H	O
437	н-гексил	H	Ph	2-FPh	H	O
438	н-гексил	CH ₃ CO	CH ₃	2,4-ди-CH ₃ Ph	H	O
439	н-гексил	CH ₃ OCH ₂	CH ₃	2,4-ди-CH ₃ Ph	H	O
440	н-гексил	Ph	Et	Ph	H	O
441	н-гексил	Ph	Et	Ph	H	S
442	н-гексил	Ph	Et	4-пиридил	H	O

15

20

25

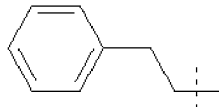
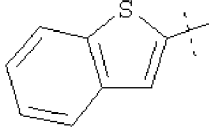
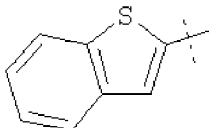
30

35

40

45

50

Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
443	н-гексил	Br	Et	Ph	Br	O
444	н-гексил	Br	Et	2-FPh	Br	O
445	циклопропил	H	H	циклопентил	H	O
446	циклопропил	H	H	2,4-ди-ClPh	H	O
447	циклопропил	H	H		H	O
448	циклопропил	H	CH ₃	3-FPh	H	O
449	циклопропил	H	CH ₃	3-FPh	H	S
450	циклопропил	H	CH ₃		H	O
451	циклопропил	H	Et		H	O
452	циклопропил	H	н-пропил	4-CF ₃ Ph	H	O
453	циклопропил	H	изопропил	Ph	H	O
454	циклопропил	H	изопропил	3-пиридил	H	O
455	циклопропил	H	н-бутил	4-CF ₃ Ph	H	O
456	циклопропил	H	н-гексил	Ph	H	O
457	циклопропил	H	н-гексил	4-CF ₃ Ph	H	O
458	циклопропил	H	Ph	Ph	H	O

Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
--------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---

5

10

15

20

25

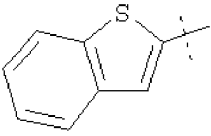
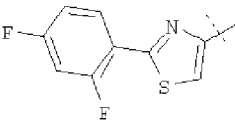
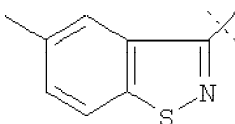
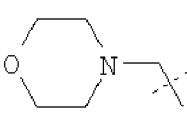
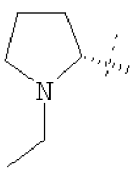
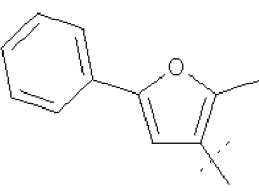
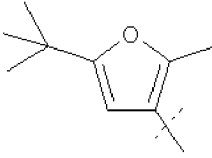
30

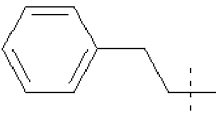
35

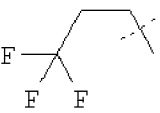
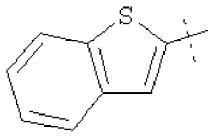
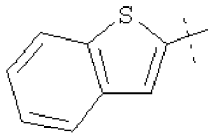
40

45

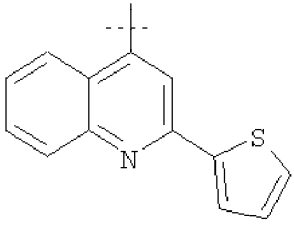
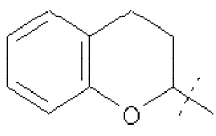
50

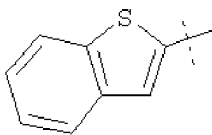
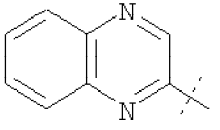
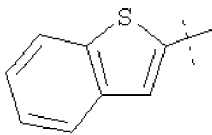
459	циклобутил	H	CH ₃	4-CH ₃ Ph	H	O
460	циклобутил	H	Et		H	O
461	циклобутил	H	Et		H	O
462	циклобутил	H	Et		H	O
463	циклобутил	H	Et		H	O
464	циклобутил	H	Et		H	O
465	циклобутил	H	4-F Ph		H	O
466	циклобутил	Cl	CH ₃	3-ClPh	Cl	O
467	циклобутил	Cl	CH ₃	3-ClPh	Cl	S
468	циклопентил	H	H	3-CF ₃ Ph	H	O
469	циклопентил	H	CH ₃	2,4-ди-CF ₃ Ph	H	O
470	циклопентил	H	CH ₃	2,4-ди-CF ₃ Ph	H	S
471	циклопентил	H	н-бутил		H	O
472	циклопентил	H	3-F Ph	4-CH ₃ Ph	H	O

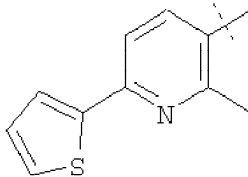
Порядковый №	R1	R2	R3	R4	R5	X
473	циклопентил	CH ₃	CH ₃	Ph	H	O
474	циклопентил	CH ₃	CH ₃	3,5-ди-ClPh	H	O
475	циклопентил	CH ₃	CH ₃	Ph	H	S
476	циклопентил	Et	CH ₃	Ph	H	O
477	циклопентил	Cl	CH ₃	Ph	Cl	O
478	циклопентил	Cl	CH ₃	Ph	Cl	S
479	циклогексил	H	H	3-FPh	H	O
480	циклогексил	H	H	2,4-ди-CH ₃ Ph	H	O
481	циклогексил	H	H		H	O

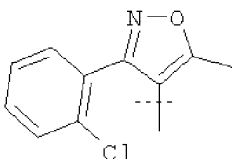
482	циклогексил	H	CH ₃	н-пропил	H	O
483	циклогексил	H	CH ₃	н-пропил	H	S
484	циклогексил	H	CH ₃		H	O
485	циклогексил	H	CH ₃	3-ClPh	H	O
486	циклогексил	H	CH ₃	3-ClPh	H	S
487	циклогексил	H	CH ₃		H	O
488	циклогексил	H	Et		H	O

Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
489	циклогексил	H	н-пропил	4-CF ₃ Ph	H	O
490	циклогексил	H	н-пропил	3-пиридил	H	O
491	циклогексил	H	изопропил	Ph	H	O
492	циклогексил	H	изопропил	3-пиридил	H	O
493	циклогексил	H	н-бутил	3-ClPh	H	O
494	циклогексил	H	н-пентил	3-ClPh	H	O
495	циклогексил	H	н-гексил	4-CF ₃ Ph	H	O
496	циклогексил	H	4-F Ph	Ph	H	O
497	циклогексил	CH ₃	CH ₃	3-CH ₃ Ph	H	O
498	циклогексил	CH ₃	CH ₃	3-CH ₃ Ph	H	S
499	циклогексил	CH ₃	Et	3-пиридил	CH ₃	O
500	циклогексил	Et	CH ₃	2-F-4-CF ₃ Ph	Et	O
501	циклогексил	2-тиенил	i-Pr	3-пиридил	H	O
502	циклогексил	Cl	CH ₃	2,3-ди-CH ₃ Ph	H	O
503	циклогексил	Cl	CH ₃	2,3-ди-CH ₃ Ph	H	S
504	2-пропенил	H	H	CH ₃	H	O

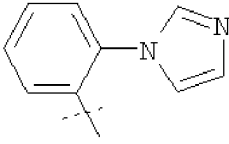
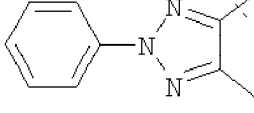
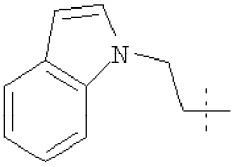
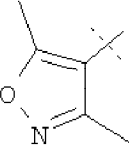
Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
505	2-пропенил	H	H	Изопентил	H	O
506	2-пропенил	H	H	циклопентил	H	O
507	2-пропенил	H	H	Ph	H	O
508	2-пропенил	H	H	Ph	H	S
509	2-пропенил	H	H	2-хиолинил	H	O
510	2-пропенил	H	H		H	O
511	2-пропенил	H	CH ₃		H	O
512	2-пропенил	H	CH ₃	2,4-ди-FPh	H	O
513	2-пропенил	H	CH ₃	2,4-ди-FPh	H	S
514	2-пропенил	H	CH ₃	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
515	2-пропенил	H	Et	2-нафтил	H	O

Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
516	2-пропенил	H	Et	2-нафтил	H	S
517	2-пропенил	H	Et		H	O
518	2-пропенил	H	Et		H	O
519	2-пропенил	H	н-пропил	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
520	2-пропенил	H	Ph	2,4-ди-CF ₃ Ph	H	O
521	2-пропенил	H	4-F Ph	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
522	2-пропенил	CH ₃	Et		H	O
523	2-пропенил	Cl	CH ₃	3-CF ₃ Ph	Cl	O
524	2-пропенил	Cl	CH ₃	3-CF ₃ Ph	Cl	S
525	2-пропенил	Br	Et	3-CF ₃ Ph	Br	O
526	2-изобутенил	H	H	3-пиридил	H	O

Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
527	2-изобутенил	H	H		H	O
528	2-изобутенил	H	CH ₃	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
529	2-изобутенил	H	CH ₃	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
530	2-изобутенил	H	CH ₃	4-(CF ₃ O)Ph	H	S
531	2-изобутенил	H	н-бутил	4-(CH ₃ O)Ph	H	O
532	2-изобутенил	H	н-бутил	(4-F Ph)OCH ₂	H	O
533	2-изобутенил	H	н-бутил	(4-CH ₃ O)PhCH ₂ CH ₂	H	O
534	2-изобутенил	H	Ph	2-тиенил	H	O
535	2-изобутенил	H	4-FPh	Ph	H	O
536	2-изобутенил	CH ₃ CO	Ph	циклогексил	H	O
537	2-изобутенил	CH ₃ CO	Ph	3-F Ph	H	O

Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
538	4-пентенил	H	CH ₃	Ph	H	O
539	4-пентенил	H	CH ₃	Ph	H	S
540	5-гексенил	H	H	Ph	H	O
541	5-гексенил	H	CH ₃	2-FPh	H	O
542	5-гексенил	H	CH ₃	2-FPh	H	S
543	5-гексенил	H	CH ₃		H	O
544	5-гексенил	H	изопропил	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
545	5-гексенил	H	Ph	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
546	5-гексенил	CH ₃ O	CH ₃	2-CH ₃ Ph	CH ₃ CO	O

547	CH ₃ O	H	H	циклобутил	H	O
548	CH ₃ O	H	H	2,4-ди-FPh	H	O
549	CH ₃ O	H	H	(4-CH ₃)PhCH ₂	H	O
550	CH ₃ O	H	H	2-хинолинил	H	O
551	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	O
552	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	S
553	CH ₃ O	H	CH ₃	3-CF ₃ Ph	H	O

Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
554	CH ₃ O	H	CH ₃	2-фурил	H	O
555	CH ₃ O	H	CH ₃	2-фурил	H	S
556	CH ₃ O	H	CH ₃	2-тиенил	H	O
557	CH ₃ O	H	CH ₃	3-(4-(OCH ₃)тиенил)	H	O
558	CH ₃ O	H	CH ₃		H	O
559	CH ₃ O	H	н-пропил	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
560	CH ₃ O	H	4-F Ph	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
561	CH ₃ O	Br	изобутил	3-CF ₃ Ph	Br	O
562	CH ₃ O	H	CH ₃		H	O
563	EtO	3-F Ph	Et	циклопентил	H	O
564	EtO	H	H	CH ₃	H	O
565	EtO	H	H	CH ₃	H	S
566	EtO	H	H	3,4-ди-CH ₃ Ph	H	O
567	EtO	H	CH ₃	н-пропил	H	O
568	EtO	H	CH ₃	циклобутил	H	O
569	EtO	H	CH ₃	циклогептил	H	O
570	EtO	H	CH ₃	циклогептил	H	S
571	EtO	H	CH ₃		H	O
572	EtO	H	CH ₃	3,4-ди-FPh	H	O
573	EtO	H	CH ₃		H	O
574	EtO	H	н-бутил	2-тиенил	H	O
575	EtO	H	Ph	2-тиенил	H	O
576	EtO	CH ₃	CH ₃	4-BrPh	H	O
577	EtO	Cl	CH ₃	н-гексил	H	O
578	EtO	Cl	CH ₃	2-ClPh	H	O
579	EtO	Cl	CH ₃	2-ClPh	H	S
580	EtO	Cl	н-бутил	Ph	Cl	O

Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
581	(i-Pr)O	H	H	CH ₃	H	O
582	(i-Pr)O	H	H	CH ₃	H	S

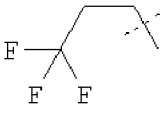
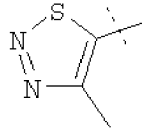
5

10

15

20

25

583	(i-Pr)O	H	H	3,5-ди-ClPh	H	O
584	(i-Pr)O	H	CH ₃		H	O
585	(i-Pr)O	H	CH ₃	3-Cl-5-FPh	H	O
586	(i-Pr)O	H	CH ₃	3-Cl-5-FPh	H	S
587	(i-Pr)O	H	CH ₃		H	O
588	(i-Pr)O	H	изопропил	4-BrPh	H	O
589	(i-Pr)O	H	4-F Ph	3,4-ди-FPh	H	O
590	(i-Pr)O	CH ₃	Et	2-тиенил	H	O
591	(i-Pr)O	CH ₃ CO	Et	2-тиенил	CH ₃ CO	O
592	(i-Pr)O	Cl	3-F Ph	2,4-ди-FPh	Cl	O
593	n-BuO	H	H	циклопентил	H	O
594	n-BuO	H	H	циклооктил	H	O
595	n-BuO	H	H	циклооктил	H	S
596	n-BuO	H	Et	циклооктил	H	O
597	n-BuO	H	Et	Ph	H	O
598	n-BuO	H	Et	2,4-ди-FPh	H	O
599	n-BuO	H	Et	PhOCH ₂	H	O
600	n-BuO	H	изопропил	циклооктил	H	O
601	n-BuO	H	n-гексил	циклооктил	H	O
602	n-BuO	CH ₃	CH ₃	3,5-ди-FPh	H	O
603	n-BuO	PrCO	Et	3,5-ди-CH ₃ Ph	H	O
604	n-BuO	Br	Ph	циклооктил	Br	O
605	(H-пентил)O	H	CH ₃	3-Br Ph	H	O

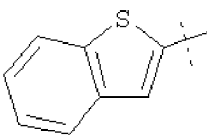
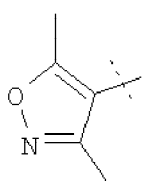
30

35

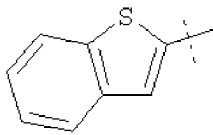
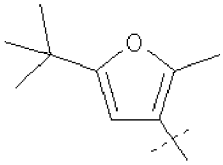
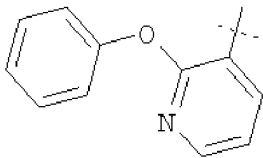
40

45

50

Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
606	(н-пентил)O	H	CH ₃	3-Br Ph	H	S
607	(н-пентил)O	H	CH ₃	2-нафтил	H	O
608	(н-пентил)O	H	CH ₃		H	O
609	(н-гексил)O	H	CH ₃	циклопропил	H	O
610	(н-гексил)O	H	CH ₃	н-пентил	H	O
611	(н-гексил)O	H	CH ₃	3-Br Ph	H	O
612	(н-гексил)O	H	CH ₃	2-нафтил	H	O
613	(изогексил)O	CH ₃ OCH ₂	Et	Ph	H	O
614	(изогексил)O	CH ₃ OCH ₂	Et	Ph	H	S
615	CO ₂ H	H	H	3,5-ди-ClPh	H	O
616	CO ₂ H	H	CH ₃	3,5-ди-ClPh	H	O
617	CO ₂ H	H	пропил	Ph	H	O
618	CO ₂ H	H	пропил		H	O
619	CO ₂ H	H	CH ₃	Ph	H	O

Порядковый №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
--------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---

620	CO ₂ H	H	CH ₃		H	O
621	CO ₂ H	H	CH ₃		H	O
622	CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	3,5-ди-ClPh	H	O
623	CO ₂ H	CH ₃	изопропил	3-BrPh	H	O
624	CO ₂ H	CH ₃	изопропил	3-BrPh	CH ₃	O
625	CO ₂ H	CH ₃	4-F Ph	пропил	H	O
626	CO ₂ H	Et	H	4-FPh	H	O
627	CO ₂ H	Et	H	4-FPh	Et	O
628	CO ₂ H	Et	CH ₃	4-FPh	Et	O
629	CO ₂ H	Et	пропил	Ph	H	O
630	CO ₂ H	Et	пропил	Ph	H	S
631	CO ₂ H	Ph	CH ₃	2-фурил	H	O
632	CO ₂ H	Ph	CH ₃	2-фурил	H	S
633	CO ₂ H	3-Br Ph	Ph	2-тиенил	H	O
634	CO ₂ H	n-PrCO	H	3-ClPh	H	O
635	CO ₂ H	n-PrCO	H	3-пиридил	H	O
636	CO ₂ H	n-PrCO	H		H	O
637	CO ₂ H	n-PrCO	CH ₃	3-ClPh	H	O
638	CO ₂ H	n-PrCO	CH ₃	3-ClPh	n-PrCO	O
639	CO ₂ H	n-пентилCO	Ph	3-ClPh	H	O

Соль соединения формулы I можно получить *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединения или путем введения очищенного соединения, использующегося в виде свободного основания, в реакцию с подходящей органической или неорганической кислотой и выделения полученной таким образом соли. Аналогичным образом, когда соединение формулы I содержит карбоксильный фрагмент (например, R=H), соль указанного соединения формулы I можно получить путем его отдельного введения в реакцию с подходящей органической или неорганической кислотой и выделения полученной таким образом соли.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает относительно нетоксичную молекулярную соль с неорганической или органической кислотой соединения, соответствующего настоящему изобретению (см., например, Berge et al., J. Pharm. Sci. 66:1-19, 1977).

Типичные соли соединения формулы I включают обычные нетоксичные соли и четвертичные соли аммония, которые получают, например, из неорганических или органических кислот или оснований способами, хорошо известными в данной области техники. Например, такие молекулярные соли кислот включают ацетат, адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циннамат, цикlopentanпропионат, глюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, итаконат, лактат, малеат, манделат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат,

пропионат, сукцинат, сульфонат, тартрат, тиоцианат, тозилат, ундеканоат и т.п.

Основные соли включают, например, соли щелочных металлов, такие как соли калия и натрия, щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, и соли аммония с органическими основаниями, такими как дициклогексиламин и N-метил-D-глюкамин. Кроме того, содержащие азот основные группы в сопряженном основании можно превратить в четвертичные соединения с помощью таких реагентов, как низшие алкилгалогениды, такие как метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, -бромиды и -йодиды; диалкилсульфаты, такие как диметил-, диэтил- и дибутилсульфаты, и диамилсульфаты, галогениды с длинными цепями, такие как децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, -бромиды и -йодиды, арилалкилгалогениды, такие как бензил- и фенетилбромиды, и т.п.

Сложные эфиры формулы I в настоящем изобретении представляют собой нетоксичные, фармацевтически приемлемые сложные эфиры, например, алкильные сложные эфиры, такие как метиловые, этиловые, пропиловые, изопропиловые, бутиловые, изобутиловые или пентиловые сложные эфиры. Можно использовать дополнительные сложные эфиры, например метиловый сложный эфир или фенил-C₁-C₅-алкил. Соединения формулы I можно этерифицировать с помощью множества различных методик, включая введение подходящего ангидрида, карбоновой кислоты или хлорангидрида кислоты со спиртовой группой соединения формулы I. Для облегчения ацилирования подходящий ангидрид можно ввести в реакцию со спиртом в присутствии основания, такого как 1,8-бис[диметиламино]-нафталин или N,N-диметиламинопиридин. Подходящую карбоновую кислоту можно ввести в реакцию со спиртом в присутствии дегидратирующего реагента, такого как дициклогексил-карбодиимид, 1-[3-диметиламинопропил]-3-этилкарбодиимид или с другими растворимыми в воде дегидратирующими реагентами, которые используются для проведения реакции путем удаления воды, и, необязательно, в присутствии катализатора ацилирования. Этерификацию также можно осуществить с использованием подходящей карбоновой кислоты в присутствии трифторуксусного ангидрида и, необязательно, пиридина, или в присутствии N,N-карбодиимидазола с пиридином. Реакцию хлорангидрида кислоты со спиртом можно провести с использованием катализатора ацилирования, такого как 4-DMAP или пиридин.

Специалист в данной области техники должен хорошо знать, как успешно осуществить эти, а также другие способы этерификации спиртов.

Кроме того, во время осуществления любого из указанных выше способов получения сложных эфиров к чувствительным или реакционноспособным группам соединения формулы I может потребоваться присоединить или от них удалить защитные группы. Обычно защитные группы можно присоединять или удалять обычными способами, хорошо известными в данной области техники (см., например, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: New York, (1999)).

В зависимости от положения и природы различных необходимых заместителей соединения формулы I могут содержать один или большее количество асимметрических центров. Асимметрические атомы углерода могут находиться в (R)- или (S)-конфигурации. Предпочтительными являются изомеры с такой абсолютной конфигурацией, которые дают соединения формулы I, обладающие более желательной биологической активностью. В некоторых случаях асимметрия может возникать вследствие заторможенного вращения вокруг данной связи, например центральной связи, соединяющей два ароматических кольца заданных соединений.

Заместители у кольца могут находиться в цис- или транс-форме, а заместители у двойной связи могут находиться в Z- или E-форме.

Предполагается, что в объем настоящего изобретения включены все изомеры (включая энантиомеры и диастереоизомеры), наличие которых обусловлено природой асимметрических центров или заторможенным вращением, как описано выше, в виде разделенных, чистых или частично очищенных изомеров или их рацемических смесей. Очистка указанных изомеров и разделение указанных смесей изомеров могут быть выполнены по стандартным методикам, известным в данной области техники.

Конкретный способ, применяющийся для получения соединений, соответствующих

настоящему изобретению, зависит от конкретного необходимого соединения. Все такие факторы, как выбор конкретного фрагмента X и конкретных заместителей, возможных для различных положений в молекуле, играют роль в схеме получения конкретных соединений, соответствующих настоящему изобретению. Эти факторы легко устанавливаются

5 специалистом с общей подготовкой в данной области техники.

Обычно соединения, соответствующие настоящему изобретению, можно получить с помощью стандартных методик, известных в данной области техники, и с помощью аналогичных им способов. Соединения формулы I обычно можно синтезировать по Схемам реакций 1, 2 и 3. Схемы реакций 1 и 2 показывают, как получить промежуточные продукты, которые с помощью сочетания, показанного на Схеме реакций 3, приводят к соединениям формулы I.

Путь (A) на Схеме реакций 1 представляет собой способ получения соединений 4 и 5, в которых Rⁿ означает C₁-C₆ низший алкил или бензил, R³ означает не водород и X означает O. На первой стадии показана защита кислотной группы продажного производного аспартата 1 с помощью способа, хорошо известного в данной области техники, такого как, например, получение силилового сложного эфира с последующим N-ацилированием соответствующим производным R⁴-кислоты, R⁴COY, где Y означает отщепляющуюся группу, такую как галогенидная. В заключение у соединения удаляют защитную группу с помощью способа, хорошо известного в данной области техники, такого как, например, в случае силилового сложного эфира, обработка водой с получением соединения 2. Альтернативно, конденсация защищенной формы соединения 1 со свободной карбоновой кислотой, такой как R⁴COOH, в присутствии дегидратирующего реагента, такого как DCC или EDCI, также дает соединение 2. После этого соединение 2 несколькими способами можно превратить в соединение 3, в котором R³ является таким, как определено для соединений формулы I. Например, один такой способ, когда R³=Me, представляет собой хорошо известную реакцию Дэкина-Веста, которую обычно проводят с использованием уксусного ангидрида и пиридина. Если R³ означает не водород, соединение 2 можно превратить в хлорангидрид кислоты с помощью реагента, такого как тионилхлорид, и ввести в реакцию с реагентом Гриньяра, таким как R³Mg-галоген, и получить соединение 3. Можно использовать другие способы получения кетонов соединения 3 из кислот и производных кислот, например, путем использования амидов Вейнреба, которые известны специалистам в данной области техники. Затем соединение 3 циклизуют в кислой среде в условиях дегидратации с использованием, например, оксихлорида фосфора или смеси серной кислоты с уксусным ангидридом, обычно при нагревании, и получают соединение 3, в котором X означает O и группа R³ присоединена в положении 5.

Специалисты в данной области техники должны понимать, что соединение 4 и тем самым соединение 5 могут существовать в двух региоизомерных формах в зависимости от места присоединения групп R³, CH₂CO₂Rⁿ и CH₂CH₂OH. С использованием пути (B) можно получить соединение 4, в котором R³ присоединен в положении 4 и карбоксиметильная боковая цепь присоединена в положении 5, т.е. по сравнению с путем (A) группы поменялись местами. С помощью пути (B) продажную аминокислоту, соединение 6, можно ацилировать в щелочной среде, например, с использованием водного раствора гидроксида натрия, с помощью подходящего производного R⁴-кислоты (например, R⁴COY), где Y означает отщепляющуюся группу, такую как хлоридную, и получить N-ацилированный продукт 7. Соединение 7 затем можно ввести в реакцию сочетания со сложным эфиром уксусной кислоты в присутствии сильного нуклеофильного основания и получить сложный кетозфир 8, в котором Rⁿ означает C₁-C₆алкил или бензил. Циклизация соединения 8 с использованием дегидратирующего реагента, такого как POCl₃, дает соединение 4, в котором X=O и R³ присоединен в положении 4. Реакция соединения 8 с нуклеофильным серосодержащим реагентом, таким как P₂S₅, в растворителях, таких как пиридин или ацетонитрил/триэтиламин, при необходимости с нагреванием, дает соединение 4, в котором X=S и R³ присоединен в положении 4.

Путь (C) Схемы реакций 1 представляет собой получение соединения 4 из сложных

кетозэфиров 9 или 10, где Y означает отщепляющуюся группу, такую как галогенидная, и R" означает C₁-C₆алкил или бензил. Соединение 9 или 10 можно выбрать в качестве исходного вещества в зависимости от того, означает ли группа R³ в искомом конечном продукте водород или же она присоединена в положение 4 или 5. В соответствии с этим

5 соединение 9 или 10 можно ввести в реакцию с амидом или тиамидом, где X означает O или S, и получить соединение 4. Сложные кетозефир 9 или 10 имеются в продаже или их можно получить способами, хорошо известными в данной области техники, такими как бромированием продажных кетозэфиров 9 или 10, в которых Y означает водород. Амиды (R⁴C(=X)NH₂), где X означает O, могут быть продажными амидами карбоновых кислот или

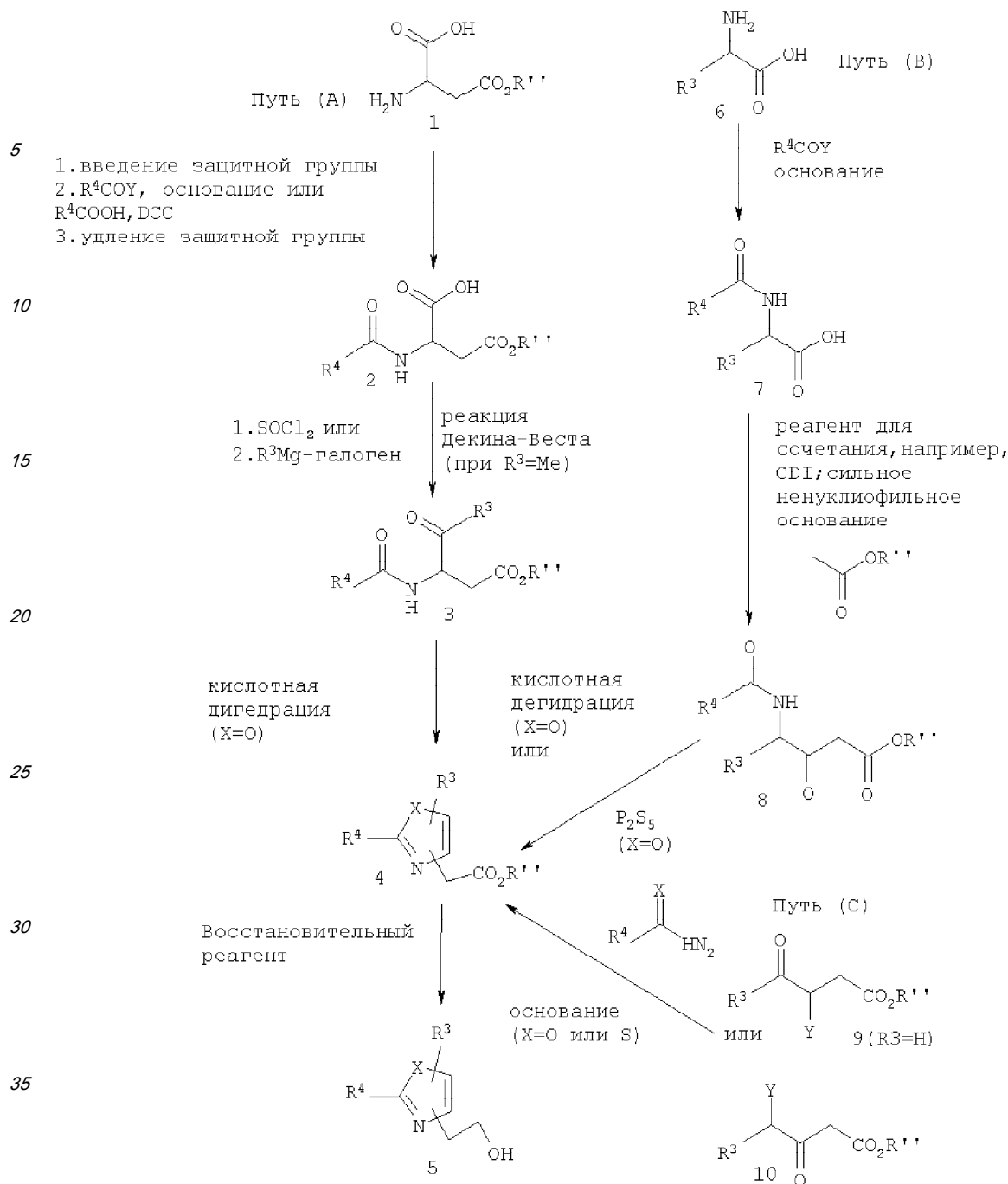
10 их можно получить из соответствующих продажных кислот или хлорангидридов кислот хорошо известными способами. Тиамида (R⁴C(=X)NH₂), где X означает S, могут быть продажными тиамидами или их можно получить из соответствующих продажных амидов известными способами, такими как способом с использованием реагента Лавессона. Реакция сложного кетозефира 9 с амидом или тиамидом в присутствии основания дает

15 соединение 4, т.е. оксазол или тиазол соответственно, где R³ означает не водород и расположен в положении 4. Реакция сложного кетозефира 10 с амидом или тиамидом в присутствии основания дает соединение 4, т.е. оксазол или тиазол соответственно, где R³ расположен в положении 5.

Все пути (A), (B) и (C) приводят к соединению 4, в котором R³ и R⁴ являются такими, как

20 определено для соединений формулы I, и в котором R" означает низший алкил или бензил. Затем соединение 4 можно восстановить в соединение 5 с использованием восстановительного реагента, такого как алюмогидрид лития, борогидрид лития или другие подходящие доноры водорода, в условиях, хорошо известных в данной области техники.

25 Схема реакции 1



На Схеме реакций 2 представлено превращение продажного гидроксикетона 11 в производное с защитной группой 12 по реакции с R^7-Y в присутствии основания, где R^7 означает C_1-C_6 алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя фенил или оксогруппу, C_1-C_6 триалкилсилил, арилалкилсилил или COR^8 ; и R^8 означает C_1-C_6 алкил или фенил, необязательно содержащий в качестве заместителя C_1-C_6 алкил, галоген или нитрогруппу; и Y означает отщепляющуюся группу. "C₁-C₆триалкилсилил" означает три независимо выбранные линейные или разветвленные цепочечные алкильные группы, содержащие от 1 до примерно 6 атомов углерода, каждая из которых связана с кремнием, и включает такие группы, как триметилсилильная, трет-бутилдиметилсилильная и т.п. "Арилалкилсилил" означает хотя бы одну фенильную или замещенную фенильную группу, связанную с кремнием, с соответствующим количеством независимо выбранных линейных или разветвленных цепочечных алкильных групп, содержащих от 1 до примерно 6 атомов углерода, каждая из которых связана с кремнием, и включает такие группы, как трет-бутилдифенилсилил, метилдифенилсилил, диметилпентафторфенилсилил и т.п. "Отщепляющаяся группа" включает галогенидные, такие как I, Br и Cl; карбоксилаты,

такие как ацетаты и трифторацетаты, и арил- и алкилсульфонаты, такие как метансульфонаты (мезилаты) и п-толуолсульфонаты (тозилаты) и т.п.

В соединение 12 заместители R^2 (как показано в формуле I) вводят, например, с помощью реакции с источником электрофильного галогена или реакции Фриделя-Крафтса в присутствии кислоты Льюиса и R^2-Y , где Y является таким, как описано выше, с получением замещенного кетона 13. Альтернативно, галогенированные соединения, полученные таким образом (например, содержащие бром или йод в качестве заместителей), можно ввести в реакцию сочетания с самыми различными компонентами при катализе соединениями металлов с использованием комплексов и соединений элементов, таких как палладий и никель, хорошо известных специалистам в данной области техники, с получением замещенного кетона 13. Примеры таких катализаторов включают тетракис(трифенилфосфин)-палладий(О) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]-дихлорпалладий(II) и аналогичные соединения никеля(О) и никеля(II); и примеры компонентов для реакции сочетания включают бороновые кислоты и сложные эфиры (хорошо известное сочетание Судзуки, проводимое в растворителях, таких как толуол, в присутствии основания, такого как карбонат калия), и металлоорганические соединения, такие как реагенты Гриньяра, цинкорганические соединения (сочетание Негиши) и оловоорганические производные (сочетание Стилле), и условия проведения таких реакций хорошо известны. Кроме того, такие галогенированные соединения можно ввести в реакцию сочетания со вторичными аминами, такими как пиперидин, с использованием аналогичных палладиевых или никелевых катализаторов (сочетание Гартвига или Бухвальда) с получением других замещенных кетонов 13.

Последующая реакция соединения 13 с источником галогена или R^5-Y (где R^5 является таким, как описано для формулы I) при аналогичных условиях дает дизамещенное соединение 14. Реакцию Виттига или модификацию Хорнера-Эммонса-Вадсворта, известные в данной области техники, можно использовать для превращения 14 в соединение 15. Например, реакция соединения 14 с триалкилфосфоно-ацетатом, где R'' означает низший алкил и R является таким, как описано для формулы I, в присутствии сильного основания, такого как гидрид натрия, дает соединение 15. Аналогичным образом соединение 13 можно превратить в соединение 15, где R^5 означает H.

Независимо от того, какая смесь изомеров соединения 15 получается, любой изомер (E или Z) или смесь их обоих можно превратить в соединение 17 путем каталитического гидрирования или восстановления гидридным реагентом, способным к 1,4-присоединению (сопряженному), которое известно специалистам в данной области техники. Этот путь является особенно подходящим для получения соединения 17, в котором R^1 означает водород.

Соединение 17, в котором R^1 означает COOR, можно получить с помощью стандартных реакций конденсации, например, с помощью хорошо известной реакции Кневенагеля. В таких случаях кетон 13 или 14 можно ввести в реакцию с подходящим компонентом реакции сочетания, содержащим активный водород, при воздействии кислотных реагентов, таких как тетрахлорид титана, или основных реагентов, таких как пиперидин, в подходящих растворителях. Продукт 15b (соединение 15, в котором R^1 означает COOR) можно восстановить в 17b (соединение 17, в котором R^1 означает COOR), которое можно дополнительно алкилировать другой группой R^1 в присутствии основания, гидролизовать и декарбоксилировать с получением 17d (соединение 17, в котором R^1 означает не COOH и R означает H).

Переэтерификация 17d и удаление защитной группы R^7 дает 17c. Переэтерификацию можно проводить при стандартных условиях с помощью хорошо известной этерификации Фишера путем обработки кислотой и спиртом или по реакции с диазоалкильными реагентами или с электрофильными реагентами, такими как, например, метилйодид или диметилсульфат. Соединение 17, в котором R^1 означает алкоксил, можно получить аналогичной реакцией конденсации кетона 13 или 14 с силилированным сложным эфиром енола формулы $R^1CH=C(OR'')O$ -алкилсил, в котором R^1 означает алкоксил, при

воздействии кислотных реагентов, таких как тетрахлорид титана, и восстановлением промежуточного соединения 15, в котором R^1 означает алкоксил, в присутствии водорода и катализатора, как это описано выше.

5 Общая реакция сочетания соединения 13 или 14 по реакции Реформатского дает соединение 16 (формула II), в котором R^1 означает алкил или соединение 15а, в котором R^1 означает H. Кетон конденсируют с подходящим цинкорганическим соединением, полученным *in situ* из Zn и $R^1CH_2CO_2R$, в котором Y означает галоген. Альфа-галогензамещенные сложные эфиры формулы $R^1CH_2CO_2R$ или являются продажными реагентами, или их получают галогенированием продажных соединений $R^1CH_2CO_2R$ способами, хорошо известными специалистам в данной области техники.

10 Превращение 16 в 17 можно осуществить в стандартных условиях гидрирования, например, с помощью Pd/C и водорода; и удаление защитной группы соединения 17, в котором R^7 означает защитную группу с получением соединения 17с, в котором R^7 означает водород, можно осуществить стандартными средствами. Например, если группа R^7 означает алкил (например, метил), то соединение 17а можно получить нуклеофильным расщеплением с помощью реагента, такого как тиолат щелочного металла. Альтернативно, соединение 17, в котором R^7 означает метил, можно превратить в соединение 17с по реакции с кислотой Льюиса, такой как бром-боран. Если R^7 означает бензил, то соединение 17 можно превратить в 17с в условиях гидрирования, обычно проводимого с использованием катализатора, такого как палладий. Другие условия для удаления защитной группы R^7 от соединения 17, в котором R^7 означает не водород, приводящие к получению гидроксисоединения 17с, зависят от конкретной защитной группы, выбранной из числа хорошо известных специалистам в данной области техники.

25 Схема реакций 2

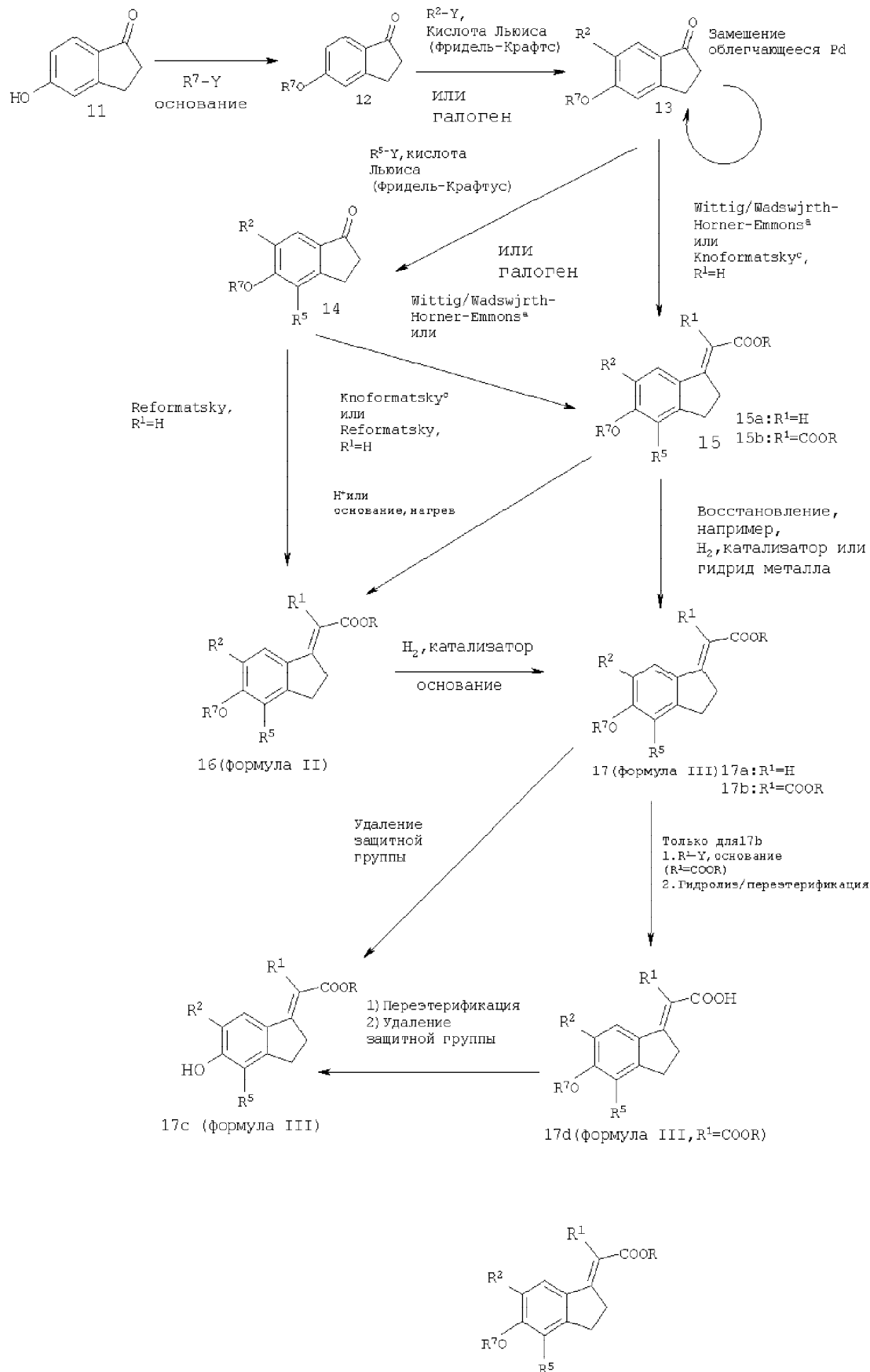
30

35

40

45

50



Примечания:

- (RⁿO)₂P(=O)CHR¹COOR, где R¹=H, сильное основание.
- R¹CH₂COOR, где R¹=COOR, кислотный или основной катализатор.
- R¹CHBrCO₂OR, Zn.

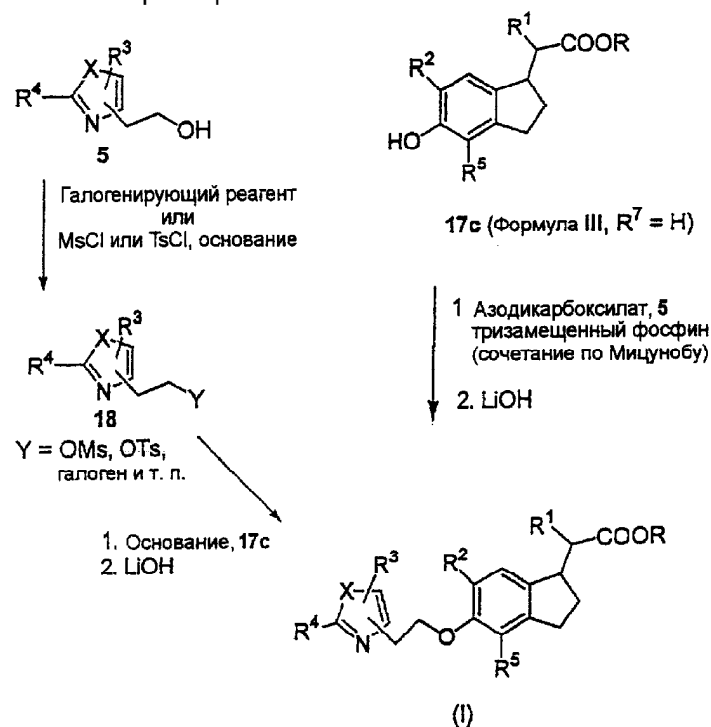
Конечная стадия получения соединений формулы I приведена на Схеме реакций 3. Спирт 5 (из Схемы реакций 1) вводят в реакцию сочетания с гидроксидом 17с (из Схемы реакций 2) по реакции сочетания Мицунобу, протеканию которой способствуют азодикарбоксилатный реагент, такой как DEAD, и фосфин, такой как трифенилфосфин, и

получают соединения формулы I. Альтернативно, гидроксигруппу соединения 5 превращают в отщепляющуюся группу, такую как галогенид, тозилат (OTs) или мезилат (OMs), по реакции с галогенирующим реагентом, таким как тио-нилхлорид или CCl_4 /трифенилфосфин; или по реакции с соединением Y-галоген, в котором Y означает тозил (Ts) или мезил (Ms), в присутствии основания и получают соединение 18.

Соединение 18 можно ввести в реакцию с соединением 17с в присутствии основания и получить соединения формулы I.

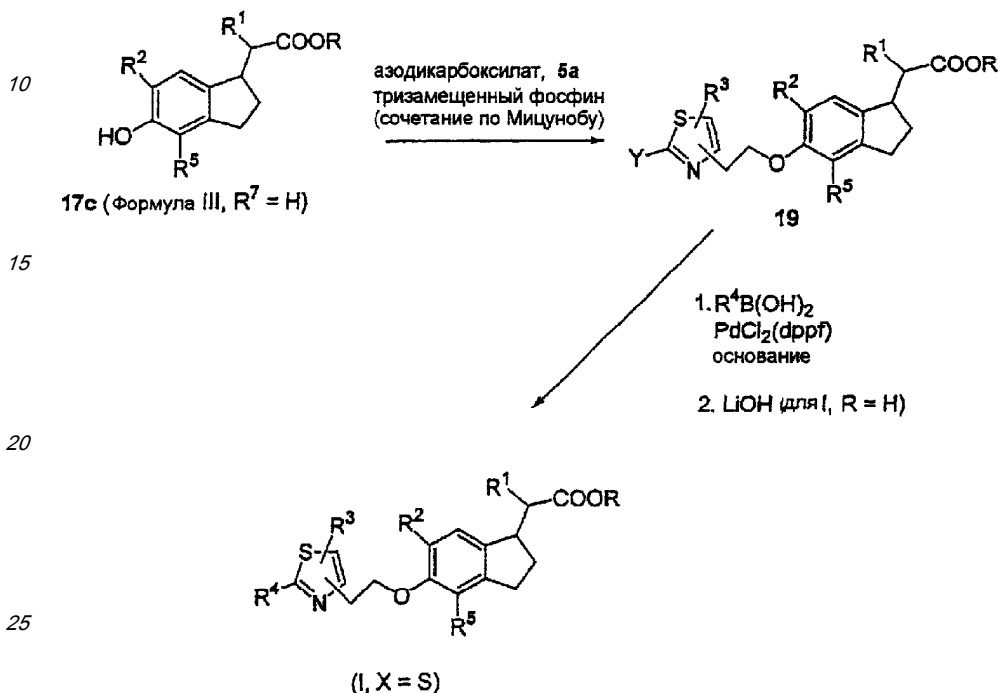
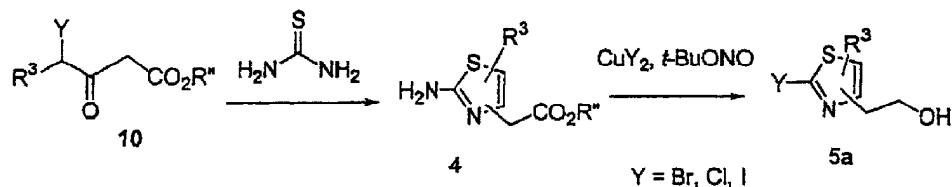
Соединения формулы I, в которых R означает алкил, можно превратить в соединения формулы I, в которых R означает H путем обработки основанием (например, KOH) в подходящем растворителе (например, метаноле, THF или воде или их смесях) при нагревании. Альтернативно, это превращение можно осуществить по реакции с нуклеофилом, таким как йодид или цианид, в подходящем растворителе, таком как пиридин. Кроме того, если R означает бензил, то расщепление с образованием соединений формулы I, в которых R означает H можно осуществить путем гидрогенолиза с помощью способов, хорошо известных в данной области техники.

Схема реакций 3



Альтернативный путь получения соединений формулы I, применяющийся, когда $\text{X}=\text{S}$ и группа R^4 содержит один или большее количество заместителей R^6 , неустойчивых при условиях проведения реакций по Схеме 1 или 2, приведен на Схеме реакций 3а.

Схема реакций 3а



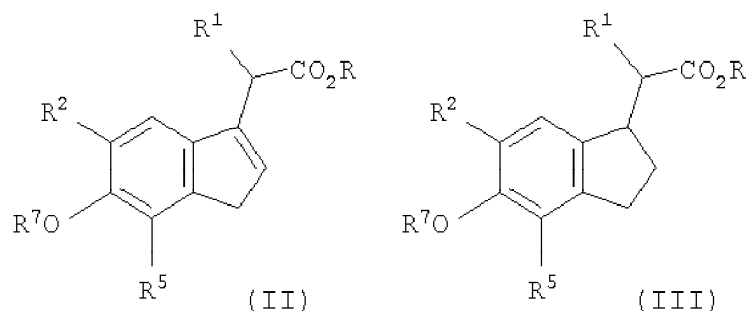
По Схеме 3а 2-аминотиазол 4 можно получить с использованием тиомочевины (аналогично пути С, Схема реакций 1) и превратить в 2-галогентиазол 5а, как показано выше (Erienmeyer et al., *Helv. Chim. Acta* 28:362-363, 1945). Затем осуществляется сочетание 5а по Мицунобу способом, аналогичным Схеме реакций 3, и для введения заместителя R⁴ продукт 19 дополнительно вводят в перекрестную реакцию сочетания, катализируемую палладием. Гидролиз, проводимый так, как это показано на Схеме реакций 3, дает соединения формулы I, в которых R=H.

Приведенные выше схемы реакций дополнительно иллюстрируются конкретными Примерами, описанными в настоящем изобретении.

Соли и сложные эфиры, соответствующие настоящему изобретению, легко можно получить с помощью обычных химических методик, описанных выше в настоящем изобретении.

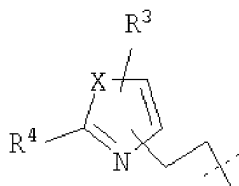
Настоящее изобретение также относится к новым соединениям формулы II (соединение 16) и формулы III (соединения 17, включая соединения 17а-d), показанным на Схеме реакций 2. Эти соединения применимы для получения соединений формулы I и дополнительно описаны ниже.

Настоящее соединение охватывает соединения формулы II и формулы III,



где

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ и X являются такими, как определено выше для формулы I; и R^7 означает H , C_1-C_6 алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя фенил или оксогруппу, C_1-C_6 триалкилсилил, арилалкилсилил, COR^8 , $COOR^8$, или



10 R^8 означает C_1-C_6 алкил или фенил, необязательно содержащий в качестве заместителя C_1-C_6 алкил, галоген или нитрогруппу; и их соли.

C_1-C_6 триалкилсилил означает три независимо выбранные линейные или разветвленные цепочечные алкильные группы, содержащие от 1 до примерно 6 атомов углерода, каждая из которых связана с кремнием, и включает такие группы, как три-метилсилильная, трет-
15 бутилдиметилсилильная и т.п.

Арилалкилсилил означает хотя бы одну фенильную или замещенную фенильную группу, связанную с кремнием, с соответствующим количеством независимо выбранных линейных или разветвленных цепочечных алкильных групп, содержащих от 1 до примерно 6 атомов углерода, каждая из которых связана с кремнием, и включает такие группы, как трет-
20 бутилдифенилсилил, метилдифенилсилил, диметилпентафторфенилсилил и т.п.

Соли, соответствующие настоящему изобретению, легко можно получить с помощью обычных химических методик, описанных выше в настоящем изобретении.

В зависимости от положения и природы различных необходимых заместителей соединения формулы II и формулы III могут содержать один или большее количество асимметрических центров. Асимметрические атомы углерода могут находиться в (R)- или (S)-конфигурации. Предпочтительными являются изомеры с такой абсолютной конфигурацией, которые дают соединения формулы II или формулы III, которые будут пригодны для получения соединений формулы I, обладающих более желательной биологической активностью. В некоторых случаях асимметрия может возникать вследствие заторможенного вращения вокруг данной связи, например, центральной связи, соединяющей два ароматических кольца заданных соединений.
30

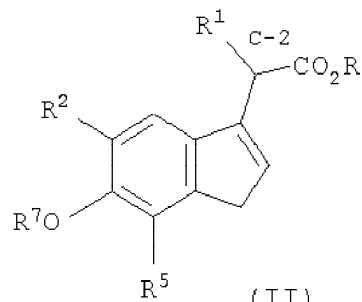
Заместители у кольца могут находиться в цис- или транс-форме, а заместители у двойной связи могут находиться в Z- или E-форме.

Предполагается, что в объем настоящего изобретения включены все изомеры (включая энантиомеры и диастереоизомеры), наличие которых обусловлено природой асимметрических центров или заторможенным вращением, как описано выше, в виде разделенных, чистых или частично очищенных изомеров или их рацемических смесей. Очистка указанных изомеров и разделение указанных смесей изомеров может быть выполнена по стандартным методикам, известным в данной области техники, а также с помощью новых средств, описанных в настоящем изобретении.
40

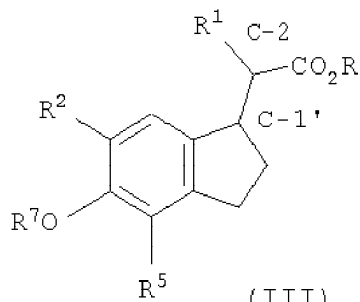
Например, соединения формулы II могут содержать асимметрический центр (отмеченный, как C-2), а соединения формулы III могут содержать два асимметрических центра (отмеченных, как C-2 и C-1'), что приводит к энантиомерам и стереоизомерам. Примеры этих и других соединений формулы II и формулы III, которые иллюстрируют настоящее изобретение, приведены в таблице 2.

45 Таблица 2

Иллюстративные примеры соединений II и III



(II)



(III)

Порядковый №	Формула	Абсолютная конфигурация		R ¹	R ²	R ⁵	R ⁷
		C-2	C-1'				
1	II	R	-	H	H	H	CH ₃
2	III	R	R	H	H	H	CH ₃
3	II	R	-	Cl	H	H	1-Bu(CH ₃) ₂ Si
4	III	R	S	Cl	H	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
5	II	S	-	H	H	H	CH ₃
6	III	S	S	H	H	H	CH ₃
7	II	R	-	CH ₃	H	H	CH ₃
8	III	R	R	CH ₃	H	H	CH ₃
9	II	S	-	CH ₃	H	H	CH ₃
10	III	S	R	CH ₃	H	H	CH ₃
11	II	R	-	CH ₃	H	H	PhCH ₂
12	III	R	S	CH ₃	H	H	PhCH ₂
13	II	S	-	CH ₃	H	H	PhCH ₂
14	III	S	S	CH ₃	H	H	PhCH ₂
15	II	R	-	CH ₃	H	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
16	III	R	R	CH ₃	H	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
17	II	S	-	CH ₃	H	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
18	II	R	-	CH ₃	H	H	t-BuCO
19	III	R	S	CH ₃	H	H	t-BuCO
20	II	S	-	CH ₃	H	H	t-BuCO
21	III	S	S	CH ₃	H	H	t-BuCO
22	II	R	-	CH ₃	CH ₃	H	PhCH ₂
23	II	R	-	CH ₃	CH ₃ CO	H	PhCH ₂

Порядковый №	Формула	Абсолютная конфигурация		R ¹	R ²	R ⁵	R ⁷
		C-2	C-1'				
24	II	S	-	CH ₃	2-тиенил	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
25	III	S	R	CH ₃	2-тиенил	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
26	II	S	-	CH ₃	Ph	H	CH ₃
27	II	R	-	CH ₃	Cl	H	CH ₃
28	II	S		CH ₃	Cl	H	CH ₃
29	III	S	S	CH ₃	Cl	H	CH ₃
30	II	R	-	CH ₃	Br	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
31	III	R	R	CH ₃	Br	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
32	II	S	-	CH ₃	Br	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
33	III	S	R	CH ₃	Br	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
34	II	S	-	CH ₃	Cl	Cl	CH ₃
35	II	R	-	Et	H	H	CH ₃
36	III	R	R	Et	H	H	CH ₃
37	II	S	-	Et	H	H	PhCH ₂
38	III	S	S	Et	H	H	PhCH ₂
39	II	R	-	Et	H	H	t-Bu
40	II	S	-	Et	H	H	t-Bu
41	II	S	-	Et	CH ₃	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
42	III	S	S	Et	CH ₃	H	Ph(CH ₃) ₂ Si

5

43	II	R	-	Et	н-пропил	H	CH ₃
44	II	S	-	Et	Ph	H	CH ₃
45	II	S	-	Et	3-ClPh	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
46	III	S	R	Et	3-ClPh	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
47	II	S	-	Et	4-пиридил	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
48	III	S	S	Et	4-пиридил	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
49	II	S	-	Et	CH ₃	H	Ph(CH ₃) ₂ Si

10

15

20

25

30

Порядковый №	Формула	Абсолютная конфигурация		R ¹	R ²	R ⁵	R ⁷
		C-2	C-1'				
50	II	R	-	Et	н-пропил	Cl	CH ₃
51	II	R	-	Et	Br	Br	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
52	III	R	R	Et	Br	Br	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
53	II	S	-	CF ₃ CH ₂	H	H	CH ₃
54	II	S	-	CF ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
55	III	S	S	CF ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
56	II	S	-	н-пропил	H	H	(i-Pr) ₃ Si
57	II	R	-	н-пропил	PrCO	PrCO	t-Bu
58	II	R	-	н-пропил	Cl	Cl	(i-Pr) ₃ Si
59	III	R	R	н-пропил	Cl	Cl	(i-Pr) ₃ Si
60	II	S	-	изопропил	CH ₃	H	CH ₃
61	III	S	R	изопропил	CH ₃	H	CH ₃
62	II	R	-	изопропил	н-гексил	H	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
63	III	R	S	изопропил	н-гексил	H	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
64	II	S	-	н-бутил	H	H	PhCH ₂
65	II	S	-	н-бутил	CH ₃ OCH ₂	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
66	III	S	S	н-бутил	CH ₃ OCH ₂	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
67	II	R	-	н-бутил	Cl	H	CH ₃
68	II	R	-	н-пентил	Cl	Cl	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
69	II	S	-	н-пентил	2-тиенил	2-тиенил	CH ₃
70	III	S	S	н-пентил	2-тиенил	2-тиенил	CH ₃
71	II	R	-	н-гексил	CH ₃ CO	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
72	III	R	S	н-гексил	CH ₃ CO	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si

35

40

45

50

Порядковый №	Формула	Абсолютная конфигурация		R ¹	R ²	R ⁵	R ⁷
		C-2	C-1'				
73	II	R	-	н-гексил	Ph	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
74	III	R	R	н-гексил	Ph	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
75	II	R	-	циклопропил	H	H	t-BuCO
76	II	S	-	циклопропил	CH ₃	H	(i-Pr) ₃ Si
77	II	S	-	циклобутил	H	H	CH ₃
78	III	S	S	циклобутил	H	H	CH ₃
79	II	S	-	циклобутил	Cl	Cl	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
80	II	R	-	циклопен	CH ₃	H	1-Bu(CH ₃) ₂ Si
81	III	R	S	циклопентил	CH ₃	H	1-Bu(CH ₃) ₂ Si
82	II	S	-	циклогексил	Et	Et	CH ₃
83	II	R	-	циклогексил	2-тиенил	H	CH ₃ CO
84	II	R	-	циклогексил	Cl	H	CH ₃
85	III	R	R	циклогексил	Cl	H	CH ₃
86	II	S	-	2-пропенил	H	H	1-Bu(CH ₃) ₂ Si
87	II	R	-	2-пропенил	CH ₃	H	CH ₃ CO
88	II	S	-	2-изобуценил	CH ₃ CO	H	CH ₃
89	II	S	-	5-гексенил	CH ₃ CO	CH ₃ CO	CH ₃
90	II	S	-	CH ₃ O	H	H	PhCH ₂
91	III	S	R	CH ₃ O	H	H	PhCH ₂
92	II	R	-	CH ₃ O	3-F Ph	H	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
93	II	S	-	EtO	Cl	Cl	PhCH ₂

94	III	S	R	EtO	Cl	Cl	PhCH ₂
----	-----	---	---	-----	----	----	-------------------

Порядковый №	Формула	Абсолютная конфигурация		R ¹	R ²	R ⁵	R ⁷
		C-2	C-1'				
95	II	R	-	(i-Pr)O	H	H	PhCH ₂
96	III	R	R	(i-Pr)O	H	H	PhCH ₂
97	II	S	-	(н-пентил)O	CH ₃	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
98	III	S	S	(н-пентил)O	CH ₃	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
99	II	S	-	CO ₂ H	H	H	(4-CH ₃ O)PhCH ₂

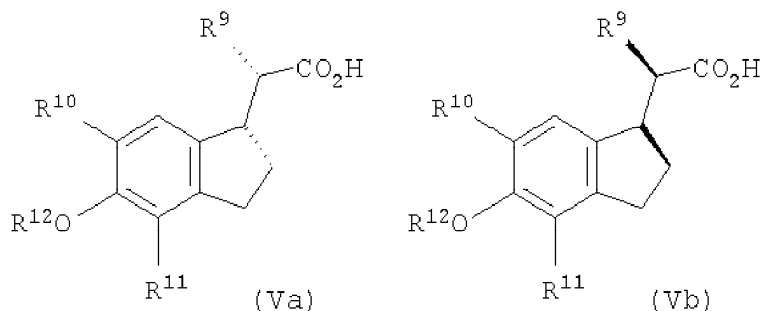
Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является улучшенный способ получения соединений, обладающих специальной конфигурацией изомеров, когда эта специальная конфигурация желательна для необходимого конечного продукта формулы I. Улучшенный способ дает эти промежуточные соединения с намного более значительным избытком диастереоизомера, чем было возможно ранее.

В частности, ранее, при отсутствии стереоконтроля на стадии гидрирования Схемы реакций 2, гидрирование соединения формулы II, в котором R¹ означает алкил, могло приводить к смеси неодинаковых количеств продуктов формулы III, в которой одна пара энантиомеров содержится в большем количестве вследствие асимметричной природы исходного вещества. Разделение таких соединений можно осуществить путем ступенчатого разделения пар энантиомеров с последующим выделением каждого энантиомера с помощью перекристаллизации или хиральной ВЭЖХ. Предварительное разделение исходного вещества на отдельные энантиомеры приводит к смесям, обогащенным одним энантиомером, которые, вероятно, можно разделить.

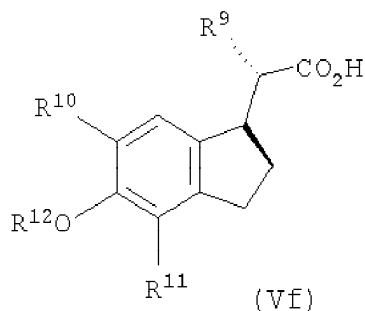
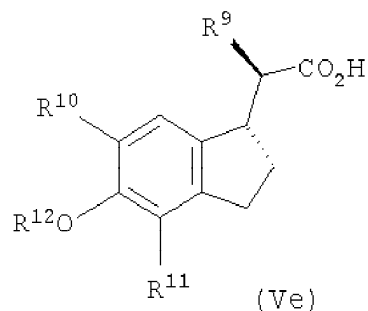
Однако, когда необходимо соединение одной заданной относительной конфигурации, а именно, син-форма (определенная ниже), выход является низким, когда R¹ означает алкил, поскольку условия проведения стадии гидрирования, описанные в данной области техники, могут благоприятствовать образованию других диастереоизомеров (т.е. анти-формы).

Желательные изомерные конфигурации, получающиеся с помощью этого улучшенного способа, представляют собой син-форму, когда, например, в соединениях формул Va и Vb (приведенные на Схемах реакций 4 и 5) и группа R⁹, и метиленовый атом углерода в положении 2' цикlopентанового кольца оба находятся или под, или над плоскостью. Анти-диастереоизомеры представляют собой такие соединения, в которых, например, R⁹ находится над плоскостью, а метиленовый атом углерода в положении 2' находится под плоскостью. Примеры таких систем приведены ниже на фиг.1 и 2, на которых зачерненные клинообразные связи используются для обозначения расположения связей над плоскостью, а штриховые клинообразные связи используются для обозначения расположения связей под плоскостью.

Фиг.1. Син-диастереоизомеры формулы V



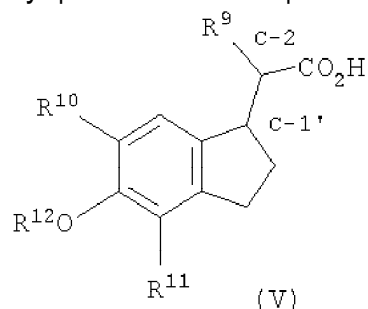
Фиг.2. Анти-диастереоизомеры формулы V



Улучшенный способ, соответствующий настоящему изобретению, дает соединения в син-форме (формулы Va и Vb, приведенные на фиг.1 и Схемах реакций 4 и 5) с намного более значительным избытком диастереоизомера, чем обычно было возможно.

Промежуточные соединения, используемые в качестве исходных веществ для этого способа (соединение IV на Схемах реакций 4 и 5) родственны соединениям формулы II (соединение 15) на Схеме реакций 2 и могут быть получены такими же или аналогичными способами. Эти промежуточные соединения при некоторых условиях можно ввести в реакции и получить соединения формулы V, которые родственны соединениям формулы III (соединения 17 и 17а на Схеме реакций 2), или непосредственно получить соединения формулы I. Однако, вследствие ограничений улучшенного способа для завершения этого способа пригодны только некоторые заместители.

Соответственно, настоящее изобретение относится к улучшенному способу получения существенно обогащенного син-формой соединения формулы V,



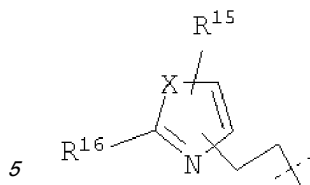
где R^9 означает метоксил, необязательно содержащий фтор в качестве заместителя, C_2 - C_6 алкоксил, C_1 - C_6 алкил или C_4 - C_8 циклоалкил, каждый из которых необязательно содержит в качестве заместителя фтор, метилendioксифенил или фенил, необязательно содержащий в качестве заместителя R^{13} ;

R^{10} означает водород, фтор, метил, необязательно содержащий в качестве заместителя фтор, оксогруппу или C_2 - C_6 алкил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей C_1 - C_6 алкоксил, оксогруппу, фтор или фенил, фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридил, пирролидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперазинил или морфолинил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R^{13} , или

R^{10} означает фенил, фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридил, пирролидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперазинил или морфолинил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R^{13} ;

R^{11} означает галоген или C_1 - C_6 алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя оксогруппу;

R^{12} означает водород, метил, необязательно содержащий в качестве заместителя фтор или оксогруппу, C_2 - C_6 алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя фенил, фтор или оксогруппу, C_1 - C_6 триалкилсиллил, арилалкилсиллил, COR^{14} , $COOR^{14}$ или



R^{13} означает фтор, CF_3 , C_1 - C_6 алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя оксогруппу или C_1 - C_6 алкоксил, необязательно содержащий в качестве заместителя фтор;

R^{14} означает C_1 - C_6 алкил или фенил, необязательно содержащий в качестве заместителя C_1 - C_6 алкил или фтор;

R^{15} означает водород, C_1 - C_6 алкил или фенил, содержащий в качестве заместителя R^{13} ;

R^{16} означает метил, необязательно содержащий в качестве заместителя фтор, оксогруппу или фенил, нафтил, фурил, тиенил, пирролил, тетрагидрофурил, пирролидинил, пирролинил, тетрагидротиенил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил,

изоксазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пиперазинил, морфолинил, бензофурил, дигидробензофурил, бензотиенил, дигидробензотиенил, индолил, индолинил, индазолил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензодиоксолил, хинолил,

изохинолил, хиназолинил, хиноксазолинил, дигидробензопиранил, дигидробензотиопиранил или 1,4-бензодиоксанил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R^{13} или C_4 - C_8 циклоалкил или C_2 - C_6 алкил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве

заместителей фтор, метоксил, C_1 - C_6 алкоксил, необязательно содержащий в качестве заместителя фенил или C_1 - C_6 алкоксил, оксогруппу или фенил, нафтил, фурил, тиенил, пирролил, тетрагидрофурил, пирролидинил, пирролинил, тетрагидротиенил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридил, пиперидинил, тетрагидропиранил,

тетрагидротиопиранил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пиперазинил, морфолинил, бензофурил, дигидробензофурил, бензотиенил, дигидробензотиенил, индолил, индолинил, индазолил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензодиоксолил, хинолил, изохинолил, хиназолинил, хиноксазолинил, дигидробензопиранил, дигидробензотиопиранил или 1,4-бензодиоксанил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R^{13} ,

или

C_2 - C_6 алкил, который также может содержать в качестве заместителя C_4 - C_8 циклоалкил или феноксил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R^6 или фенил, нафтил, фурил, тиенил, пирролил, тетрагидрофурил, пирролидинил, пирролинил, тетрагидротиенил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил,

изоксазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пиперазинил, морфолинил, бензофурил, дигидробензофурил, бензотиенил, дигидробензотиенил, индолил, индолинил, индазолил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензодиоксолил, хинолил,

изохинолил, хиназолинил, хиноксазолинил, дигидробензопиранил, дигидробензотиопиранил или 1,4-бензодиоксанил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R^{13} ,

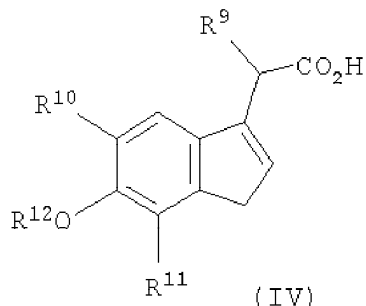
или

R^{16} означает фенил, нафтил, фурил, тиенил, пирролил, тетрагидрофурил, пирролидинил, пирролинил, тетрагидротиенил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пиперазинил, морфолинил, бензофурил, дигидробензофурил, бензотиенил, дигидробензотиенил, индолил, индолинил, индазолил,

бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензодиоксолил, хинолил, изохинолил, хиназолинил, хиноксазолинил, дигидробензопиранил, дигидробензотиопиранил или 1,4-бензодиоксанил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R¹³ или

фенил, фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридил, пирролидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперазинил, морфолинил, пиримидинил или феноксил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R¹³, и X означает O или S;

включающий гидрирование рацемической смеси или выделенного оптического изомера соединения формулы IV,



где заместители являются такими, как определено выше, в присутствии источника водорода, катализатора, необязательно в присутствии основания.

Существенно обогащенная син-форма означает, что примерно семьдесят процентов (70%) или более одного или обоих соединений конфигурации Va или Vb. Это эквивалентно не менее примерно 40% de (избытка диастереоизомера) син-диастереоизомера. Избыток син-диастереоизомера рассчитывается по следующей формуле:

$$\%de \text{ син} = \frac{[\text{син}] - [\text{анти}]}{[\text{син}] + [\text{анти}]} \times 100 = \% \text{син-диастереоизомера} - \% \text{анти-диастереоизомера}$$

в которой % de (син) означает избыток син-диастереоизомера,

[син] означает концентрацию син-диастереоизомера,

[анти] означает концентрацию анти-диастереоизомера,

и в которой %син+%анти=100%.

Таким образом, для смеси 70% син-диастереоизомера и 30% анти-диастереоизомера по расчету получается 40% de син-диастереоизомера:

$$40\% \text{ de (син)} = 70\% \text{ син-диастереоизомера} - 30\% \text{ анти-диастереоизомера.}$$

Катализатор означает один из катализаторов на основе переходного металла, хорошо известных в данной области техники и использующихся для проведения реакций гидрирования (P.A. Chaloner, Handbook of Co-ordination Catalysis in Organic Chemistry, Butterworth, 1986), и включает гомогенные катализаторы гидрирования.

Гомогенным катализатором является катализатор, который хотя бы частично растворим в реакционной среде и который влияет на восстановление двойной связи в присутствии водорода. Такие катализаторы включают, например, ClRh[P(Ph)₃]₃ (катализатор Уилкинсона), (1,5-циклооктадиен)-трициклогексилфосфинпиридинойридий(I)-гексафторфосфат(1,5-циклооктадиен)бис(метилдифенилфосфин)иридий(I)-гексафторфосфат(катализаторы Грэбтри), и т.п.

Основание означает соединение, обладающее значением pK_b, достаточным для образования /in situ соли с карбоновой кислотой (см., например, Advanced Organic Chemistry, 3rd Ed., Jerry March, pp 220-222). Основание, которое используется в этой реакции, может являться неорганическим или органическим основанием и может быть растворимо в реакционной среде. Такие основания включают, например, моно-, ди- и три-(C₁-C₆алкил)амины, такие как изопропиламин, диизопропиламин, три-этиламин и т.п., дополнительные первичные амины, такие как, например, циклогексанметиламин и этаноламин, дополнительные вторичные амины, такие как, например, морфолин и пимеридин, и дополнительные третичные амины, такие как, например, 1,8-диазабицикло

[5.4.0]ундец-7-ен и 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен, а также неорганические основания, такие как гидроксиды, карбонаты, бикарбонаты щелочных металлов и щелочноземельных металлов, и оптически активные основания, такие как хинин, цинхонин и (+)- и (-)-альфа-метилбензиламин.

5 Такие основания также включают, например, хиральные основания, указанные ниже, которые применимы для разделения.

Источник водорода означает любое средство выделения водорода в реакционную среду и включает использование газообразного водорода. Гидрирование можно проводить в широком диапазоне давлений водорода, т.е., например, от приблизительно атмосферного
10 давления до примерно 1000 фунтов/дюйм², предпочтительно - от примерно 20 до примерно 100 фунтов/дюйм². Подходящие для гидрирования растворители включают (без наложения ограничений) протонные растворители, такие как этанол, метанол, воду, 2-пропанол, трет-бутанол, метилэтокситанол и т.п., и их смеси, или, необязательно, их смеси со смешивающимися с ними апротонными растворителями, такими как THF, такие,
15 чтобы в них хотя бы частично растворялись катализатор гидрирования, основание и исходное вещество.

Разделение исходных производных инденуксусной кислоты формулы IV или производных инденуксусной кислоты формулы V можно осуществить способами, хорошо известными в данной области техники, например, путем использования в качестве
20 разделяющих реагентов оптически активных оснований, таких как, например, легко доступное основание, такое как хинин, цинхонин или (+)- или (-)-альфа-метилбензиламин. Выбор основания будет зависеть от характеристик растворимости образовавшейся соли, так чтобы легко можно было осуществить разделение с помощью дифференциальной перекристаллизации. Разделение соли каждого энантиомера можно
25 осуществить, выбрав основания с противоположной абсолютной конфигурацией. Например, в варианте осуществления, представленном на Схеме реакций 4, искомый энантиомер IVc или IVd можно отделить, а ненужный изомер можно регенерировать в исходное вещество формулы IV путем рацемизации в щелочной среде.

Растворителями, подходящими для перекристаллизации, являются такие растворители, в которых одна диастереоизомерная соль смеси растворима лучше, чем другая, что
30 позволяет отделить ее с помощью перекристаллизации. Такие растворители включают, например, ацетонитрил, ацетон, трет-бутанол, 2-пропанол, этанол, метанол и т.п. и их смеси.

Водные растворы неорганических кислот включают, например, растворы обычно использующихся неорганических кислот, таких как хлористоводородная и серная и т.п.

35 Способ можно осуществить, используя в качестве исходного вещества рацемат формулы IV (см. Схему реакций 4) или соединение формулы V с конфигурацией по асимметрическому атому углерода, которая соответствует необходимой для конечного продукта (см. Схему реакций 5). Предпочтительно в качестве исходного использовать
40 вещество, содержащее в основном одну конфигурацию, хотя любой способ приведет к необходимой конфигурации конечного продукта (V), в основном обогащенной син-формой.

Один вариант осуществления этого способа представлен в примере Схемы реакций 4 и включает стадии:

(1) получения диастереоизомерных солей IVc и IVd путем обработки IV подходящим основным разделяющим реагентом,

45 (2) разделения диастереоизомерных солей IVc и IVd с помощью перекристаллизации в подходящем растворителе для перекристаллизации,

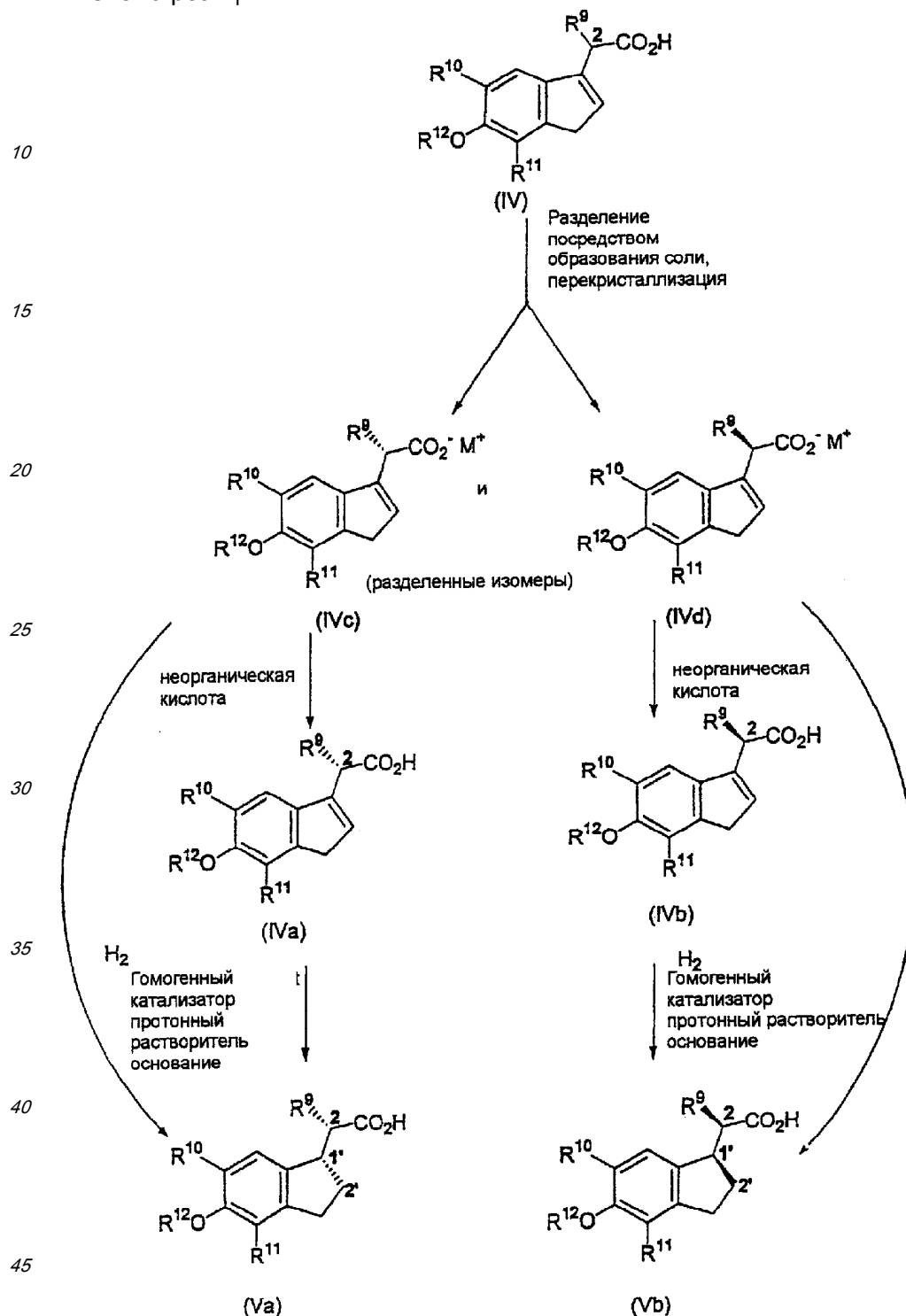
(3) необязательного выделения индивидуальных антиподов IVa и IVb из разделенных солей путем обработки водным раствором неорганической кислоты, и

(4) восстановления или разделенных диастереоизомерных солей IVc и Vd, или
50 индивидуальных антиподов IVa и IVb посредством гидрирования в присутствии гомогенного катализатора гидрирования, подходящего растворителя и основания, где M⁺ означает катион, выбранный из группы, включающей катион щелочного металла, щелочноземельного металла, аммония и моно-, ди- или четвертичный алкиламмоний и

арилалкиламмоний, и R^9-R^{12} являются такими, как определено выше.

Энантиомерная чистота продукта Va и Vb будет соответствовать энантиомерной чистоте использующегося изомера IVa или IVb соответственно, но продукт не будет включать значительного количества другого (анти)диастереоизомера.

5 Схема реакций 4



Второй вариант осуществления этого способа представлен на Схеме реакций 5 и включает стадии:

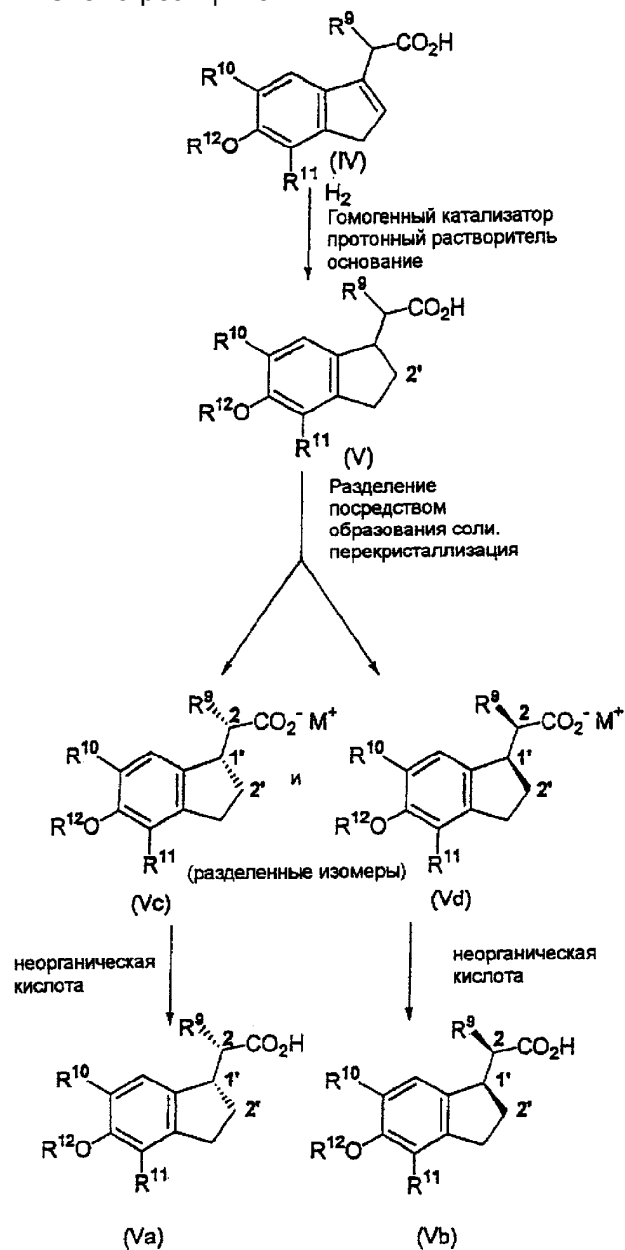
50 (1) восстановления индеркарбоновой кислоты формулы IV посредством гидрирования в присутствии гомогенного катализатора гидрирования, подходящего растворителя и основания,

(2) получения диастереоизомерных солей Vc и Vd путем обработки V подходящим основным разделяющим реагентом,

(3) разделения диастереоизомерных солей Vc и Vd с помощью перекристаллизации в подходящем растворителе для перекристаллизации, и

(4) выделения индивидуальных антиподов Va и Vb из разделенных солей путем обработки водным раствором неорганической кислоты.

5 Схема реакций 5

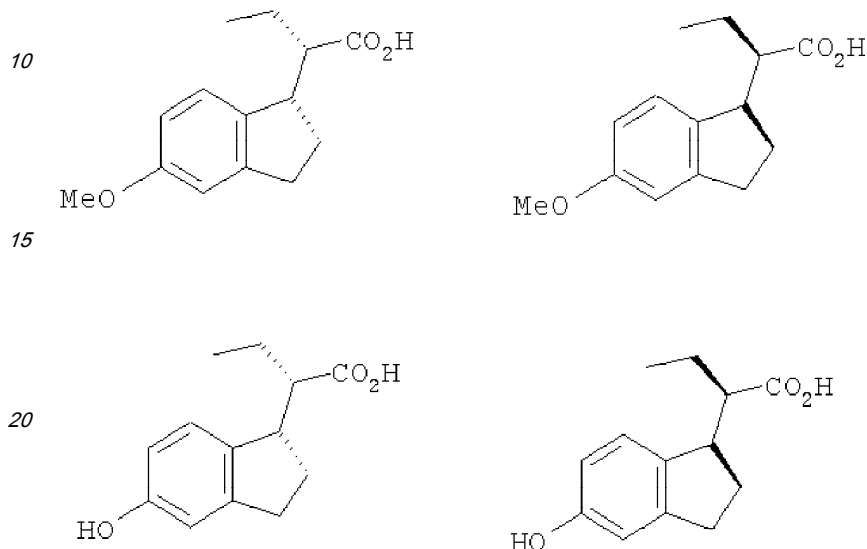


Определение абсолютной хиральности IVa, IVb, IVc, IVd, Va и Vb можно провести различными способами, известными специалистам в данной области техники. При

некоторых строго определенных условиях такую информацию могут дать рентгенографические кристаллографические способы. Например, такое определение можно провести в присутствии кристаллографической элементарной ячейки другого компонента с известной хиральностью, такого как хиральный разделяющий реагент или вспомогательное соединение в виде соли, комплекса или группы, присоединенной с помощью ковалентной связи. Другой способ, известный в данной области техники, рассеяние тяжелым атомом, можно использовать, когда исследуемое соединение содержит атом, обладающий достаточной массой (например, атом брома или йода). Также можно

использовать другие способы, базирующиеся на оптических характеристиках, и использующие плоскополяризованный свет. В частности, специалист в данной области техники поймет, что для данной структуры или структурного класса могут быть использованы такие методы, как круговой дихроизм.

- 5 Конкретные примеры промежуточных продуктов, которые можно получить способом, соответствующим настоящему изобретению, приведены ниже в качестве примеров, а не для наложения ограничения и их можно использовать для получения соединений формулы I, обладающих такой же абсолютной конфигурацией.



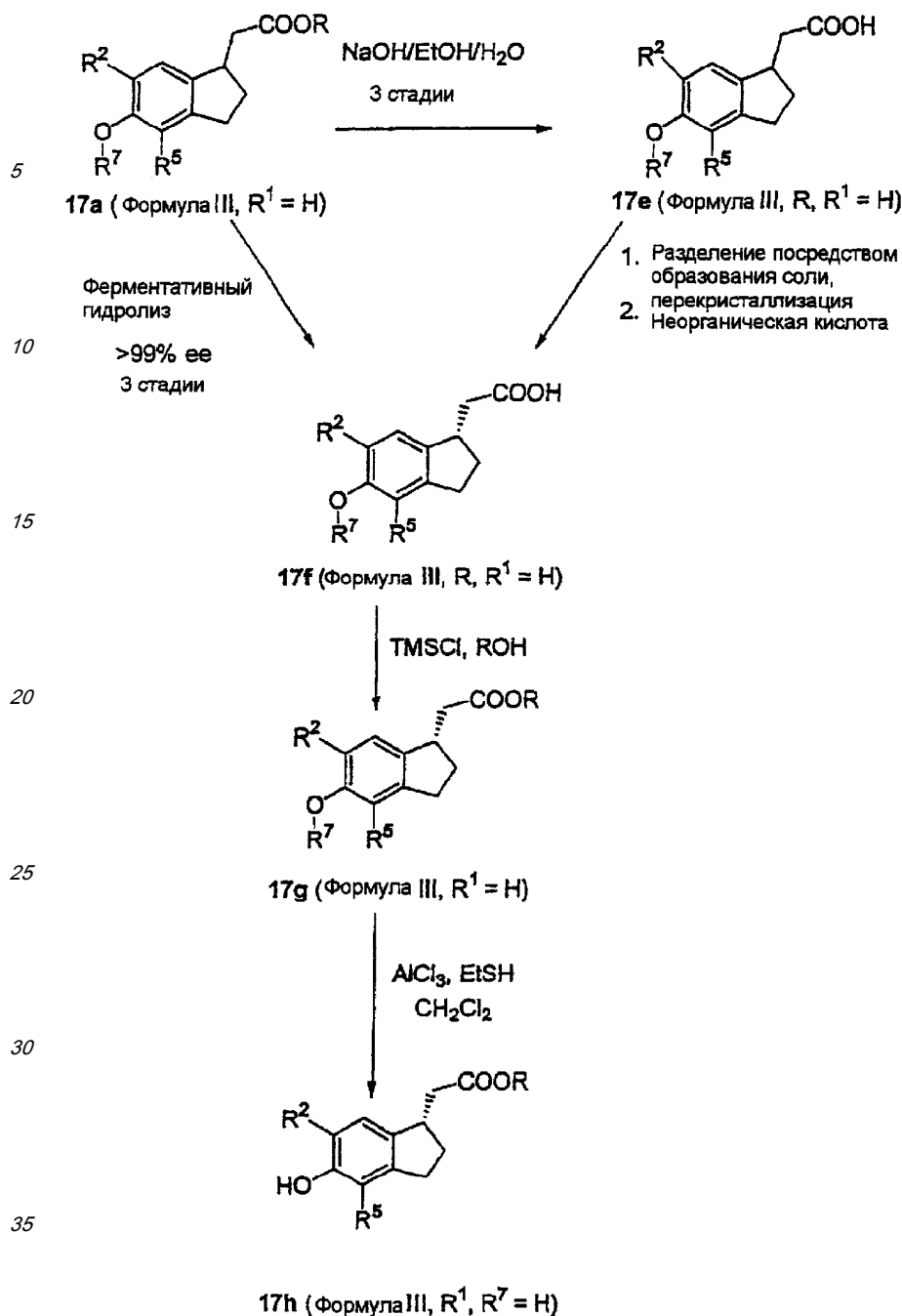
- Соединения формулы III, в которых $R^1=H$, также можно получить по схеме получения оптически активных соединений с помощью способов, сводка которых представлена на Схеме реакций 6. Выделение рацемического сложного эфира 17a (формулы III, в которой R^1 означает H) можно осуществить путем селективного ферментативного гидролиза с использованием липазы PS (Amano) и получить 17f. Альтернативно, 17e, который можно получить гидролизом 17a, можно выделить перекристаллизацией диастереоизомерных солей, образованных с оптически активным амином, например, с (S)-(-)- α -метилбензиламином, с последующей регенерацией карбоновой кислоты путем обработки соли неорганической кислотой. Последующее превращение 17f в промежуточные продукты 17g и 17h можно осуществить способами, аналогичными описанным для получения 17c в Схеме реакций 2: переэтерификацией и удалением защитной группы R^7 .
- 35

Схема реакций 6

40

45

50



Соединения формулы I эффективны при лечении сахарного диабета типа II (включая сопутствующую диабетическую дислипидемию и другие осложнения диабета), а также для ряда других применений в фармацевтике, таких как при гипергликемии, гиперинсулинемии, нарушении переносимости глюкозы, нарушении уровня глюкозы в крови натощак, дислипидемии, гипертриглицеридемии, синдроме X и резистентности к инсулину. Кроме того, соединения соответствующие настоящему изобретению, также эффективны для регулирования аппетита и потребления пищи при таких заболеваниях, как ожирение, и для лечения атеросклеротического заболевания, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, низких уровней ЛВП, гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний (включая атеросклероз, ишемическую болезнь сердца, заболевание коронарной артерии и гипертензию), цереброваскулярные заболевания и заболевания периферических сосудов; и для лечения волчанки, синдрома поликистоза яичников, канцерогенеза и гиперплазии. Соединения формулы I также применимы для лечения физиологических заболеваний, связанных, например, с дифференциацией клеток для продуцирования аккумулирующих липиды клеток, регуляцией чувствительности к инсулину и уровням глюкозы в крови, которые участвуют, например, в аномальной функции бета-клеток поджелудочной железы,

секретирующих инсулин опухолях и/или аутоиммунной гипогликемии вследствие наличия аутоантител к инсулину, аутоантител к рецептору инсулина или аутоантител, которые стимулируют бета-клетки поджелудочной железы, с дифференциацией макрофагов, которая приводит к образованию атеросклеротических бляшек, воспалительной реакцией, канцерогенезом, гиперплазией, экспрессией гена адипоцитов, дифференциацией адипоцитов, снижением массы β -клеток поджелудочной железы, секрецией инсулина, чувствительностью тканей к инсулину, ростом клеток липосаркомы, синдромом поликистоза яичников, хронической ановуляцией, гиперандрогенизмом, продуцированном прогестерона, стероидогенезом, окислительно-восстановительным потенциалом и окислительным стрессом в клетках, синтазой оксида азота (COA), каталазой, триглицеридами плазмы, уровнями ЛВП и ЛНП холестерина и т.п.

Особенно полезными соединениями формулы I, соответствующими настоящему изобретению, являются такие, которые эффективны для снижения концентрации глюкозы в крови и уровней триглицеридов в плазме и для повышения уровней ЛВП холестерина в плазме.

Поэтому предполагается, что соединения формулы I, соответствующие настоящему изобретению, будут полезными в качестве лекарственных препаратов. В соответствии с этим вариант осуществления настоящего изобретения включает способ лечения различных патологических состояний, указанных выше, у пациента (включая млекопитающих), который включает введение указанному пациенту композиции, содержащей количество соединения формулы I, которое эффективно при лечении соответствующего патологического состояния.

Как указано выше, соединение формулы I можно вводить отдельно или в комбинации с одним или большим количеством гипогликемических агентов. Комбинированная терапия включает введение одной фармацевтической дозировочной композиции, которая содержит соединение формулы I и один или большее количество гипогликемических агентов, а также введение соединения формулы I и каждого дополнительного гипогликемического агента в своей собственной фармацевтической дозировочной композиции. Например, соединение формулы I и гипогликемический агент могут вводиться пациенту совместно в одной пероральной дозировочной композиции, такой как таблетка или капсула, или каждый агент может вводиться в отдельных пероральных дозировочных композициях.

Если используются отдельные дозировочные композиции, то соединение формулы I и один или большее количество дополнительных гипогликемических агентов можно вводить практически в одно и то же время (например, одновременно) или по отдельности в разное время (т.е. последовательно).

Например, соединение формулы I можно вводить в комбинации с одним или большим количеством следующих дополнительных гипогликемических агентов: инсулином; бигуанидинами, такими как метформин или буформин; сульфонилмочевинами, такими как ацетоксамид, хлорпропамид, толазамид, толбутамид, глиборид, глипизид, глипарид; или с любым другим агентом для усиления секреции инсулина, таким как, например, репаглинид и натеглинид; ингибиторами α -гликозидазы, такими как укарбоза, воглибоза или миглитол; или с агонистами (β_3 -адренорецептора, такими как CL-316,243).

Соединения формулы I также можно использовать в виде чистой основы или в композициях, а также при исследованиях и для диагностики или в качестве аналитических эталонных стандартов и т.п., что хорошо известно в данной области техники. Поэтому настоящее изобретение включает композиции, которые содержат инертный носитель и эффективное количество соединения формулы I или его соли или сложного эфира. Инертным носителем является любое вещество, которое не взаимодействует с соединением, носителем которого оно является, и которое для соединения, носителем которого оно является, выступает в качестве удерживающего средства, средства доставки, придания объема, метки, позволяющей проследить за соединением, и т.п. Эффективным количеством соединения является такое количество, которое приводит к результату или оказывает влияние на конкретную проводимую процедуру.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения патологического состояния

пациента, при котором заболевание связано с физиологически вредным уровнем инсулина, глюкозы, свободных жирных кислот (СЖК), холестерина или триглицеридов в крови, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I. В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к

способу лечения патологического состояния пациента, при котором заболевание связано с физиологически вредным уровнем инсулина, глюкозы, свободных жирных кислот (СЖК), холестерина или триглицеридов в крови, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I и также введение терапевтически эффективного количества дополнительного гипогликемического агента, такого как, например, инсулин, бигуанидиновое соединение и т.п.

Поскольку известно, что сульфонилмочевины и другие агенты для усиления секреции инсулина способны стимулировать выработку инсулина, но неспособны влиять на резистентность к инсулину, а соединения формулы I способны влиять на резистентность к инсулину, предполагается, что комбинацию этих лекарственных препаратов можно использовать в качестве средства лечения патологических состояний, связанных и с дефицитом секреции инсулина, и с резистентностью к инсулину. Поэтому настоящее изобретение также относится к способу лечения сахарного диабета типа II у пациента, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I и одного или большего количества дополнительных гипогликемических агентов, таких как, например, сульфонилмочевины, бигуанидины, антагонисты β -адренорецептора, ингибиторы

α -гликозидазы и инсулин. Кроме того, соединения формулы I можно использовать в комбинации с ингибиторами HMG Co-A редуктазы (статины), связывающими желчные кислоты смолами или производными фибриновой кислоты для улучшения липидного профиля пациентов, страдающих дислипидемией и резистентностью к инсулину.

Соединения формулы I также можно использовать в комбинации с агентами, которые регулируют гипертензию (например, с ингибиторами ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ), β -блокаторами, блокаторами кальциевых каналов) и массу тела пациентов, страдающих резистентностью к инсулину или диабетом типа II.

Приведенные ниже конкретные примеры представлены для иллюстрации описанного здесь изобретения, но их не следует рассматривать, в качестве каким-либо образом ограничивающих объем настоящего изобретения.

Примеры

ВЭЖХ-масс-спектроскопию с электрораспылением (ВЭЖХ ЭР-МС) проводят с использованием прибора Hewlett-Packard 1100 ВЭЖХ, снабженного четверным насосом, детектором с переменной длиной волны, колонкой YMC Pro C182,0 мм×23 мм и масс-спектрометром с ионной ловушкой и ионизацией электрораспылением модели Finnigan LCQ. При ВЭЖХ используют элюирование в градиентном режиме от 90% А до 95% В в течение 4 мин. Буферный раствор А содержит 98% воды, 2% ацетонитрила и 0,02% TFA, а буферный раствор В содержит 98% ацетонитрила, 2% воды и 0,018% TFA. Спектры сканируют в диапазоне 140-1200 атомных единиц массы с переменным временем пролета ионов в соответствии с количеством ионов в источнике.

Протонные (^1H) спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) снимают на спектрометре General Electric GN-Omega 300 (300 МГц) с использованием в качестве стандарта Me_4Si (δ 0,00) или остаточного протонированного растворителя (CHCl_3 δ 7,26; MeOH δ 3,30; DMCO δ 2,49). Углеродные (^{13}C) спектры ЯМР снимают на спектрометре General Electric GN-Omega 300 (75 МГц) с использованием в качестве стандарта растворителя (CDCl_3 δ 77,0; $\text{d}_3\text{-MeOD}$; δ 49,0; $\text{d}_6\text{-DMCO}$ δ 39,5).

Хиральное разделение проводят с использованием коммерчески доступной колонки Chiracel® AD ВЭЖХ, элюируя в градиентном режиме раствором изопропанола в гексане (от 1% до 15%) с прибавлением 0,1% трифторуксусной кислоты.

Аббревиатуры и сокращения

При использовании в настоящем изобретении приведенные ниже аббревиатуры обладают следующими значениями:

Ac₂O - уксусный ангидрид
 ADDP - 1,1'-(азодикарбонил)-дипиперидин
 BOC - трет-бутоксикарбонил
 n-BuOH - н-бутанол

5 f-BuOH - трет-бутанол
 f-BuOK - трет-бутоксид калия

CDI - карбонилдиимидазол

CD₃OD - метанол-d4

Celite® - фильтрующий реагент диатомовая земля, ©Celite Corp.

10 CH₂Cl₂ - метиленхлорид

XI-МС (МС (XI)) - масс-спектрометрия с химической ионизацией

DCC - дициклогексилкарбодиимид

DCM - дихлорметан

de - избыток диастереоизомера

15 DEAD - диэтилазодикарбоксилат

DIA - диизопропиламин

DIBAL-H - диизобутилалюминийгидроксид

DMAP - 4-(N,N-диметиламино)-пиридин

DME - диметоксиэтан

20 DMF - N,N-диметилформамид

DMCO - диметилсульфоксид

EDCI - 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид

ee - избыток энантиомера

ИДСР - испарительный детектор по светорассеянию

25 ЭР-МС - масс-спектрометрия с электрораспылением

EtOAc - ацетилацетат

EtOH - этанол (100%)

EtSH - этантиол

Et₂O - диэтиловый эфир

Et₃N - триэтиламин

30 ГХ-МС - газовая хроматография - масс-спектрометрия

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография

IPA - изопропиламин

LAH - алюмогидрид лития

ЖХ-МС - жидкостная хроматография - масс-спектрометрия

35 LDA - диизопропиламид лития

m/z - отношение массы к заряду

MeCN - ацетонитрил

NMM - 4-метилморфолин

Ph₃P - трифенилфосфин

40 Pd(dppf)Cl₂ - [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]-дихлорпалладий(II)

Pd(PPh₃)₄ - тетраakis(трифенилфосфин)-палладий(0)

Pd(OAc)₂ - ацетат палладия

P(O)Cl₃ - оксихлорид фосфора

Rf - коэффициент удерживания (ТСХ)

45 ВУ - время удерживания (ВЭЖХ)

TEA - триэтиламин

THF - тетрагидрофуран

TFA - трифторуксусная кислота

ТСХ - тонкослойная хроматография

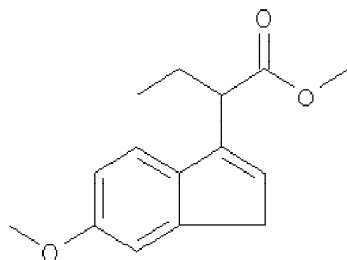
50 TMAD - N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин

TMSCl - триметилсилилхлорид

Обозначения в спектрах ЯМР: s - синглет, d - дублет, t - триплет, q - квадруплет, m - мультиплет, br - широкий.

Пример 1

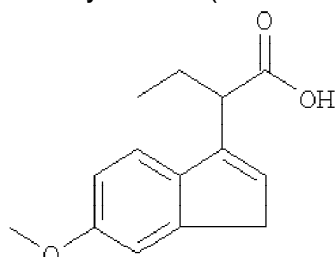
Получение метил-2-(6-метокси-1H-инден-3-ил)-бутаноата



К высушенной в сушильном шкафу 5-литровой четырехгорлой колбе присоединяют термометр, холодильник, капельную воронку и механическую мешалку. В атмосфере Ar при 60°C (температура внутри колбы) перемешивают суспензию 5-метокси-1-инданона (80,0 г, 494 ммоль), порошкообразного Zn (Lancaster, 56,2 г, 865 ммоль) в 2 л безводного THF и через капельную воронку медленно прибавляют раствор метилбромбутирата (134,1 г, 741 ммоль) в 400 мл безводного THF. После завершения прибавления реакционную смесь перемешивают при 60°C (температура внутри колбы) в течение 1 ч. За протеканием реакции следят, проводя анализы аликвот, с помощью ТСХ после обработки 1 н. водным раствором HCl. После завершения реакции реакционную смесь охлаждают в бане из воды со льдом, а затем медленно прибавляют 3 л 1 н. раствора HCl. Температуру колбы поддерживают ниже 20°C. Затем смесь экстрагируют с помощью 1 л EtOAc. Органический слой промывают водой до pH 6,0-7,0, затем насыщенным раствором NaCl и сушат над Na₂SO₄. Продукт (127 г, >99%), желтое масло, получают после удаления растворителя и сушки в вакууме. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 7,28 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 0,88 (t, 3H).

Пример 2а

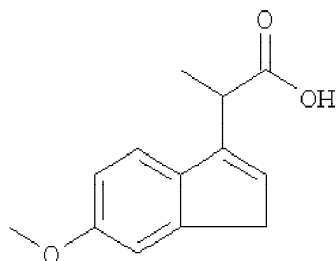
Получение 2-(6-метокси-1H-инден-3-ил)-бутановой кислоты



К раствору сложного эфира, полученного в Примере 1 (14,0 г, 58,9 ммоль), в 140 мл MeOH прибавляют раствор KOH (6,4 г, 113,8 ммоль) в 5 мл воды. Реакционную смесь перемешивают при 60°C (температура в колбе) в течение 2 ч. ТСХ свидетельствует о конверсии, равной 70%. Затем в колбу медленно прибавляют раствор KOH (3,0 г, 53,6 ммоль) в 100 мл воды. Через 1 ч реакция завершается. После охлаждения до комнатной температуры растворители удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 500 мл воды и затем промывают с помощью EtOAc. Водный слой охлаждают в бане из воды со льдом и затем подкисляют концентрированной HCl до pH < 3,0. Продукт экстрагируют с помощью 300 мл CH₂Cl₂, промывают водой (2×100 мл), затем сушат над Na₂SO₄. После отфильтровывания Na₂SO₄ раствор в CH₂Cl₂ перемешивают с 3,0 г угля в течение 2 ч. Уголь удаляют фильтрованием через слой Celite®. Искомый продукт (12,5 г, 95%) получают в виде светло-коричневого твердого вещества после удаления растворителя и сушки в вакууме. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 12,20 (b, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,45 (t, 1H), 3,30 (s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 0,90 (t, 3H).

Пример 2b

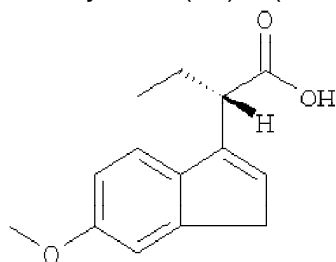
Получение 2-(6-метокси-1H-инден-3-ил)-пропановой кислоты



Это вещество получают с помощью тех же методик, что и описанные в Примерах 1 и 2а, исходя из 5-метоксил-1-инданона и метил-2-бромпропионата. Выход: 68%. ^1H ЯМР (CD_2Cl_2) δ 7,34 (d, $J=9$, 1H), 7,07 (d, $J=2$, 1H), 6,85 (dd, $J=9$, $J=2$, 1H), 6,32 (m, 1H), 3,82 (m, 4H), 3,36 (m, 2H), 1,56 (d, $J=7$, 3H).

Пример 3

Получение (2S)-2-(6-метокси-1H-инден-3-ил)-бутановой кислоты



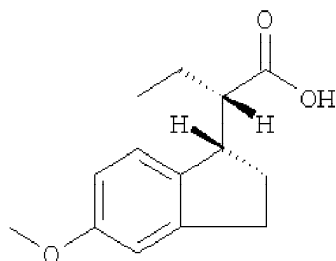
К раствору рацемической инденовой кислоты, полученной в Примере 2а (300 г, 1,29 моль), в 4,5 л CH_3CN при комнатной температуре прибавляют хинин (324 г, 1,0 моль). Смесь перемешивают в течение 1 ч и получают раствор. Небольшое количество нерастворимых частиц удаляют путем фильтрования в вакууме через фильтр из микроволокон. Затем фильтрат механически перемешивают в атмосфере Ar в течение ночи. Через 24 ч небольшой образец твердого вещества отбирают и анализируют и в результате получают 76,2% ее. Еще через 2 суток перемешивание прекращают. Суспензию фильтруют. Осадок на фильтре промывают с помощью CH_3CN (3×200 мл) и затем сушат в вакууме при 40°C в течение 3 ч. Это твердое вещество перемешивают с 4,5 л CH_3CN при 70°C , пока все твердое вещество не перейдет в раствор. Раствору дают медленно охладиться до комнатной температуры. Полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Суспензию фильтруют. Осадок на фильтре промывают с помощью CH_3CN (3×250 мл) и затем сушат в вакууме при 40°C в течение 24 ч. Эту соль хинина собирают в виде белого твердого вещества (254,6 г, выход 35,4%, 96,8% ее).

Соль хинина (544,3 г, 0,98 моль) растворяют в 4,0 л CH_2Cl_2 и получают прозрачный раствор. Его энергично перемешивают с 4,0 л 2 н. раствора HCl в 22-литровой круглодонной колбе с нижним краном. Через 30 мин смеси дают отстояться. Нижний слой отделяют и верхний водный слой экстрагируют с помощью 1 л CH_2Cl_2 . Объединенные слои с CH_2Cl_2 промывают водой ($3 \times 2,0$ л) до pH 5,0-6,0 и затем сушат над Na_2SO_4 . Продукт (230,8 г, 99%, 96,8% ее) получают в виде почти белого твердого вещества после удаления растворителя и сушки в вакууме. ^1H ЯМР совпадает с таковым для рацемического вещества, описанного в Примере 2а.

Проведенная аналогичным образом обработка маточного раствора дает (R)-изомер. Альтернативно, для осуществления рацемизации и извлечения исходного рацемического вещества маточный раствор можно обработать водным раствором основания.

Пример 4

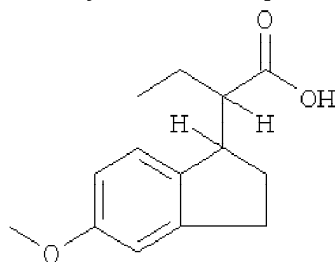
Получение (2S)-2-[(1S)-5-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-бутановой кислоты



Раствор продукта, полученного в Примере 3 (105 г, 453 ммоль), $\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3$ (21,0 г, 5% экв.) и триэтиламин (68,8 г, 679,5 ммоль) в EtOH (945 мл) и THF (105 мл), встряхивают в 2-литровом автоклаве при давлении H_2 , равном 60 фунт-сила/дюйм², в течение 16 ч. Растворители удаляют при пониженном давлении. Полученную смесь перемешивают в 1,5 л 1 н. раствора HCl и 1,5 л CH_2Cl_2 . Водный слой экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 (2×250 мл). Объединенные CH_2Cl_2 слои промывают с помощью 1 л 1 н. раствора HCl и перемешивают с 1 л 1 н. раствора NaOH. Органический слой экстрагируют с помощью 1 N раствора NaOH (2×0,5 л). Объединенные водные слои промывают с помощью CH_2Cl_2 (2×250 мл) и подкисляют (до pH 2,0-3,0) путем медленного прибавления концентрированного раствора HCl при температуре ниже 15°C. Кислую смесь экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 (2×1,5 л) и промывают водой (2×0,5 л) до pH 5,0-6,0. После промывки рассолом и сушки над безводным Na_2SO_4 растворитель выпаривают при пониженном давлении. Продукт (101,0 г, выход 95%, 96,8% ee) получают в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,20 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 0,82 (t, 3H).

Пример 5а

Получение син-2-[5-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-бутановой кислоты



Суспензию рацемической инденовой кислоты (Пример 2, 980 мг, 4,2 ммоль), $\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3$ (139 мг, 0,15 ммоль), NaHCO_3 (378 мг, 4,5 ммоль) в EtOH (20 мл) и H_2O (10 мл) встряхивают в автоклаве объемом 500 мл при давлении H_2 , равном 60 фунт-сила/дюйм², в течение 30 ч. К реакционной смеси прибавляют дополнительное количество $\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3$ (300 мг, 0,33 ммоль) и гидрирование продолжают в течение еще 3 суток. После этого EtOH удаляют при пониженном давлении и остаток разбавляют с помощью 200 мл воды. Черное твердое вещество удаляют фильтрованием и фильтрат промывают с помощью EtOAc (2×200 мл). Водный раствор затем подкисляют концентрированной HCl и экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 (2×100 мл). Объединенные слои, содержащие CH_2Cl_2 , промывают рассолом и сушат над Na_2SO_4 . Удаление растворителя в вакууме дает индановую кислоту в виде светло-желтого масла (600 мг, 60%). Смесь продуктов приводит к смеси диастереоизомеров (87:13) с преобладанием син-изомеров, о чем свидетельствуют данные анализа с помощью ЯМР с использованием отношения интегрирования пиков ЯМР, равного δ 7,11 (d, 1H) для анти- и δ 7,03 (d, 1H) для син-изомеров.

Разделение продукта на оптические изомеры можно осуществить следующим образом: при перемешивании механической мешалкой к раствору син-индануксусной кислоты [(2R,1R) и (2S,1S), 14,69 г, 62,7 ммоль] в ацетонитриле (290 мл) при комнатной температуре одной порцией прибавляют (P)-(+)- α -метилбензиламин (8,49 мл, 65,9 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение ночи. Происходит образование небольшого

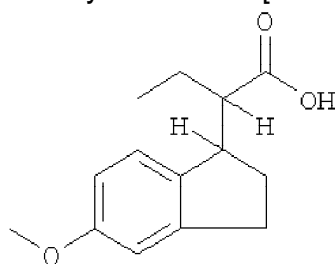
количества твердого вещества. Реакционную смесь концентрируют досуха и остаток при нагревании повторно растворяют в ацетонитриле (200 мл). Для стимулирования осаждения проводят перемешивание магнитной мешалкой. Смесь перемешивают в течение ночи. Твердые вещества собирают путем фильтрования и трижды промывают небольшим количеством холодного ацетонитрила. Твердые вещества затем сушат в вакууме в течение 1,5 ч (8,1 г, 86% ee). Немного влажные твердые вещества перекристаллизовывают в ацетонитриле (120 мл) и получают 6,03 г (R)- α -метилбензиламиновой соли (2S)-2-[(1S)-5-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-бутановой кислоты (94,4% ee). Вторую порцию собирают из различных фильтратов (0,89 г, 97,6% ee). Суммарный выход разделения составляет 31% (62% в расчете на максимальное содержание (2S,1R)-кислоты в рацемате). Вещество идентично полученному в Примере 4.

Оптическую чистоту для этого Примера и Примера 4 можно определить путем анализа с помощью хиральной ВЭЖХ; Колонка: Chiracel AD, 4,6 (внутренний диаметр)×250 мм; подвижная фаза, A:0,1% TFA (трифторуксусная кислота) в гексанах, B:0,1% TFA в IPA (изопропиловый спирт); Методика, изократическая 95% A (5% B), 20 мин; скорость потока, 1,5 мл/мин; Детектор (УФ), 284 нм. Времена удерживания для четырех возможных диастереоизомеров равны 5,163 мин (2S,1R), 6,255 мин (2R,1S), 10,262 мин (2R,1R) 14,399 мин (2S,1S). Первый указатель (2S или 2R) показывает абсолютную конфигурацию атома углерода, соседнего с карбоксильной группой (положение 2); второй указатель (1S или 1R) показывает абсолютную конфигурацию атома углерода инданового цикла (его положение 1).

Стереохимическое отнесение каждого пика было проведено путем анализа с помощью хиральной ВЭЖХ рацемической диастереоизомерной смеси соединения 5 с неодинаковым содержанием син/анти-изомеров, что привело к четырем пикам, разрешенным относительно базовой линии. По данным интегрирования УФ-полос пики 3 и 4, а также пики 1 и 2 относятся к парам энантиомеров. По данным рентгеноструктурного анализа абсолютная конфигурация соединения, соответствующего пику 4, представляет собой 2S,1S. Соединению, соответствующему пику 3, соответствующему энантиомеру, с определенностью приписана конфигурация 2R,1R. Пик 1 приписан (2S,1R-диастереоизомеру (время удерживания: 5,363 мин, примерно 0,97% площади) на основании сопоставления с содержащимся в небольшом количестве продуктом, полученным восстановлением хиральной кислоты (Пример 3) в соответствии с описанием в Примере 4. Оставшийся пик 2 с определенностью можно приписать соединению с конфигурацией 2R,1S.

Пример 5b

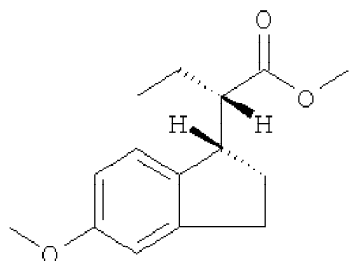
Получение син-2-[5-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-пропановой кислоты



Соединение получено с выходом 71% и >99% de с использованием той же методики, что и описанная в Примере 4, исходя из (рацемического) продукта Примера 2b: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 12,18 (s, 1H), 7,03 (d, J=8, 1H), 6,75 (d, J=2, 1H), 6,67 (dd, J₁=8, J₂=2, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,37 (m, 1H), 2,72 (m, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 0,89 (d, J=7, 3H); ^{13}C ЯМР (CD₂Cl₂) δ 12,626, 28,228, 31,950, 43,300, 46,445, 55,607, 110,054, 112,510, 124,552, 136,702, 146,411, 159,464, 182,330.

Пример 6

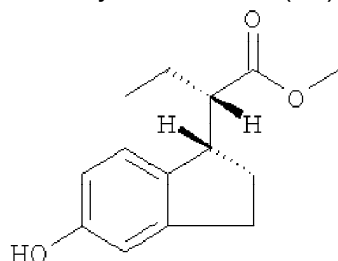
Получение метил-(2S)-2-[(1S)-5-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-бутаноата



Суспензию кислоты, полученной в Примере 4 (220,0 г, 0,94 моль), NaHCO_3 (237,0 г, 2,82 моль), CH_3I (200 г, 1,41 моль) в 2,0 л DMF, перемешивают в атмосфере Ar при комнатной температуре в течение 18 ч. Проведенный с помощью ЯМР анализ показывает, что реакция прошла на 95%. Прибавление CH_3I (100 г) и перемешивание в течение еще 24 ч при комнатной температуре приводит к завершению реакции. Реакционную смесь выливают в 4,0 л воды и экстрагируют с помощью EtOAc (2×2 л). Органический слой последовательно промывают водой (2×1 л), 1 л 1 н. раствора NaOH, водой (2×1 л) и 500 мл рассола и сушат над Na_2SO_4 . Продукт (233 г, 99%) получают в виде светло-желтого масла после удаления растворителя и сушки в вакууме. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 6,90 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 0,80 (t, 3H).

Пример 7

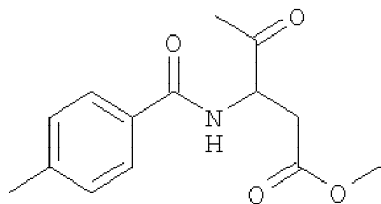
Получение метил-(2S)-2-[(1S)-5-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-бутаноата



К холодному раствору (баня из воды со льдом) соединения, полученного в Примере 6 (233 г, 0,94 моль) в 2,5 л CH_2Cl_2 медленно прибавляют AlCl_3 (630 г, 4,7 моль) в атмосфере Ar. Температуру в колбе поддерживают ниже 20°C и цвет реакционной смеси переходит в пурпурный. С помощью капельной воронки в реакционной смеси медленно прибавляют EtSH (345 мл, 4,7 моль) и температуру в колбе поддерживают ниже 15°C . Через 2 ч перемешивания при температуре ниже 20°C по данным анализа с помощью ЯМР реакция завершается. Смесь из колбы при энергичном перемешивании медленно выливают в 2,5 л воды со льдом. Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют с помощью 1 л CH_2Cl_2 . Объединенные слои, содержащие CH_2Cl_2 , промывают водой (4×1 л) до pH 6,0-7,0, и затем сушат над Na_2SO_4 . Продукт (216 г, 98%) получают в виде белого твердого вещества после удаления растворителя и сушки в вакууме. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 9,10 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,20 (q, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 0,80 (t, 3H).

Пример 8

Получение метил-3-[(4-метилбензоил)-амино]-4-оксопентаноата

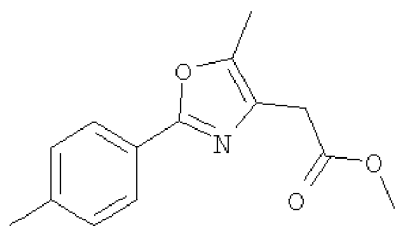


К суспензии гидрохлорида (3-метилового эфира L-аспарагиновой кислоты) (250 г, 1,36 моль) в охлаждаемом ($<5^\circ\text{C}$) CH_2Cl_2 (4 л) равномерным потоком прибавляют Et_3N (440 г, 4,35 моль), а затем медленно прибавляют Me_3SiCl (324 г, 2,99 моль). Смесь нагревают

до 25°C и перемешивают в течение 1 ч, повторно охлаждают (<10°C) и по каплям прибавляют п-толуолилхлорид (205 г, 1,36 моль). При перемешивании в течение 16 ч смеси дают медленно нагреться до комнатной температуры. Затем реакционную смесь разбавляют с помощью CH₂Cl₂ (500 мл) и промывают с помощью 1 н. HCl (500 мл),
 5 рассола (500 мл) и сушат над Na₂SO₄. Образовавшийся амин (310 г, 91%), белое твердое вещество, получают после удаления растворителя и сушки в вакууме. Затем его растворяют в пиридине (1,25 л) и прибавляют DMAP (5 г). Медленно прибавляют уксусный ангидрид (840 мл) и затем реакционную смесь нагревают при 90°C в течение 2 ч. Охлажденный раствор выливают в 7 л воды со льдом и экстрагируют с помощью 6 л EtOAc.
 10 Органический слой промывают с помощью 2 н. HCl (3×1 л) и 1 н. NaOH (1 л), сушат над MgSO₄ и концентрируют и получают искомое соединение в виде белого твердого вещества (301 г, 93%).

Пример 9

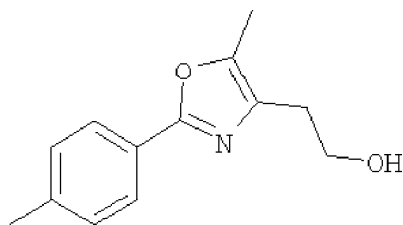
Получение метил-[5-этил-2-(4-метилфенил)-1,3-оксазол-4-ил]-ацетата



Промежуточный продукт, полученный в Примере 8 (280 г, 1,06 моль), растворяют в уксусном ангидриде (650 мл), затем медленно прибавляют концентрированную H₂SO₄ (60 мл). Температура в колбе повышается до 80°C. Затем реакционную смесь выдерживают
 25 при 85°C в течение 1 ч, охлаждают и уксусный ангидрид удаляют в вакууме. Остаток выливают в воду со льдом (2 л) и экстрагируют с помощью EtOAc (всего 4 л). Затем органический слой перемешивают с 1 н. NaOH (500 мл) в течение 1 ч, отделяют, затем сушат над MgSO₄ и концентрируют и получают искомый сложный эфир в виде прозрачного масла (223 г, 87%), которое медленно затвердевает в белое твердое вещество.

Пример 10

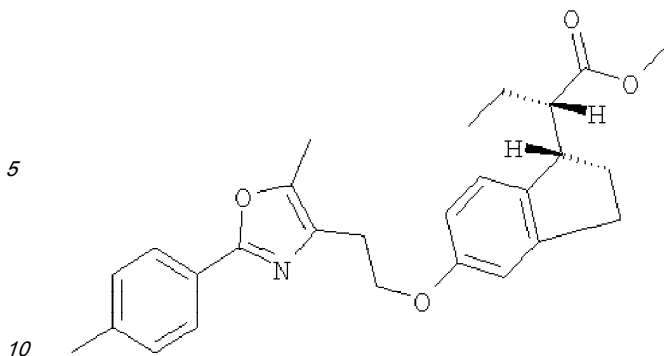
Получение 2-[5-метил-2-(4-метилфенил)-1,3-оксазол-4-ил]-этанола



Сложный эфир оксазола, полученный в Примере 9 (300 г, 1,22 моль), растворяют в THF
 40 (2,7 л) и порциями по 5 г прибавляют твердый LiBH₄ (26,6 г, 1,22 моль), поддерживая температуру ниже 45°C. Реакция завершается в течение часа после прибавления. Количество растворителя уменьшают вдвое и затем остаток выливают в воду со льдом (3 л). Затем смесь подкисляют, медленно прибавляя 1 н. HCl (1 л). Образуется белый осадок и его собирают путем фильтрования и сушат в сушильном шкафу над P₂O₅ и
 45 получают искомый сложный эфир оксазола (214 г, 83%).

Пример 11

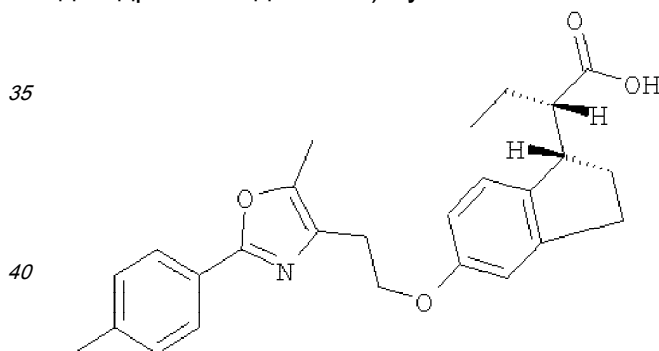
Получение метил-(2S)-2((1S)-5-{2-[5-метил-2-(4-метилфенил)-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутаноата



Суспензию гидроксиинданкарбоксилата, полученного в Примере 7 (208 г, 889 ммоль), оксазолового спирта, полученного в Примере 10 (212 г, 977 ммоль), ADDP (335 г, 1,33 моль), Ph_3P (348 г, 1,33 моль) в 6,0 л безводного THF, перемешивают при комнатной температуре в атмосфере Ar. За протеканием реакции следят с помощью ^1H ЯМР. Через 2 дня дальнейшее протекание реакции не наблюдается. После удаления твердых веществ с помощью фильтрования THF удаляют при пониженном давлении. Оставшуюся смесь перемешивают в 3 л смеси 50/50 EtOAc/гексан в течение 10 мин, образуется дополнительное количество твердых веществ и их удаляют с помощью фильтрования. Фильтрат концентрируют и обрабатывают по той же методике с помощью смеси 25/75 EtOAc/гексан. После удаления растворителей полученную маслообразную смесь очищают на колонке с силикагелем (3,0 кг) с использованием CH_2Cl_2 (10,0 л) и 20% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10,0 л) в качестве растворителя. Фракции, содержащие продукт, собирают и затем концентрируют. Неочищенную смесь растворяют в 4,0 л CH_2Cl_2 непрореагировавшее гидроксисоединение удаляют путем промывки с помощью 1 н. NaOH (3×1 л). Слой, содержащий CH_2Cl_2 , сушат над Na_2SO_4 . Продукт (358 г, 93%) получают в виде светло-желтого масла после удаления растворителя и сушки в вакууме. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 7,78 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,25 (q, 1H), 2,90 (t, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 0,80 (t, 3H).

Пример 12

Получение (2S)-2-f(1S)-5-{2-[5-метил-2-(4-метилфенил)-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановой кислоты



К раствору LiOH (90,4 г, 3,76 моль) в 1,3 л воды и 1,3 л MeOH прибавляют раствор сложного эфира, полученного в Примере 11 (325 г, 0,75 моль), в 3,9 л THF при комнатной температуре. Раствор становится мутным. Эту смесь нагревают при 60°C (температура в колбе) в течение 4 ч и анализ с помощью ТСХ (50% EtOAc/гексан) показывает, что реакция протекала примерно на 50%. К реакционной смеси прибавляют раствор LiOH (30,1 г, 1,25 моль) в воде (200 мл). Через 2 ч анализ с помощью ТСХ показывает, что реакция протекала примерно на 85%. К реакционной смеси повторно прибавляют раствор LiOH (30,1 г, 1,25 моль) в воде (200 мл). Через 2 ч анализ с помощью ТСХ показывает, что осталось очень мало исходного сложного эфира. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, THF и MeOH удаляют при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой, пока не растворятся твердые вещества

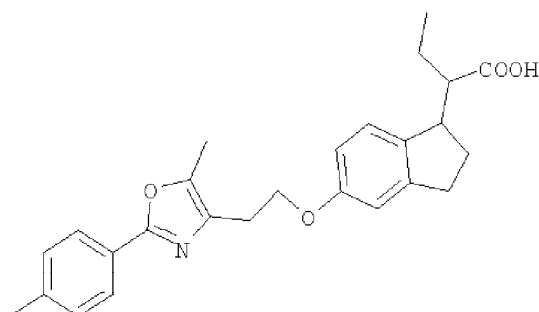
(используют всего 60 л воды). К этому водному раствору медленно прибавляют концентрированный раствор HCl до pH 2,0-3,0. Твердое вещество собирают путем

5 фильтрования и сушат с помощью лабораторной вакуумной линии в течение ночи. Это твердое вещество в течение 30 мин перемешивают с 15 л EtOAc и 2 л 1 н. раствора HCl. Затем органическую фазу промывают водой (4×2 л) до pH 5,0-6,0. В атмосфере Ar объем раствора в EtOAc уменьшают до 2,5 л путем отгонки при нормальном давлении, затем охлаждают до комнатной температуры без перемешивания. Осаждается белое твердое

10 твердое вещество отфильтровывают и промывают с помощью 500 мл холодного EtOAc. После сушки в высоком вакууме при 35°C до постоянной массы конечный продукт (266 г, 81%, 98% ee) собирают в виде белых кристаллов. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,82 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,42 (q, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 0,90 (t, 3H). Хиральная чистота 99% ee, $[\alpha]_D^{25} = +16,11$ (CHCl_3), Температура плавления 149,5-150,5°C.

Пример 13

Получение 2-{5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}-бутановой кислоты



30 Стадия 1. К раствору 5-метокси-инданона (10 г) в толуоле (150 мл) прибавляют Aids (15 г). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч, пока не выпадет осадок. Полученную смесь охлаждают и выливают в воду со льдом (150 мл). Осадок фильтруют и промывают водой, затем сушат на воздухе и получают искомый продукт (8,5 г, 90%).

35 Стадия 2. Бензилбромид (17 г), 5-гидроксиинданон (15 г), K_2CO_3 (20 г) и 200 мл ацетона перемешивают в круглодонной колбе (500 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. K_2CO_3 отфильтровывают и фильтрат выпаривают. Полученный остаток перекристаллизовывают из EtOAc и получают 18 г продукта (75%).

40 Стадия 3. Раствор 5-бензилоксиинданона (1,14 г, 4,79 ммоль) и диэтилмалоната (0,844 г, 5,29 ммоль) в THF (20 мл) охлаждают до 0°C в атмосфере аргона и по каплям прибавляют TiCl_4 (10 мл, 1 М в CH_2Cl_2). В конце прибавляют пиридин (2 мл). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. После фильтрования в фильтрат прибавляют EtOAc (30 мл). Органический слой промывают рассолом (20 мл×3), сушат над Na_2SO_4 и выпаривают. Остаток разделяют с помощью хроматографии на силикагеле и получают 800 мг продукта (50%).

45 Стадия 4. Продукт, полученный на стадии 3 (1,7 г), растворяют в MeOH (25 мл) и в виде взвеси Pd-C (300 мг) прибавляют к MeOH и помещают при давлении H_2 , равном 60 фунт-сила/дюйм², в аппарат Парра для встряхивания на 6 ч. После фильтрования и концентрирования получают 1,2 г продукта (92%).

50 Стадия 5. P(Ph)_3 (420 мг) и ADDP (420 мг) растворяют в THF (5 мл) при 0°C и перемешивают в течение 10 мин. В колбу прибавляют раствор оксазола (300 мг) и фенола (430 мг) в THF. Полученную смесь перемешивают в течение 24 ч и фильтруют. Фильтрат выпаривают и полученный остаток разделяют с помощью хроматографии на силикагеле и получают продукт (320 мг, 45%).

Стадия 6. Промежуточный продукт, полученный на стадии 5 (160 мг), растворяют в THF

(5 мл) и к раствору прибавляют йодэтан (0,5 мл) и *t*-BuOK (50 мг) и перемешивают в течение ночи. После фильтрования продукт отделяют с помощью ТСХ, получая 100 мг (65%).

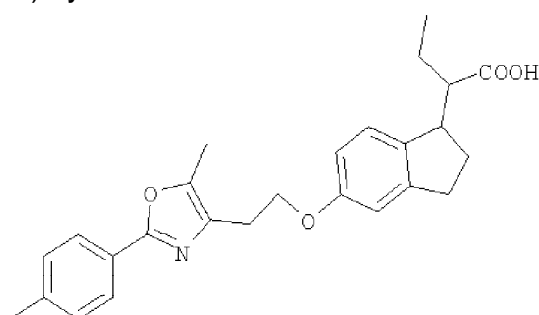
Стадия 7. Промежуточный продукт, полученный на стадии 6 (30 мг), растворяют в ДМСО (1 мл). В колбу прибавляют LiCl (160 мг). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Из полученной смеси продукт отделяют с помощью ТСХ, получая 13 мг (52%).

Стадия 8. Промежуточный продукт, полученный на стадии 7, подвергают гидролизу в водном растворе KOH, как это описано в Примере 2 и получают продукт: ЖХ-МС, ВУ 3,57 мин, $M+1$ 406; ^1H ЯМР (CD_2Cl_2): δ 0,93 (t, 3H), 1,40-1,70 (m, 2H), 1,80-2,20 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,20-3,40 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,90 (m, 2H).

С использованием методик из Примеров 1-13, в некоторых случаях совместно со способом разделения с помощью хиральной ВЭЖХ, описанным в общем разделе, и с использованием подходящих исходных веществ, следующие вещества получают и характеризуют аналогичным образом:

Пример 14

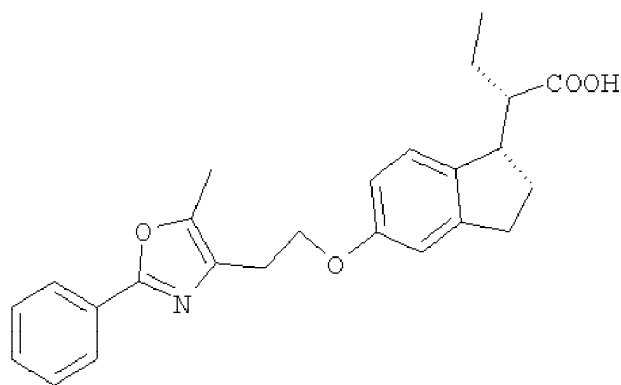
2-(5-[2-[5-Метил-2-(4-метилфенил)-1,3-оксазол-4-ил]-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановая кислота



ЖХ-МС, ВУ 3,70 мин, $M+1$ 420; ^1H ЯМР (CD_2Cl_2): δ 0,93 (t, 3H), 1,40-1,70 (m, 2H), 1,80-2,20 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,20-3,40 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,80 (m, 2H).

Пример 15

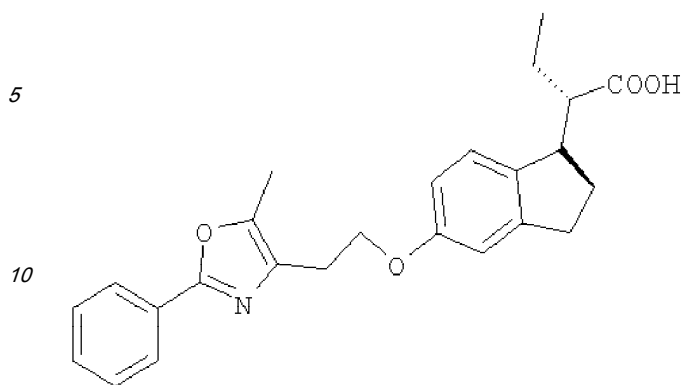
(2S)-2-((1S)-5-[2-(5-Метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановая кислота



Энантиомер выделяют с помощью хиральной ВЭЖХ. ЖХ-МС, ВУ 3,57 мин, $M+1$ 406; ^1H ЯМР (CD_2Cl_2): δ 0,93 (t, 3H), 1,48 (ddq, 1H), 1,68 (ddq, 1H), 1,93 (dddd, 1H), 2,18 (dddd, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,50 (ddd, 1H), 2,77 (ddd, 1H), 2,87 (ddd, 1H), 2,96 (t, 2H), 3,42 (ddd, 1H), 4,19 (t, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,97 (dd, 2H). ^{13}C ЯМР: 510,4, 12,4, 22,4, 26,6, 29,5, 31,8, 46,5, 51,8, 67,2, 110,9, 113,0, 124,7, 126,2, 128,1, 129,1, 130,2, 133,2, 137,1, 145,6, 146,3, 158,7, 159,7, 180,4.

Пример 16

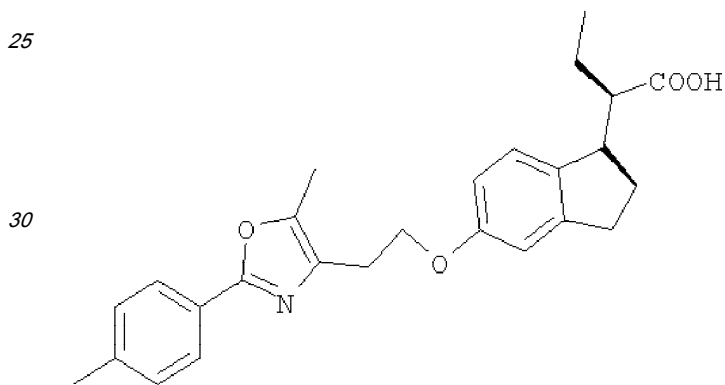
(2S)-2-((1R)-5-[2-(5-Метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановая кислота



Энантиомер выделяют с помощью хиральной ВЭЖХ. ЖХ-МС, ВУ 3,57 мин, М+1 406; ^1H ЯМР (CD_2Cl_2): δ 0,93 (t, 3H), 1,61 (ddq, 1H), 1,69 (ddq, 1H), 1,99 (dddd, 1H), 2,19 (dddd, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,52 (ddd, 1H), 2,73 (ddd, 1H), 2,89 (ddd, 1H), 3,11 (t, 2H), 3,31 (ddd, 1H), 4,21 (t, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 8,05 (dd, 2H). ^{13}C ЯМР: δ 10,5, 12,2, 23,8, 24,8, 30,3, 31,5, 46,4, 50,9, 66,1, 110,8, 112,6, 125,9, 127,4, 123,6, 129,8, 133,3, 129,7, 137,0, 148,4, 146,5, 158,2, 160,5, 181,0.

Пример 17

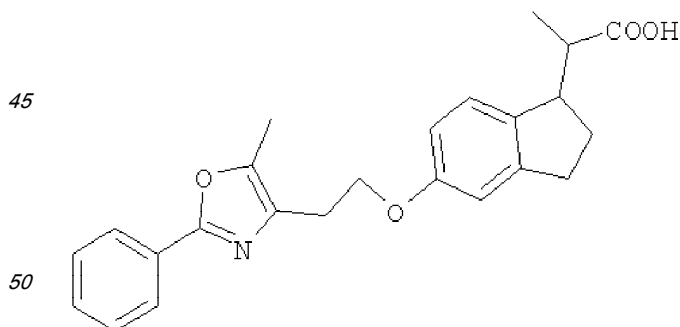
(2R)-2-((1R)-5-[2-(5-Метил-2-[4-метилфенил]-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановая кислота



Энантиомер выделяют с помощью хиральной ВЭЖХ. ЖХ-МС, ВУ 3,70 мин, М+1 420; ^1H ЯМР (CD_2Cl_2): δ 0,95 (t, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,40 (dd, 1H), 4,20 (t, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,80 (m, 2H).

Пример 18

2-(5-[2-[5-Метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-пропановая кислота

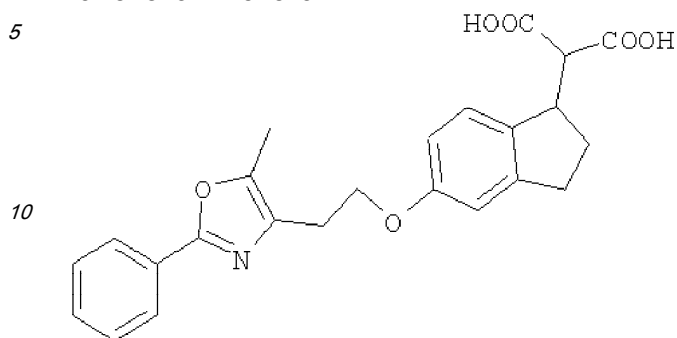


ЖХ-МС, ВУ 3,41 мин, М+1 392; ^1H ЯМР (CD_2Cl_2): δ 1,10 (d, 3H), 1,90 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,70-3,00 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,45 (m, 1H), 4,20 (t, 2H),

6,70 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 8,00 (m, 2H).

Пример 19

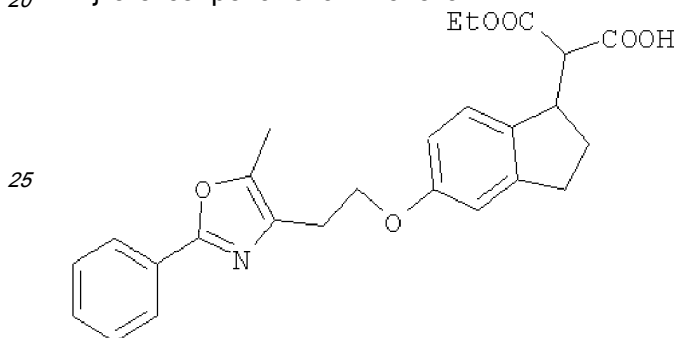
2-{5-[2-(5-Метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}-малоновая кислота



15 ЖХ-МС, ВУ 3,00 мин, M+1 422; ^1H ЯМР (CD_2Cl_2): δ 1,90 (m, 2H), 2,40 (t, 3H), 2,60-3,00 (m, 3H), 3,40 (t, 2H), 3,70 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,95 (m, 2H).

Пример 20

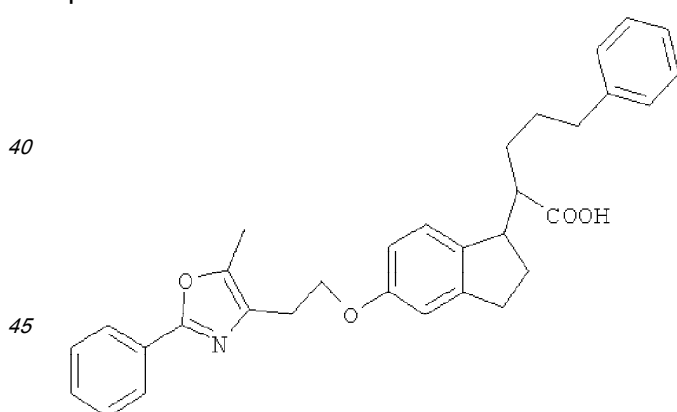
20 3-Этокси-2-{5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}-3-оксoproпановая кислота



ЖХ-МС, ВУ 3,39 мин, M+1 450; ^1H ЯМР (CD_2Cl_2): δ 1,20 (t, 3H), 2,00 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 3,10 (t, 2H), 3,80 (m, 1H), 4,20 (t и q, 4H), 6,70 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 8,00 (m, 2H).

Пример 21

35 2-{5-[2-(5-Метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-5-фенилпентановая кислота

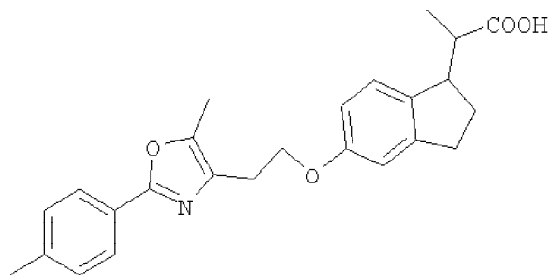


ЖХ-МС, ВУ 3,98 мин, M+1 396; ^1H ЯМР (CD_2Cl_2): δ 1,40-1,80 (m, 4H), 1,90-2,20 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,40-3,00 (m, 5H), 2,90 (t, 2H), 3,35 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,90-7,20 (m, 6H), 7,30 (m, 3H), 7,95 (m, 2H).

Пример 22

2-(5-[2-[5-Метил-2-(4-метилфенил)-1,3-оксазол-4-ил]-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-пропановая кислота

5



10

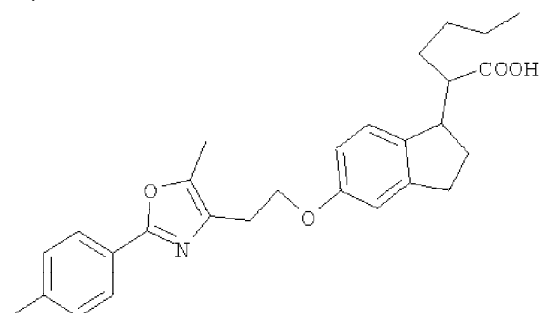
ЖХ-МС, ВУ 3,52 мин, M+1 406; ^1H ЯМР (CD_2Cl_2): δ 1,10 (d, 3H), 1,90 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,70-3,00 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,40 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

Пример 23

2-(5-{2-[5-Метил-2-(4-метил-фенил)-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-гексановая кислота

15

20



25

ЖХ-МС, ВУ 3,92 мин, M+1 448; ^1H ЯМР (CD_2Cl_2): δ 0,93 (t, 3H), 1,10-1,30 (m, 4H), 1,40-1,70 (m, 2H), 1,80-2,20 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,20-3,40 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

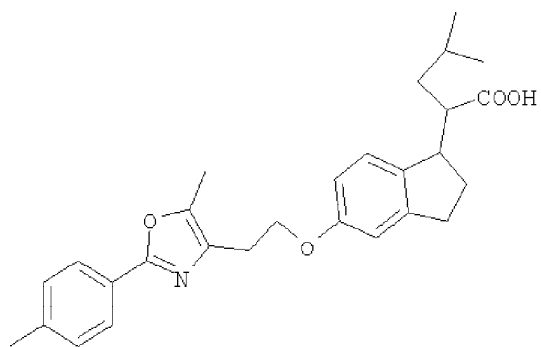
Пример 24

4-Метил-2-(5-{2-[5-метил-2-(4-метилфенил)-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-пентановая кислота

30

35

40



45

ЖХ-МС, ВУ 4,00 мин, M+1 448; ^1H ЯМР (CD_2Cl_2): δ 0,93 (m, 6H), 1,20 (m, 1H), 1,40-1,70 (m, 2H), 1,80-2,20 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,20-3,40 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 8,40 (d, 2H).

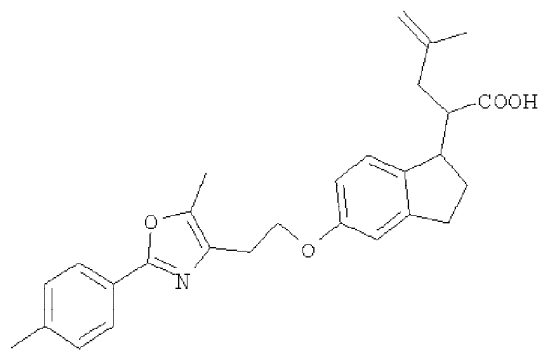
Пример 25

4-Метил-2-(5-{2-[5-метил-2-(4-метил-фенил)-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-пентеновая кислота

50

5

10



ЖХ-МС, ВУ 3.74 мин, $M+1$ 446; ^1H ЯМР (CD_2Cl_2): δ 1,60 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,80-2,20 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,20-3,40 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 5,60 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

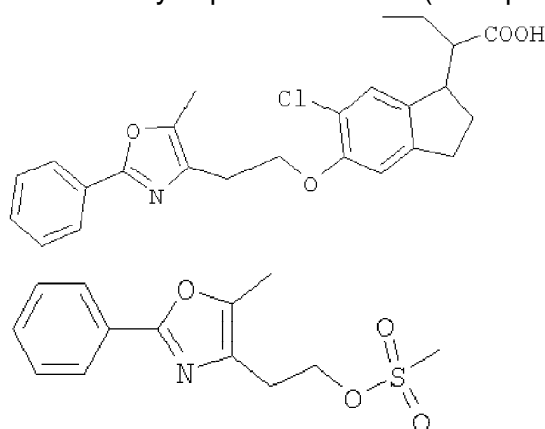
15

Пример 26

Получение 2-{6-хлор-5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}-бутановой кислоты через 2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этилметансульфонат и метил-2-(6-хлор-5-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутаноат

20

25

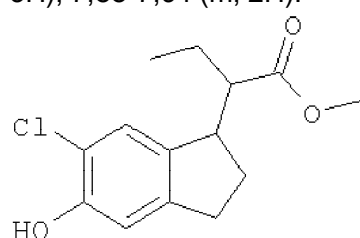


30

Стадия 1. К раствору 2-фенил-4-метил-5-гидроксиэтилоксазола (500 мг, 2,5 ммоль) в 12,5 мл THF прибавляют метансульфонилхлорид (0,21 мл, 2,75 ммоль) и триэтиламин (0,42 мл, 3 ммоль). Раствор реакционной смеси перемешивают при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 2 ч, затем концентрируют в вакууме. Полученный остаток растворяют в этилацетате, промывают 1% водным раствором хлористоводородной кислоты (трижды) и рассолом. Затем его сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме и получают (617 мг, 88%): ЭР-МС т/г 282 ($(M+H)^+$); ВЭЖХ ВУ 2,67; ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ 2,33 (s, 3H), 2,89 (t, 2H), 3,13 (s, 3H), 4,41 (t, 2H), 7,47-7,51 (m, 3H), 7,88-7,91 (m, 2H).

40

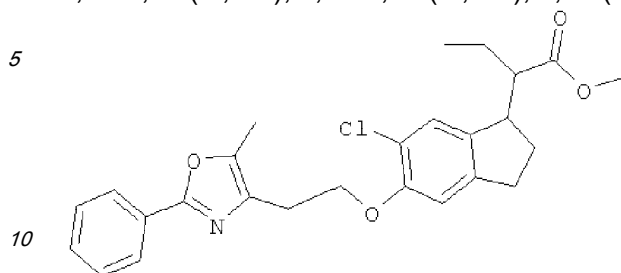
45



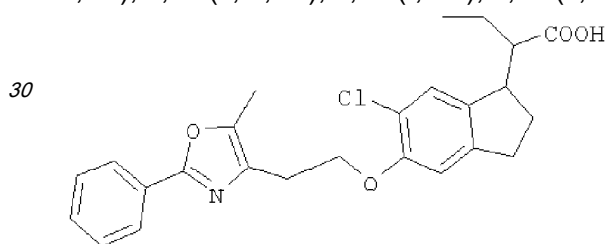
Стадия 2. Сульфурилхлорид (0,035 мл, 0,43 ммоль) прибавляют к раствору метил-5-гидрокси-2,3-дигидро-1-(2-бутаноата) (100 мг, 0,43 ммоль) в 2,15 мл уксусной кислоты. Раствор реакционной смеси перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрируют в вакууме. Полученный остаток растворяют в этилацетате и промывают водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Затем его сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме и получают 63 мг искомого промежуточного продукта в виде неочищенного желтого масла, которое

50

используют без дополнительной очистки: ГХ-МС 269, ((M+H)⁺); ГХ ВУ (мин) 8,71; ¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ 0,81 (t, 3H), 1,40-1,63 (m, 2H), 1,77-1,88 (m, 1H), 2,00-2,15 (m, 1H), 2,40-2,80 (m, 3H), 3,15-3,22 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 6,76 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 9,84 (s, 1H).



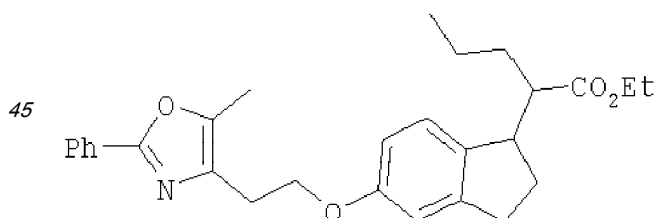
Стадия 3. Раствор продукта, полученного на стадии 2 (30,5 мг, 0,12 ммоль), в 0,6 мл DMF охлаждают до 0°C в бане со льдом. Затем прибавляют 60% дисперсию гидрида натрия в масле (5,2 мг, 0,13 ммоль) и баню со льдом удаляют. После перемешивания реакционной смеси в течение 1 ч при комнатной температуре прибавляют мезилат, полученный на стадии 1 (34 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 50°C в течение 24 ч, затем охлаждают до 0°C. Прибавляют еще 9,6 мг NaN (60% дисперсия в масле) прибавляют и нагревание продолжают в течение еще 2 ч, после чего реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и перемешивают в течение 48 ч. В этот момент прибавляют этилацетат и органический раствор промывают водой и рассолом (трижды), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с использованием смеси 5:1 гексан: этилацетат в качестве элюента и получают продукт (19 мг, 35%) в виде смеси диастереоизомеров (3:1): ЭР-МС m/z 454 (M+H)⁺; ВЭЖХ ВУ (мин) 4,21; ¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ 0,80 (t, 3H), 1,38-1,63 (m, 2H), 1,79-1,90 (m, 1H), 2,02-2,14 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,51-2,57 (m, 1H), 2,63-2,84 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 3,19-3,25 (m, 1H), 3,49 (s, 2,3H), 3,58 (s, 0,7H), 4,22 (t, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,43-7,51 (m, 3H), 7,85-7,90 (m, 2H).



Стадия 4. При стандартных условиях гидролиза сложный эфир, полученный на стадии 3, превращают в кислоту (смесь диастереоизомеров 3:2): ЭР-МС m/z 440 (M+H)⁺; ВЭЖХ ВУ (мин) 3,69; ¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ 0,83 (t, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,92 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 7,00-7,02 (d, 1H), 7,12 (s, 0,24H), 7,21 (s, 0,37H), 7,47-7,48 (m, 3H), 7,87-7,90 (m, 2H).

Пример 27

Получение этил-2-{5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}-пентаноата

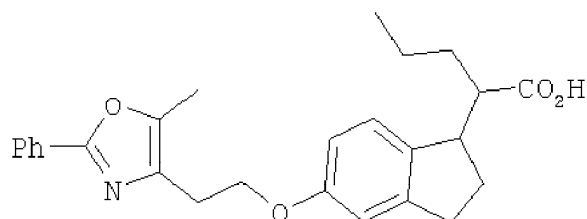


Высушенную в сушильном шкафу круглодонную колбу объемом 15 мл и стержень для перемешивания охлаждают в токе Ar (газообразного) и в нее помещают этил-2-{5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}-ацетат (0,070 г, 0,17 ммоль), а затем прибавляют 0,2 мл THF. Затем раствор при перемешивании охлаждают до -78°C, а после этого по каплям прибавляют литий-бис(триметилсилил)-амид

(1,0 М раствор в гексане, 0,86 мл, 0,86 ммоль). После завершения прибавления основания раствор перемешивают при -78°C в течение 1 ч, затем с помощью шприца прибавляют йодпропан (0,142 г, 0,86 ммоль). Затем содержимое медленно нагревают до комнатной температуры и выдерживают в течение 1 ч. Содержимое колбы выливают в 5 мл NH_4Cl (водный раствор), затем экстрагируют с помощью этилацетата (3×10 мл). Органические слои объединяют и сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме, получая 3,0 мг (выход 4,0%) бесцветной пленки. Характеристики продукта: ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -ацетон) δ 7,96 (dd, 8,1, 1,5 Гц, 2H), 7,48 (m, 3H), 6,99 (d, 8,4 Гц, 1H), 6,79 (d, 2,7 Гц, 1H), 6,70 (dd, 8,1, 2,7 Гц, 1H), 4,22 (t, 6,9 Гц, 2H), 4,11 (q, 7,2 Гц, 2H), 3,33 (q, 6,6 Гц, 1H), 2,94 (t, 6,9 Гц, 2H), 2,78 (m, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,63 (qt, 10, 2, 3,9 Гц, 2H), 1,21 (t, 7,2 Гц, 3H), 0,852 (t, 7,5 Гц, 3H); масс-спектрометрия дает $\text{MH}^+=448,2$ (рассчитанная молекулярная масса $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_4=447,57$).

Пример 28

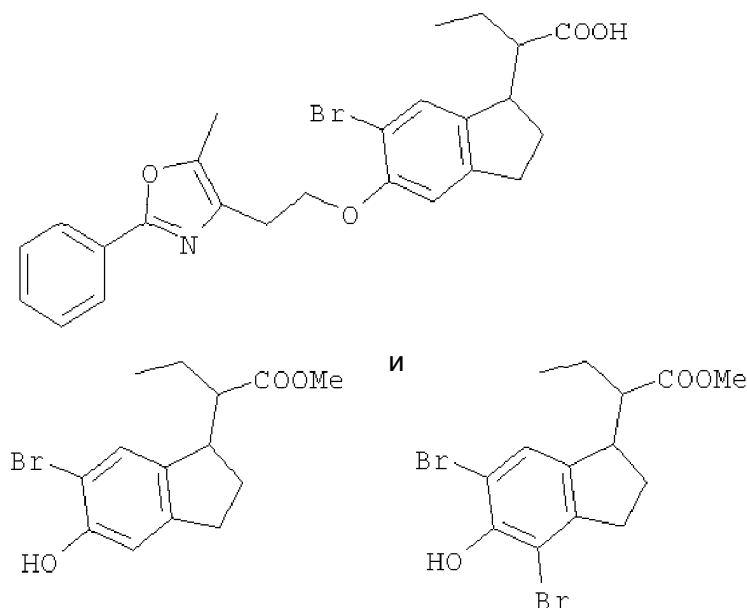
Получение 2-[5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-пентановой кислоты



Гидролиз продукта, полученного в Примере 27, способом, описанным выше в Примере 2, дает продукт со следующими характеристиками. ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -ацетон); δ 7,96 (dd, 8,1, 1,5 Гц, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,10 (d, 8,4 Гц, 1H), 6,79 (d, 2,7 Гц, 1H), 6,71 (dd, 8,1, 2,7 Гц, 1H), 4,22 (t, 6,9 Гц, 2H), 3,40 (m, 1H), 2,91 (t, 6,9 Гц, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 0,859 (td, 6,9, 1,5 Гц, 3H); масс-спектрометрия дает $\text{MH}^+=420,1$ (рассчитанная молекулярная масса $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_4=419,51$).

Пример 29

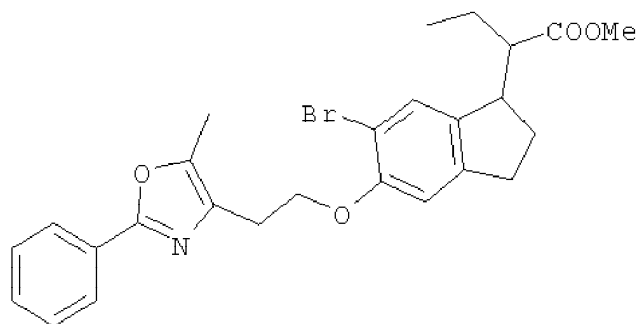
Получение 2-[6-бром-5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-бутановой кислоты через метил-2-(6-бром-5-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутаноат



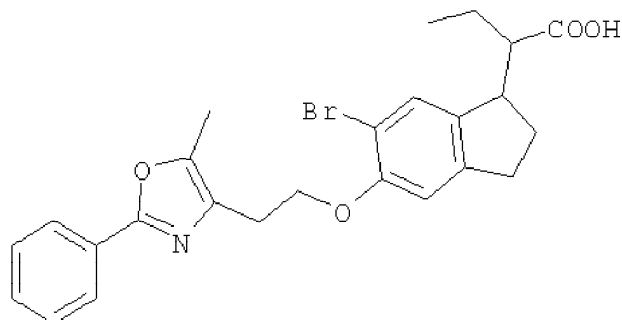
Стадия 1. Раствор брома (0,032 мл, 0,60 ммоль) в диоксане (3 мл) охлаждают до 0°C в течение 15 мин, после чего прибавляют раствор метилового эфира 2-(5-гидроксиинден-1-

ил)-масляной кислоты (141 мг, 0,60 ммоль) в диоксане (3 мл). Через 5 мин баню со льдом удаляют и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляют на роторном испарителе. Остаток очищают с помощью хроматографии на колонке (8% EtOAc в гексане) и получают монобромированный промежуточный продукт (А) (145 мг, 77%) и дибромированный промежуточный продукт (В) (20 мг) в виде бесцветного масла. А: $R_f=0,46$ (4:1 гексан:EtOAc); ГХ-МС (+Cl): $m/z=313$ (M^+); 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 0,840 (m, 3H), 1,511 (m, 2H), 1,905 (m, 1H), 2,091 (m, 1H), 2,410-2,793 (m, 3H), 3,212 (m, 1H), 3,505 и 3,512 (s, 3H), 6,713 и 6,753 (s, 1H), 7,034 и 7,274 (s, 1H), 9,932 и 9,934 (s, OH).

В: $R_f=0,30$ (4:1 гексан:EtOAc); ГХ-МС(+Cl): $m/z=393$ (M^+); 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 0,817 (m, 3H), 1,459-1,596 (m, 2H), 1,910 (m, 1H), 2,101 (m, 1H), 2,433-2,768 (m, 3H), 3,371 (m, 1H), 3,400 и 3,596 (s, 3H), 7,168 и 7,357 (s, 1H), 9,535 и 9,542 (s, OH).



Стадия 2. К раствору (А), полученному на стадии 1 выше (118 мг, 0,38 ммоль), в DMF (3,8 мл) при 0°C прибавляют NaH (60% в минеральном масле, 30 мг). Через 1 ч прибавляют мезитат, полученный на стадии 1, Пример 26. Смесь нагревают до 50°C в течение 30 ч. Раствор разбавляют водой и затем трижды экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают водой и рассолом, затем сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток очищают с помощью хроматографии на колонке (10% этилацетат в гексане) и получают продукт (63 мг, 34%); $R_f=0,46$ (2:1 гексан:EtOAc); ЭР ЖХ-МС: $m/z=498$ (MH^+); 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 0,847 (m, 3H), 1,468 (m, 2H), 1,812 (m, 1H), 2,146 (m, 1H), 2,340 (s, 3H), 2,525-2,788 (m, 3H), 2,902 (m, 2H), 3,236 (m, 1H), 3,481 и 3,586 (s, 3H), 4,211 (m, 2H), 6,969 (s, 1H), 7,347 и 7,386 (s, 1H), 7,452 (m, 3H), 7,833 (m, 2H).

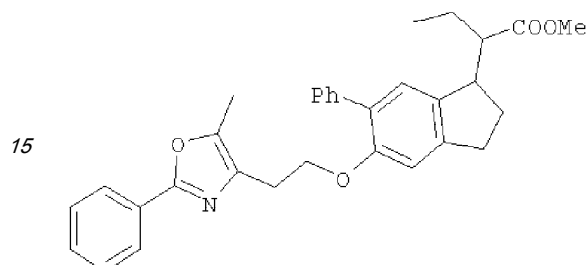
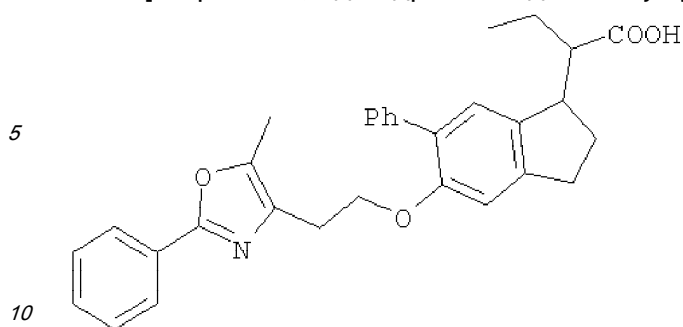


Стадия 3. К раствору продукта, полученного на стадии 2 (5,6 мг), в метаноле прибавляют 3 н. KOH (1 мл), а затем прибавляют THF, пока мутный раствор не станет прозрачным. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Для установления значения pH, равного 2, прибавляют концентрированную HCl, затем трижды экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют, сушат и концентрируют и получают белое твердое вещество (4 мг). $R_f=0,18$ (2:1 гексан:EtOAc); ЭР ЖХ-МС: $m/z=484$ (MH^+); 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 0,832 (m, 3H), 1,468 (m, 2H), 1,812 (m, 1H), 2,146 (m, 1H), 2,405 (m, 1H), 2,788 (m, 2H), 2,904 (m, 2H), 3,015 (m, 1H), 3,136 и 3,138 (s, 3H), 4,209 (m, 2H), 6,987 и 7,344 (s, 1H), 6,972 и 7,251 (s, 1H), 7,487 (m, 3H), 7,882 (m, 2H).

Пример 30

Получение 2-[5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-6-фенил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-бутановой кислоты через метил-2-[5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-

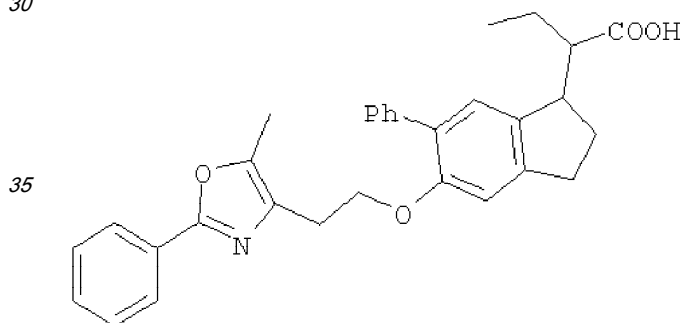
этокси]-6-фенил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-бутаноат



Стадия 1. Смесь продукта, полученного на стадии 2, Пример 29, и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ в THF (1,5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. К раствору затем прибавляют фенилбороновую кислоту (13,2 мг, 0,108 ммоль) и 2 н. NaOH. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 14 ч. Раствору дают охладиться, разбавляют водой и трижды экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают рассолом и сушат над сульфатом натрия. Неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на колонке, элюируя 5% этилацетатом в гексане, и получают искомый продукт (8,6 мг). $R_f=0,48$ (2:1 гексан:EtOAc); ЭР ЖХ-МС: $m/z=496$ (MH^+); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,804 (m, 3H), 1,541 (m, 2H), 1,880 (m, 1H), 1,987 (m, 1H), 2,090 (s, 3H), 2,247-2,698 (m, 3H), 2,791 (m, 2H), 3,199 (m, 1H), 3,524 и 3,537 (s, 3H), 4,190 (m, 2H), 6,970 (s, 1H), 7,062 (s, 1H), 7,275 (m, 5H), 7,472 (m, 3H), 7,868 (m, 2H).

25

30



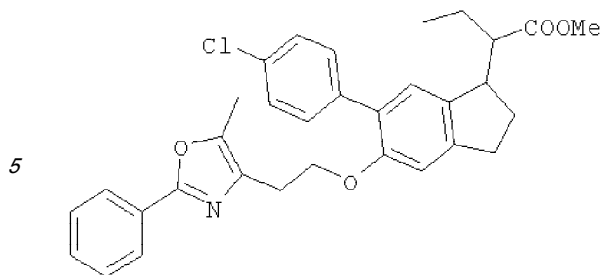
Стадия 2. Сложный эфир гидролизуют по методикам, описанным выше, и получают продукт: $R_f=0,16$ (2:1 гексан:EtOAc); ЭР ЖХ-МС: $m/z=482$ (MH^+); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,923 (m, 3H), 1,504 (m, 2H), 1,812 (m, 1H), 2,146 (m, 1H), 2,188 (s, 3H), 2,334 (m, 2H), 2,432 (m, 2H), 2,539 (m, 1H), 2,625 (m, 1H), 4,287 (m, 2H), 7,059 (s, 1H), 7,160 (s, 1H), 7,351 (m, 5H), 7,544 (m, 3H), 7,971 (m, 2H).

45

Пример 31

Получение метил-2-{6-(4-хлорфенил)-5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-бутаноата

50



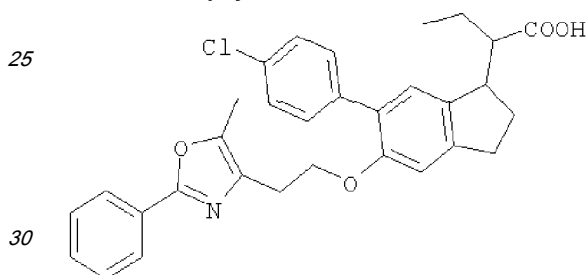
Смесь продукта, полученного на стадии 2, Пример 29 (71,4 мг, 0,14 ммоль), NaHCO_3 (14,3 мг, 0,17 ммоль), 4-хлорфенилбороновой кислоты (26,8 мг, 0,17 ммоль) в диметилевого эфира этиленгликоля (1,5 мл) и воде (0,4 мл) дегазируют в течение 20 мин.

Затем к раствору прибавляют Pd(dppf)Cl_2 . Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 суток. Затем смесь концентрируют и очищают с помощью хроматографии на колонке (10% EtOAc в гексане) и получают искомым продукт (25 мг). $R_f=0,51$ (2:1 гексан: EtOAc); ЭР ЖХ-МС: $m/z=530$ (MH^+); ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 0,841 (m, 3H), 1,557 (m, 2H), 1,888 (m, 1H), 1,987 (m, 1H), 2,146 (s, 3H), 2,247-2,698 (m, 3H), 2,791 (m, 2H), 3,214 (m, 1H), 3,487 и 3,5538 (s, 3H), 4,189 (m, 2H), 6,993 (s, 1H), 7,080 (s, 1H), 7,308 (s, 4H), 7,493 (m, 3H), 7,868 (m, 2H).

Путем использования методик, описанных в Примерах 26-31, с применением других подходящих исходных веществ получают и характеризуют следующие вещества:

Пример 32

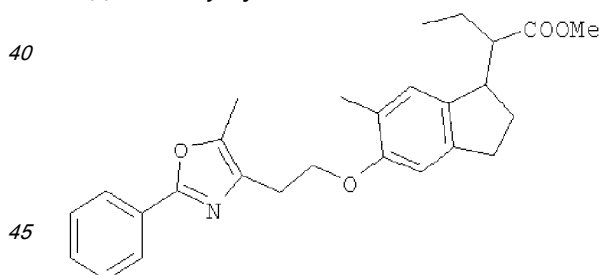
2-{6-(4-Хлорфенил)-5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}бутановая кислота



ЭР ЖХ-МС: $m/z=516$ (MH^+); ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 0,847 (m, 3H), 1,557 (m, 2H), 1,888 (m, 1H), 1,987 (m, 1H), 2,137 (s, 3H), 2,247-2,687 (m, 3H), 2,819 (m, 2H), 3,234 (m, 1H), 4,187 (m, 2H), 6,994 (s, 1H), 7,089 (s, 1H), 7,298 и 7,308 (m, 4H), 7,484 (m, 3H), 7,869 (m, 2H).

Пример 33

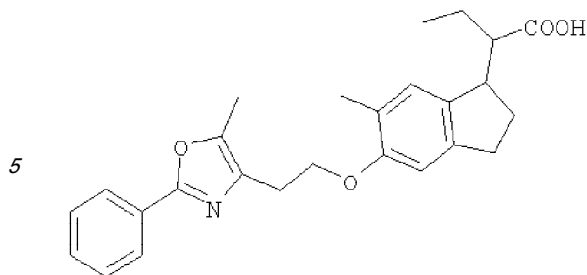
Метил-2-{6-метил-5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}-бутаноат



$R_f=0,23$ (2:1 гексан:EtOAc); ЭР ЖХ-МС: $m/z=434$ (MH^+); ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 0,804 (m, 3H), 1,522 (m, 2H), 1,830 (m, 1H), 1,987 (m, 1H), 2,037 (s, 3H), 2,335 (s, 3H), 2,410 - 2,550 (m, 3H), 2,901 (m, 2H), 3,146 (m, 1H), 3,507 (s, 3H), 4,163 (m, 2H), 6,777 (s, 1H), 6,939 (s, 1H), 7,483 (m, 3H), 7,875 (m, 2H).

Пример 34

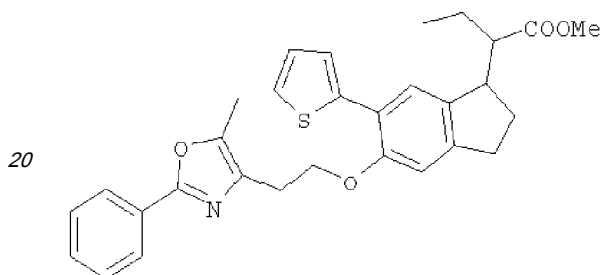
2-{6-Метил-5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}-бутановая кислота



10 $R_f=0,31$ (2:1 гексан:EtOAc); ЭР ЖХ-МС: $m/z=420$ (MH^+); 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 0,827 (m, 3H), 1,508 (m, 2H), 1,828 (m, 1H), 1,987 (m, 1H), 2,017 (s, 3H), 2,333 (s, 3H), 2,410-2,550 (m, 3H), 2,894 (m, 2H), 3,146 (m, 1H), 4,116 (m, 2H), 6,773 (s, 1H), 6,942 (s, 1H), 7,467 (m, 3H), 7,880 (m, 2H).

Пример 35

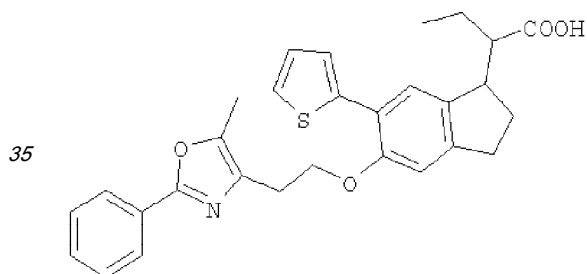
15 Метил-2-[5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-6-(2-тиенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-бутаноат



25 $R_f=0,60$ (2:1 гексан:EtOAc); ЭР ЖХ-МС: $m/z=502$ (MH^+); 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 0,801 (m, 3H), 1,535 (m, 2H), 1,891 (m, 1H), 1,987 (m, 1H), 2,299 (s, 3H), 2,410-2,550 (m, 3H), 2,988 (m, 2H), 3,146 (m, 1H), 3,506 (s, 3H), 4,337 (m, 2H), 7,011-7,041 (m, 2H), 7,405-7,493 (m, 5H), 7,884 (m, 2H).

Пример 36

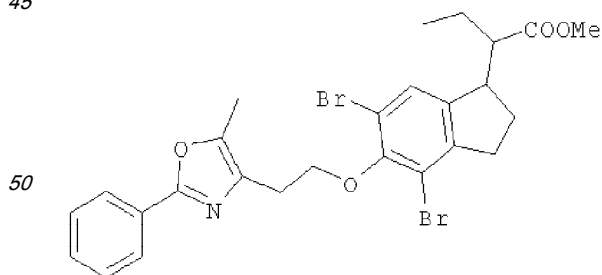
30 2-[5-[2-(5-Метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-6-(2-тиенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-бутановая кислота



40 $R_f=0,18$ (2:1 гексан:EtOAc); ЭР ЖХ-МС: $m/z=488$ (MH^+); 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 0,801 (m, 3H), 1,535 (m, 2H), 1,891 (m, 1H), 1,987 (m, 1H), 2,299 (s, 3H), 2,410-2,550 (m, 3H), 2,988 (m, 2H), 3,146 (m, 1H), 4,337 (m, 2H), 7,078 (m, 2H), 7,472 (m, 5H), 7,896 (m, 2H).

Пример 37

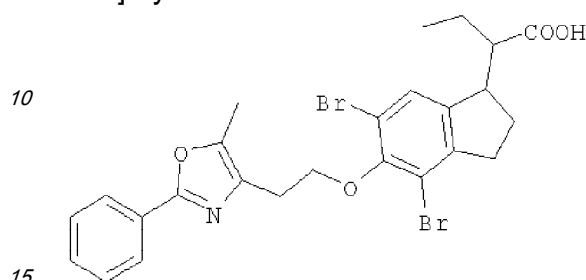
45 Метил-2-{4,6-дибром-5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}-бутаноат



$R_f=0,35$ (4:1 гексан:EtOAc); ЭР ЖХ-МС: $m/z=578$ (MH^+); 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 0,847 (m, 3H), 1,468 (m, 2H), 1,812 (m, 1H), 2,146 (m, 1H), 2,350 (s, 3H), 2,407-2,788 (m, 3H), 2,982 (m, 2H), 3,225 (m, 1H), 3,480 и 3,588 (s, 3H), 4,145 (m, 2H), 7,276 (s, 1H), 7,458 (m, 3H), 7,866 (m, 2H).

5 Пример 38

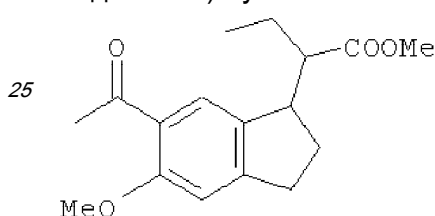
2-[4,6-Дибром-5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-бутановая кислота



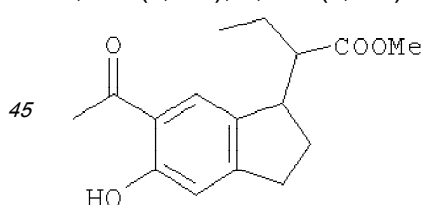
$R_f=0,17$ (2:1 гексан:EtOAc); ЭР ЖХ-МС: $m/z=564$ (MH^+); 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 0,847 (m, 3H), 1,468 (m, 2H), 1,812 (m, 1H), 2,146 (m, 1H), 2,361 (s, 3H), 2,414-2,781 (m, 3H), 2,995 (m, 2H), 3,123 (m, 1H), 4,125 (m, 2H), 7,345 (s, 1H), 7,437 (m, 3H), 7,886 (m, 2H).

20 Пример 39

Получение 2-[6-ацетил-5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-бутановой кислоты через метил-2-(6-ацетил-5-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутаноат

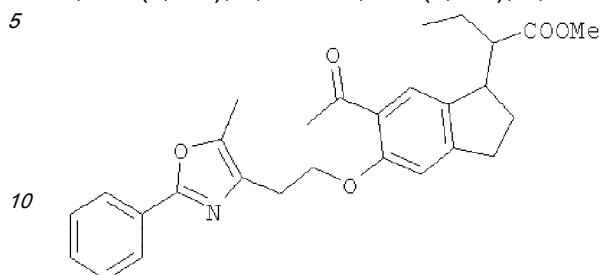


Стадия 1. К раствору Aids (103 мг, 0,78 ммоль) в метиленхлориде (2,5 мл) при 0°C прибавляют ацетилхлорид (0,044 мл, 0,63 ммоль), а затем по каплям прибавляют раствор метил-5-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-илбутаноата (130 мг, 0,52 ммоль) в метиленхлориде (2,7 мл). Смесь перемешивают при 0°C в течение 15 мин. Баню со льдом удаляют и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь выливают на лед и прибавляют 4 капли концентрированной HCl. Эту смесь дважды экстрагируют метиленхлоридом. Объединенные органические слои промывают водой, 0,05 н. NaOH и водой. Органический слой сушат, концентрируют и очищают с помощью хроматографии с использованием 10% EtOAc: гексан и получают искомый продукт (103 мг, 68%). $R_f=0,28$ (4:1 гексан:EtOAc); ГХ-МС (+Cl): $m/z=291$ (M^+); 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 0,840 (m, 3H), 1,536 (m, 2H), 1,876 (m, 1H), 2,108 (m, 1H), 2,505 (s, 3H), 2,521 (m, 1H), 2,760-2,889 (m, 2H), 3,236 (m, 1H), 3,511 и 3,589 (s, 3H), 3,836 (s, 3H), 7,012 и 7,253 (s, 1H), 7,440 (s, 1H).

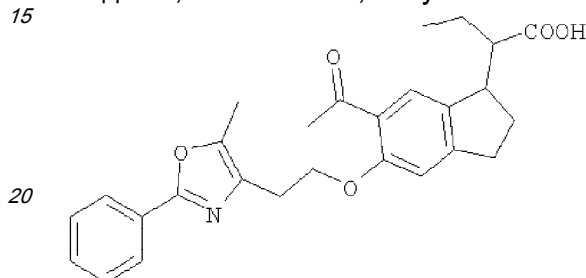


Стадия 2. К раствору $AlCl_3$ (238 мг, 1,77 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) прибавляют продукт, полученный на стадии 1 (103 мг, 0,35 ммоль), в CH_2Cl_2 (2 мл). Смесь охлаждают до 0°C в течение 5 мин, затем медленно прибавляют EtSH (0,13 мл, 1,77 ммоль). Смесь перемешивают при этой температуре в течение 4,5 ч. Затем смесь выливают в воду со льдом, перемешивают в течение 10 мин и дважды экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывают водой, сушат над сульфатом натрия и

концентрируют и получают продукт (86 мг, 89%). $R_f=0,51$ (4:1 гексан:EtOAc); ГХ-МС (+Cl): $m/z=276$ (M^+); 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 0,841 (m, 3H), 1,574 (m, 2H), 1,888 (m, 1H), 2,094 (m, 1H), 2,585 (s, 3H), 2,639 (m, 1H), 2,729-2,847 (m, 2H), 3,244 (m, 1H), 3,513 и 3,628 (s, 3H), 6,774 и 7,503 (s, 1H), 6,792 и 7,715 (s, 1H), 12,117 и 12,143 (s, 1H).



Стадия 3. Сочетание сложного эфира гидроксиинденуксусной кислоты, полученного на стадии 2, с мезилатом, полученным на стадии 2, Пример 26. ЭР ЖХ-МС: $m/z=462$ (MH^+);

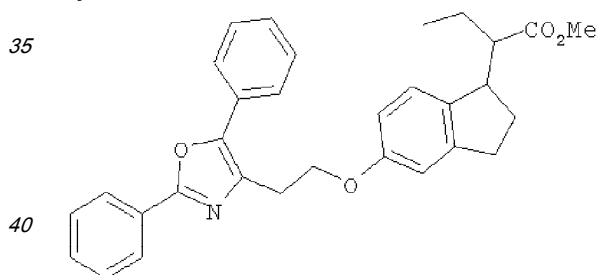


Стадия 4. Гидролиз продукта, полученного на стадии 3, проводят способом, аналогичным описанному выше, и получают продукт: $R_f=0,08$ (2:1 гексан:EtOAc); ЭР ЖХ-МС: $m/z=448$ (MH^+); 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 0,848 (m, 3H), 1,468 (m, 2H), 1,812 (m, 1H), 2,146 (m, 1H), 2,305 (s, 3H), 2,368 (s, 3H), 2,405 (m, 1H), 2,788 (m, 2H), 2,971 (m, 2H), 3,015 (m, 1H), 4,332 (m, 2H), 7,039 и 7,441 (s, 1H), 7,446 (s, 1H), 7,465 (m, 3H), 7,875 (m, 2H).

С использованием комбинации описанных выше методик и с применением других подходящих исходных веществ получают множество описанных ниже соединений.

Пример 40

Метил-2-{5-[2-(2,5-дифенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}-бутаноат

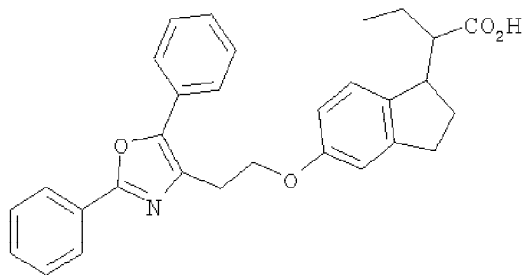


Выход: 0,09 г, 46%; 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 0,83-0,93 (t, 3H), 1,55-1,78 (m, 2H), 1,87-1,97 (m, 1H), 2,10-2,22 (m, 1H), 2,44-2,52 (m, 1H), 2,67-2,80 (m, 1H), 2,81-2,93 (m, 1H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,23-3,33 (t, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,34-4,43 (t, 2H), 6,66-6,72 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,05-7,14 (d, 1H), 7,33-7,39 (t, 1H), 7,43-7,51 (m, 5H), 7,78-7,84 (d, 2H), 8,06-8,12 (m, 2H).

Пример 41

2-{5-[2-(2,5-дифенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}-бутановая кислота

5



10

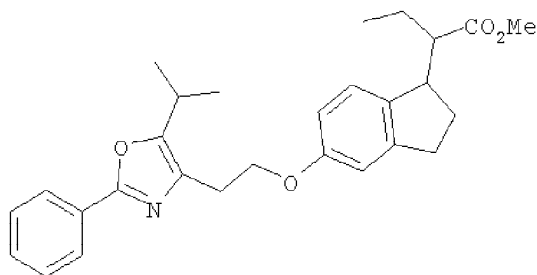
Выход: 0,07 г, 70%; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 0,85-0,98 (m, 3H), 1,23-1,47 (m, 1H), 1,57-1,78 (m, 1H), 1,88-2,07 (m, 1H), 2,12-2,27 (m, 1H), 2,43-2,56 (m, 1H), 2,68-2,97 (m, 2H), 3,27-3,35 (t, 2H), 3,42-3,50 (m, 1H), 4,34-4,41 (t, 2H), 6,66-6,73 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,02-7,16 (d, 1H), 7,34-7,40 (t, 1H), 7,43-7,52 (m, 5H), 7,78-7,83 (d, 2H), 8,05-8,12 (m, 2H).

Пример 42

15

Метил-2-{5-[2-(5-изопропил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}-бутаноат

20



25

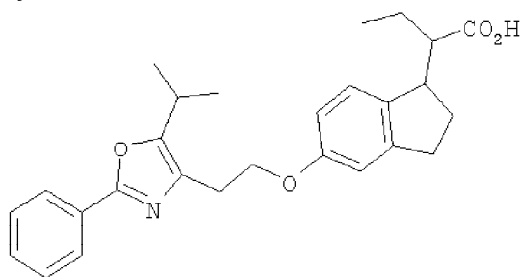
Выход: 0,09 г, 45%; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 0,78-0,96 (t, 3H), 1,26-1,32 (d, 6H), 1,51-1,62 (m, 1H), 1,64-1,75 (m, 1H), 1,81-1,93 (m, 1H), 2,07-2,21 (m, 1H), 2,40-2,51 (m, 1H), 2,65-2,75 (m, 1H), 2,77-2,98 (m, 1H), 2,91-2,98 (t, 2H), 3,09-3,16 (m, 1H), 3,21-3,28 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 4,10-4,17 (t, 2H), 6,60-6,68 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,01-7,13 (d, 1H), 7,33-7,45 (m, 3H), 7,94-8,00 (d, 2H).

30

Пример 43

2-{5-[2-(5-Изопропил-2-Фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}-бутановая кислота

35



40

Выход: 0,08 г, 97%; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 0,91-0,98 (t, 3H), 1,30-1,36 (d, 6H), 1,58-1,79 (m, 2H), 1,89-2,05 (m, 1H), 2,12-2,27 (m, 1H), 2,44-2,57 (m, 1H), 2,69-2,80 (m, 1H), 2,83-2,96 (m, 1H), 2,97-3,02 (t, 2H), 3,10-3,21 (m, 1H), 3,24-3,32 (m, 1H), 4,14-4,21 (t, 2H), 6,63-6,71 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,04-7,16 (d, 1H), 7,36-7,45 (m, 3H), 7,94-8,00 (d, 2H).

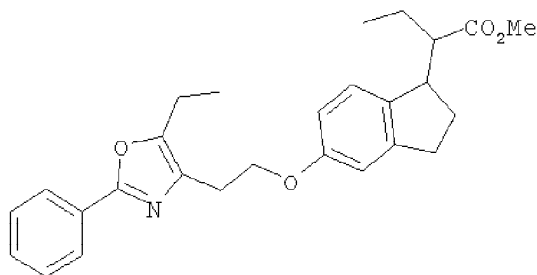
45

Пример 44

Метил-2-{5-[2-(5-этил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инденил}-бутаноат

50

5



10

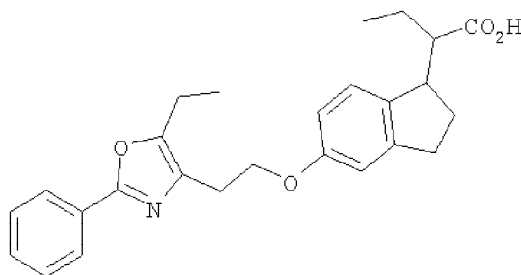
Выход: 0,14 г, 60%; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 0,85-0,91 (t, 3H), 1,25-1,35 (t, 3H), 1,58-1,77 (m, 2H), 1,85-1,97 (m, 1H), 2,10-2,22 (m, 1H), 2,44-2,64 (m, 2H), 2,68-2,80 (q, 2H), 2,82-2,93 (m, 1H), 2,95-3,01 (t, 2H), 3,25-3,34 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 4,16-4,25 (t, 2H), 6,66-6,71 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,08-7,14 (d, 1H), 7,38-7,46 (m, 3H), 7,95-8,01 (m, 2H).

Пример 45

15

2-{5-[2-(5-Этил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}-бутановая кислота

20



25

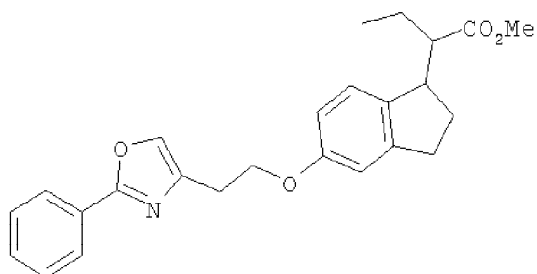
Выход: 0,05 г, 60%; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 0,85-0,98 (m, 3H), 1,21-1,33 (m, 3H), 1,37-1,54 (m, 1H), 1,56-1,78 (m, 2H), 1,87-2,29 (m, 2H), 2,45-2,60 (m, 1H), 2,69-2,79 (q, 2H), 2,85-2,95 (m, 1H), 2,96-3,01 (t, 2H), 3,27-3,49 (m, 1H), 4,14-4,23 (t, 2H), 6,65-6,71 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,03-7,17 (d, 1H), 7,38-7,46 (m, 3H), 7,95-8,01 (d, 2H).

Пример 46

30

Метил-2-{5-[2-(2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инденил}-бутаноат

35



40

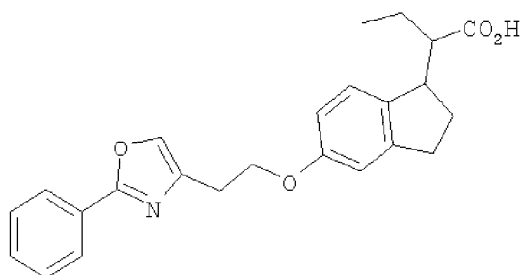
Выход: 0,18 г, 80%; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 0,82-0,92 (t, 3H), 1,56-1,66 (m, 1H), 1,67-1,77 (m, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 2,12-2,23 (m, 1H), 2,43-2,52 (m, 1H), 2,68-2,81 (m, 1H), 2,84-2,97 (m, 1H), 3,02-3,11 (t, 2H), 3,25-3,33 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 4,21-4,30 (t, 2H), 6,69-6,74 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,11-7,16 (d, 1H), 7,41-7,47 (m, 3H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,99-8,05 (m, 2H).

Пример 47

45

2-{5-[2-(2-Фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}бутановая кислота

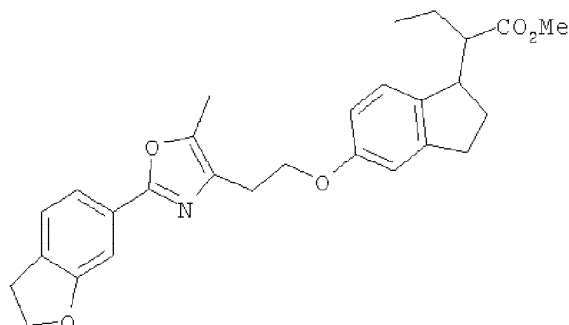
50



Выход: 0,07 г, 46%; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 0,84-1,01 (m, 3H), 1,36-1,51 (m, 1H), 1,59-1,81 (m, 1H), 1,88-2,00 (m, 1H), 2,11-2,29 (m, 1H), 2,43-2,64 (m, 1H), 2,68-2,81 (m, 1H), 2,82-3,00 (m, 2H), 3,02-3,11 (t, 2H), 3,23-3,37 (m, 1H), 4,17-4,28 (t, 2H), 6,66-6,74 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,04-7,19 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,98-8,05 (m, 2H).

Пример 48

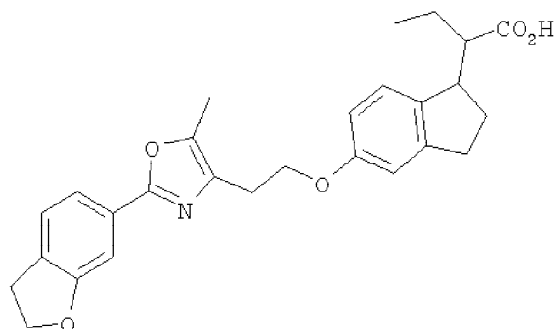
Метил-2-(5-[2-[2-(2,3-дигидро-1-бензофуран-6-ил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутаноат



Выход: 0,17 г, 58%; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 0,86-0,97 (t, 3H), 1,41-1,53 (m, 1H), 1,61-1,77 (m, 1H), 1,92-2,01 (m, 1H), 2,04-2,20 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,49-2,56 (m, 1H), 2,71-2,92 (m, 2H), 3,93-3,00 (t, 2H), 3,21-3,32 (t, 2H), 3,34-3,49 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,18-4,24 (t, 2H), 4,54-4,70 (t, 2H), 6,70-6,76 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,82-6,89 (d, 1H), 6,92-7,01 (d, 1H), 7,75-7,80 (d, 1H), 7,87 (s, 1H).

Пример 49

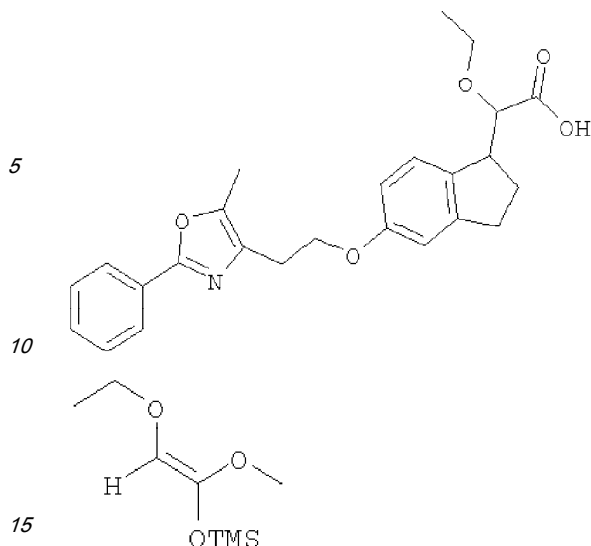
2-(5-[2-[2-(2,3-Дигидро-1-бензофуран-6-ил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)бутановая кислота



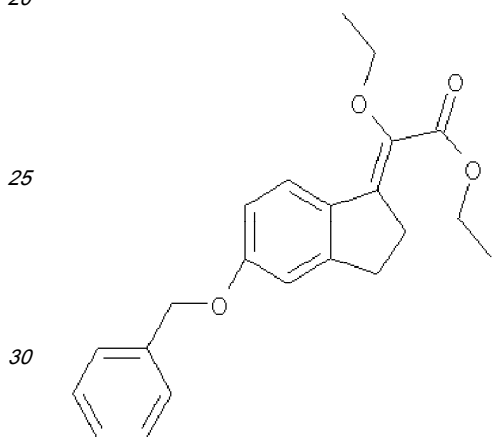
Выход: 0,10 г, 99%; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 0,90-1,04 (t, 3H), 1,41-1,54 (m, 1H), 1,60-1,76 (m, 1H), 1,83-1,97 (m, 1H), 2,12-2,23 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,48-2,60 (m, 1H), 2,69-2,90 (m, 2H), 2,92-3,01 (t, 2H), 3,18-3,28 (t, 2H), 3,39-3,50 (m, 1H), 4,08-4,12 (t, 2H), 4,46-4,64 (t, 2H), 6,76-6,71 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,77-6,84 (d, 1H), 7,01-7,09 (d, 1H), 7,71-7,78 (d, 1H), 7,83 (s, 1H).

Пример 50

Получение этокси-{5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}-уксусной кислоты через этил-[5-(бензилокси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-илиден] (этокси)-этанол

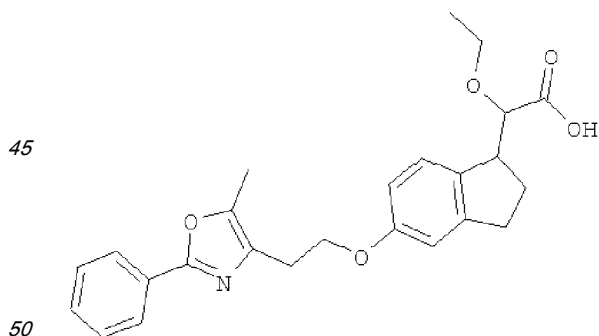


Стадия 1. LDA (полученный из 11 ммоль DIA и 11 ммоль BuLi) прибавляют к метил-2-этоксипропаноату (10 ммоль) в 50 мл THF при -78°C , перемешивают в течение 1 ч, затем прибавляют TMSCl (30 ммоль). Смесь концентрируют в вакууме и непосредственно используют на следующей стадии без очистки.



Стадия 2. 5-Бензилокси-1-инданон в CH_2Cl_2 мл медленно прибавляют к TiCl_4 в CH_2Cl_2 (10 мл) при -78°C , перемешивают при -60°C в течение 10 мин и охлаждают до -78°C .

Продукт, полученный на стадии 1, в CH_2Cl_2 (5 мл) медленно прибавляют и перемешивают в течение 10 мин. Реакцию останавливают с помощью насыщенного раствора K_2CO_3 , фильтруют, экстрагируют этилацетатом и сушат над сульфатом натрия. Хроматография на колонке дает продукт в виде бесцветного масла. ЖХ-МС $\text{MH}^+=353,1$, ВУ=4,00 мин; ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7,9 (1H, d), 7,25 (5H, m), 6,78 (2H, m), 4,93 (2H, s), 4,15 (2H, q), 3,75 (2H, q), 3,05 (2H, m), 2,85 (2H, m), 1,22 (6H, m)

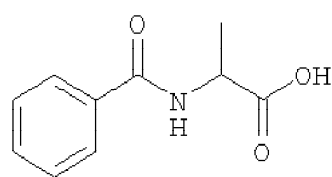
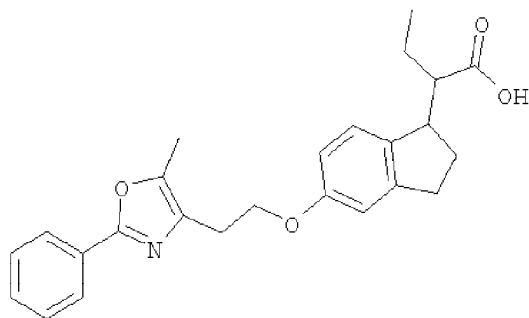


Стадия 3. С использованием в качестве исходного вещества продукта, полученного на стадии 2, и методик, аналогичных описанным в Примере 13, стадии 4-8, получают и характеризуют искомый конечный продукт: ЖХ-МС $[\text{MH}^+]=422,2$, ВУ=3,25 мин; ЯМР (CDCl_3 ,

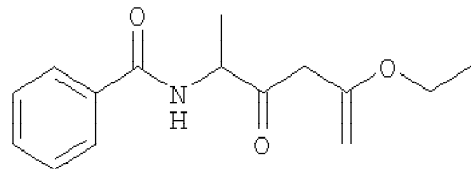
400 МГц) δ 8,26 (1H, d), 7,55 (2H, m), 7,16 (2H, d), 6,70 (3H, m), 4,16 (2H, q), 3,63 (2H, t) 3,5 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,20 (1H, m), 2,50 (3H, s), 1,10 (3H, m).

Пример 51

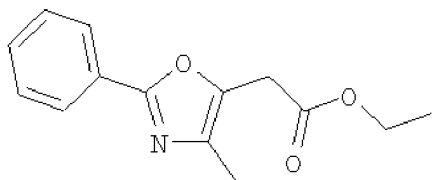
Получение 2-[5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-бутановой кислоты через 2-(4-метил-2-фенил-1,3-оксазол-5-ил)-этанол



Стадия 1. К раствору гидроксида натрия (8,98 г, 224,49 ммоль) в воде (112,25 мл) прибавляют при комнатной температуре DL-аланин (10 г, 112,25 ммоль). Полученный раствор нагревают при 75°C и медленно прибавляют бензоилхлорид (15,77 г, 112,25 ммоль). Реакционную смесь нагревают в течение 30 мин, и охлаждают до 0°C в бане со льдом. Для доведения pH прибавляют концентрированную HCl, затем белое твердое вещество отфильтровывают на воронке со стеклянным пористым фильтром и сушат в вакууме над P₂O₅ в течение ночи. Очистка не требуется. Эта процедура дает N-бензоилаланин (19,6 г, выход 90,4%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,61 (s br, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,87-7,85 (m, 2H), 7,52-7,43 (m, 3H), 4,40 (q, 1H), 1,39 (d, 3H).



Стадия 2. В первой колбе N-бензоилаланин (2 г, 10,35 ммоль) растворяют в THF (20 мл) и прибавляют карбонилдиимидазол (CDI) (1,84 г, 11,39 ммоль). Полученную смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре и охлаждают до -78°C. Во второй колбе этилацетат (3,83 г, 43,48 ммоль) в THF (40 мл) охлаждают до -78°C и прибавляют LDA (24,3 мл, 48,51 ммоль, 2 М в THF), предварительно охлажденный до -78°C. Полученный раствор перемешивают 30 мин при -78°C и в первую колбу через канюлю прибавляют полученный енолят лития. Полученную белую взвесь перемешивают 30 мин при -78°C и нагревают до -10°C. Реакцию останавливают с помощью насыщенного водного раствора NH₄Cl. Фазы разделяют и органическую фазу сушат над MgSO₄ и растворители удаляют при пониженном давлении. Неочищенный продукт используют на следующей стадии без очистки. Это дает этил-4-(бензоиламино)-3-оксопентаноат (2,6 г, выход 95,5%) в виде белого твердого вещества. ЭР-МС m/z 263,4 (MH)⁺; ВЭЖХ ВУ (мин) 1,53; ¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ 8,13 (s br, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,58-7,43 (m, 3H), 4,72 (m, 1H), 4,19-4,01 (q, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,47 (d, 3H), 1,15 (t, 3H).

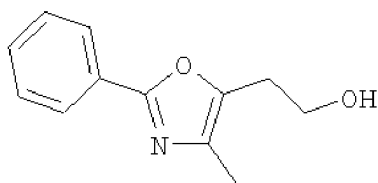


5

Стадия 3. К неочищенной смеси этил-4-(бензоиламино)-3-оксопентаноата (0,6 г, 2,28 ммоль) в DMF (4 мл) при комнатной температуре прибавляют POCl_3 (1,04 г, 6,84 ммоль). Полученный раствор нагревают при 90°C в течение 1 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и выливают на лед на 30 мин. Водный раствор осторожно прибавляют к насыщенному водному раствору NaHCO_3 . Фазы разделяют с помощью EtOAc и объединенные органические экстракты сушат над MgSO_4 и растворитель удаляют при пониженном давлении. Неочищенный материал очищают на небольшой колонке Biotage с использованием градиента растворителя EtOAc/гексан от 0 до 50%. Это дает этил-(4-метил-2-фенил-1,3-оксазол-5-ил)-ацетат (0,269 г, выход 48%) в виде желтоватого масла. ЭР-МС m/z 246,2 (МН)⁺; ВЭЖХ ВУ (мин) 2,77; ^1H ЯМР (COCl_3) δ 8,01-7,98 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 3H), 4,20 (q, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,28 (t, 3H).

10

15

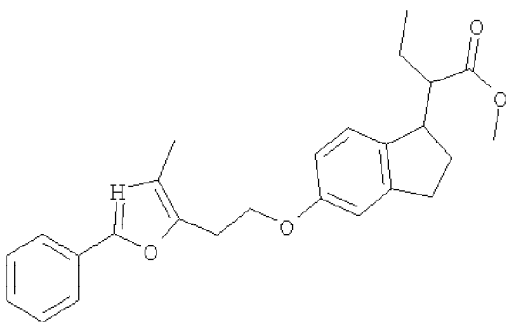


20

Стадия 4. К этил-(4-метил-2-фенил-1,3-оксазол-5-ил)-ацетату (0,922 г, 3,76 ммоль) в THF (6 мл) при комнатной температуре прибавляют LiBH_4 2M/THF (9,41 мл, 4,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, затем обрабатывают с помощью 2 н. HCl до pH 7. Растворитель THF удаляют при пониженном давлении, прибавляют EtOAc и разделяют фазы. Объединенные органические экстракты сушат над MgSO_4 и растворитель концентрируют в вакууме. Неочищенный материал очищают на колонке Biotage с использованием градиента смеси растворителей EtOAc/гексан от 10 до 100%. Это дает 2-(4-метил-2-фенил-1,3-оксазол-5-ил)-этанол (0,193 г, выход 25%) в виде бесцветного масла. ЭР-МС m/z 204,2 (МН)⁺; ВЭЖХ ВУ (мин) 2,02; ^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ 7,98-7,95 (m, 2H), 7,52-7,42 (m, 3H), 3,95 (s br, 1H), 3,82 (t, 2H) m, 2,90 (t, 2H), 2,13 (s, 3H).

25

30



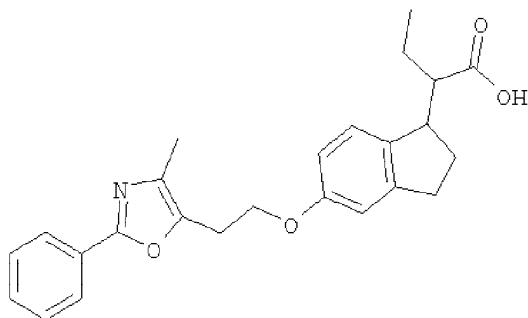
35

40

Стадия 5. DEAD (0,84 мл, 5,28 ммоль) в THF (1,5 мл) медленно прибавляют к раствору продукта, полученного на стадии 3 (4,95 ммоль), метил-5-гидрокси-2,3-дигидроинден-1-ил-2-бутаноату (0,78 г, 3,3 ммоль), PPh_3 (1,4 г, 5,28 ммоль) в THF (13 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтруют, промывают водой, рассолом, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Хроматография на колонке дает продукт в виде бесцветного масла. ЖХ-МС $[\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{H}]^+ = 420,4$, ВУ=4,00 мин; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,9 (2H, d), 7,45 (2H, dd), 7,1 (d), 6,6-6,8 (3H, m), 4,2 (2H, t), 3,62 (3H, s), 3,3 (1H, m), 3,15 (2H, t), 2,6-3,0 (2H, m), 2,5 (1H, m), 2,21 (3H, s), 1,95 (1H, m), 1,56-1,6 (3H, br, m), 0,88 (3H, t).

45

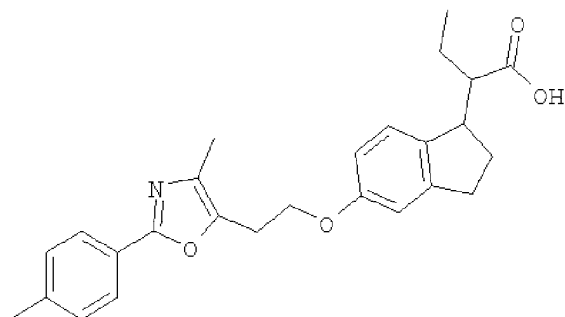
50



Стадия 6. KOH (0,5 мл, 3 N) прибавляют к раствору продукта, полученного на стадии 4 (42 мг, 0,1 ммоль), в THF/MeOH (1 мл, THF:MeOH 8:2). Смесь перемешивают при 70°C в течение 6 ч, затем охлаждают. Значение pH доводят до 4 с помощью 1 н. HCl. Смесь экстрагируют этилацетатом (3x2 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Хроматография на колонке (2:8 гексан: этилацетат) дает продукт в виде белого твердого вещества (33 мг, 81%). ЖХ-МС [C₂₅H₂₇NO₄H]⁺=406,3, ВУ=3,37 мин; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,0 (2H, d), 7,45 (2H, dd), 7,15 (1H, d), 6,7-6,8 (3H, m), 4,2 (2H, t), 3,3 (1H, m), 3,15 (2H, t), 2,6-3,0 (2H, m), 2,5 (1H, m), 2,21 (3H, s), 1,95 (1H, m), 1,56-1,6 (3H, br, m), 0,88 (3H, t)

Путем использования методики, описанной выше в Примере 51, с применением других подходящих исходных веществ получают и характеризуют следующие вещества:

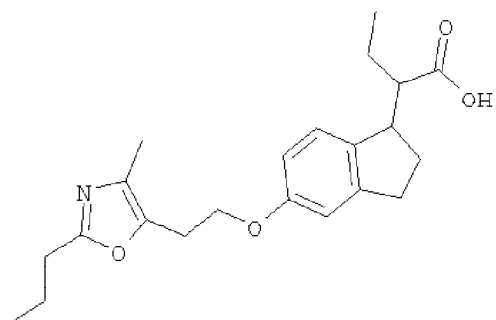
Пример 52



ЖХ-МС [C₂₆H₂₉NO₄H]⁺=420,3, ВУ=3,52 мин; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,87 (2H, d), 7,25 (2H, dd), 7,1 (1H, d), 6,6-6,8 (3H, m), 4,2 (2H, t), 3,45 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,15 (2H, t), 2,7-3,0 (2H, m, br), 2,5 (1H, m), 2,4 (3H, s), 1,95 (1H, m), 1,56-1,60 (3H, br, m), 0,88 (3H, t)

Пример 53

2-[5-[2-(4-Метил-2-пропил-1,3-оксазол-5-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-бутановая кислота

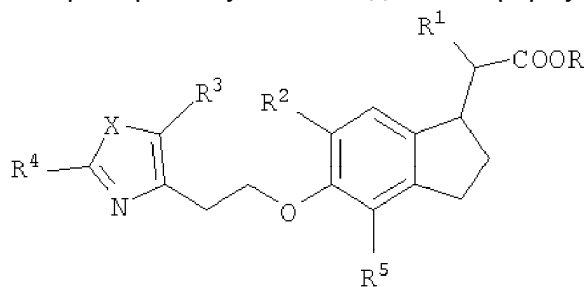


ЖХ-МС [C₂₂H₂₉NO₄H]⁺=372,3, ВУ=3,16 мин; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,1 (1H, d), 6,6 (2H, d), 4,2 (2H, t), 3,3 (1H, m), 3,3 (1H, m), 2,8 (2H, t), 2,7 (1H, m), 2,6 (2H, t), 2,4 (2H, m), 2,2 (3H, s), 2,0-1,8 (2H, br, m), 0,88 (3H, t).

Путем использования методик, описанных выше в Примерах 1-53, с применением других подходящих исходных веществ аналогичным образом получают соединения формулы Ia, приведенные в таблице 3.

Таблица 3

Примеры получения соединений формулы (Ia)



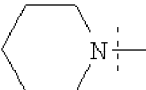
(Ia)

Пример №	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	x	ЖХ-МС [M+H] ⁺ или ЯМР
54	H	Et	H	Me	PhOCH ₂ -	H	O	436,2
55	H	Et	H	Me	PhCH ₂ -	H	o	420
56	H	H	H	Me	Ph	H	o	378,2
57	Me	Ph(CH ₂) ₃ -	H	Me	Ph	H	o	3,45/3,52 (t, 3H), 4,10 (t, 2H), 7,3 (m, 3H), 7,83 (d, 2H)
58	Et	EtO ₂ C-	H	Me	Ph	H	o	478,2
59	Et	Et	H	Me	Ph	H	o	434,3

Пример №	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	ЖХ.НС [M+H] ⁺ или ЯМР
60	H	MeO	H	Me	Ph	H	O	3,30 (s, 3H), 4,04 (d, 1H), 7,98 (m, 2H)
61	Et	EtO	H	Me	Ph	H	O	450,3
62	H	CF ₃ CH ₂ -	H	Me	Ph	H	O	2,51 (s, 3H), 4,36 (m, 2H), 8,32 (m, 2H)
63	Et	CF ₃ CH ₂ -	H	Me	Ph	H	O	1,18 (t, 3H), 4,21 (t, 2H), 7,98 (d, 2H)
64	Me	cyc-Pr	H	Me	Ph	H	O	432,3
65	H	cyc-Pr	H	Me	Ph	H	O	0,02 (m, 1H), 0,12 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 7,94 (m, 2H)
66	H		H	Me	Ph	H	O	512,3
67	H	Et	H	Me	Ph	H	S	422,3
68	H		H	Me	Ph	H	O	526,4
69	H	Et	H	Me	Ph	H	S	422,3
70	Me	Et	H	Me	Ph	H	S	
71	Me	Et	H	Me	Ph	H	O	0,82 (t, 3H), 3,54 (s, 3H), 4,16 (t, 2H), 7,90 (m, 2H)
72	H	Et	H	i-Pr	Ph	H	O	434,3
73	H	Et	H	Ph	Ph	H	O	468,3
74	H	Me	H	Me	Ph	H	S	422,3
75	Me	Me	H	Me	Ph	H	S	
76	Me	Et	MeC(O)	Me	Ph	H	O	462,4
77	Me	Et	4-MeO-Ph	Me	Ph	H	O	526,4
78	H	Et	4-MeO-Ph	Me	Ph	H	O	512,3
79	Me	Et	4-пиридил	Me	Ph	H	O	497,3

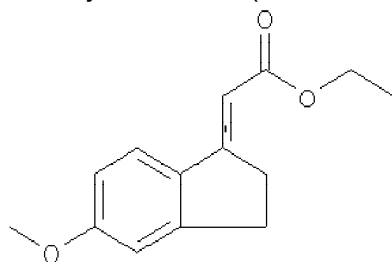
Пример №	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	ЖХ-МС [M+H] ⁺ или ЯМР
80	H	Et	H	Me	циклопентил	H	O	398
81	H	Et	H	Me	циклогексил	H	O	412
82	H	Et	H	Me	4-Ph-Ph-	H	O	482
83	Et	EtO ₂ C-	H	Me	4-Me-Ph-	H	O	492,3
84	H	PhCH ₂ -	H	Me	4-Me-Ph-	H	O	482,4
85	Et	n-Bu	H	Me	4-Me-Ph-	H	O	476,3
86	Et	Me	H	Me	4-Me-Ph-	H	O	434,3
87	Et	PhCH ₂ -	H	Me	4-Me-Ph-	H	O	510,4
88	H	Et	H	Me	4-MeO-Ph	H	O	436,1
89	H	Et	H	Me	4-i-Pr-Ph	H	O	448,2
90	H	Et	H	Me	4-F-PhCH ₂ -	H	O	438,3
91	H	Et	H	Me	4-F-Ph	H	O	424,3
92	H	Et	H	Me	4-Et-Ph	H	O	434,3
93	H	Et	H	Me	4-Cl-PhOCH ₂ -	H	O	470,2
94	H	Et	H	Me	4-Cl-Ph	H	O	440

95	Me	Et	H	Me	4-Cl-Ph	H	S	470,3
96	Me	Et	H	Me	4-Cl-Ph	H	S	470,3
97	H	Et	H	Me	4-CF ₃ -Ph	H	S	490,3
98	Me	Et	H	Me	4-CF ₃ -Ph	H	S	504,3
99	H	Et	H	Me	4-CF ₃ -Ph	H	O	474,3
100	H	Et	H	Me	4-(n-Bu)-Ph	H	O	462,3
101	H	Et	H	Me	4-(f-Bu)-Ph	H	O	462,3
102	H	Et	H	Me	3-Me-Ph	H	O	420,4
103	H	Et	H	Me	3-MeO-Ph	H	O	436,3
104	H	Et	H	Me	3-Me-5-изоксазол	H	O	411,3
105	H	Et	H	Me	3-F-Ph	H	O	424,2
106	H	Et	H	Me	S-F-4-Me-Ph	H	O	438,2
107	H	Et	H	Me	4-F-S-Me-Ph	H	O	438,3
108	Me	Et	H	Me	3-Cl-Ph	H	S	470,3

Пример №	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	x	ЖХ-МС [M+H] ⁺ или ЯМР
109	H	Et	H	Me	3-Cl-Ph	H	O	440,3
110	H	Et	H	Me	3-Cl-Ph	H	S	456,3
111	H	Et	H	Me	3-CF ₃ -Ph	H	O	474,2
112	H	Et	H	Me	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	H	O	542,1
113	H	Et	H	Me	3,4-Me ₂ -Ph	H	O	434,3
114	H	Et	H	Me	3,4-Cl ₂ -Ph	H	O	474,2
115	H	Et	H	Me	2,3-Cl ₂ -Ph	H	O	474,1
116	H	Et	H	Me	3,4-(MeO) ₂ -Ph	H	O	466,3
117	H	Et	H	Me	3,4-метилендиокси-Ph	H	O	466,3
118	H	Et	H	Me	2-тиенил	H	O	412
119	H	Et	H	Me	2-нафтил	H	O	456,3
120	H	Et	H	Me	2-Me-Ph	H	O	420,3
121	H	Et	H	Me	2-фурил	H	O	396
122	H	Et	H	Me	2-F-Ph	H	O	424,1
123	H	Et	H	Me	2-бензотиенил	H	O	462,2
124	H	Et	H	Me	2,6-F ₂ -Ph	H	O	442,2
125	H	Et	H	Me	3,4-F ₂ -Ph	H	O	442,2
126	H	Et	H	Me	2,4-Cl ₂ -Ph	H	O	473
127	H	Et	H	Me	1-нафтил	H	O	456,3
128	Me	Et	H	Me		H	O	0,90 (t, 3H), 3,45 (bs, 4H), 3,74 (s, 3H)

Пример 129

Получение этил-(5-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-илиден)-этаната

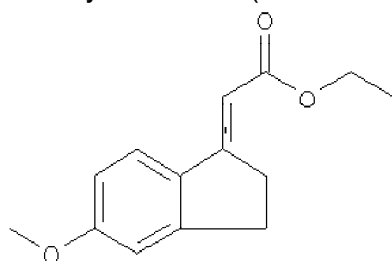


К раствору 5-метоксиинданона (150 г, 0,91 моль) в безводном тетрагидрофуране (4,5 л) прибавляют цинк (30 меш, 103,64 г, 1,59 моль) и хлорид меди(I) (4,53 г, 0,045 моль). Суспензию перемешивают в атмосфере Ar и кипятят с обратным холодильником в течение 15 мин; к кипящей с обратным холодильником смеси медленно по каплям прибавляют примерно 25% порции этилбромацетата (133 мл, 1,18 моль). После того, как смеси дадут охладиться и ее перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, ТСХ показывает наличие искомого продукта, указывая на образование реакционноспособного соединения цинка. По каплям прибавляют остальной

этилбромацетат; наблюдают выделение тепла (температура в колбе повышается до 35°C). Через 4 ч ТСХ указывает на завершение реакции. После оседания твердого вещества на дно колбы жидкость сливают сифоном, оставив небольшое ее количество, закрывающее твердое вещество. В колбу повторно помещают 5-метоксиинданон (157,6 г, всего 1,86 моль), безводный тетрагидрофуран (4,5 л) и цинк (80,92 г, всего 2,73 моль). По каплям прибавляют этилбромацетат (140 мл, всего 2,36 моль). Наблюдают выделение тепла (температура в колбе повышается до 35°C). Когда перемешиваемая смесь охлаждается до комнатной температуры, ТСХ указывает на завершение реакции. Твердому веществу дают отстояться и жидкость сливают сифоном. Объединенные реакционные смеси концентрируют в вакууме до объема, равного ~2 л. Жидкость выливают в количество 1 N водного раствора хлористоводородной кислоты (охлажденного водой со льдом), достаточное для доведения значения pH до 1. Продукт экстрагируют с помощью этилацетата (2×1 л, 1×500 мл). Объединенные экстракты промывают водой, рассолом (по 1 л каждого), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме и получают темно-красное масло, которое постепенно затвердевает (438,3 г; теоретический выход = 432 г). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,5 (d, 1H), 6,8 (m, 2H), 6,2 (t, 1H), 4,2 (q, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,0 (t, 2H), 1,3 (t, 3H). МС (ХИ) m/z 233 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 130

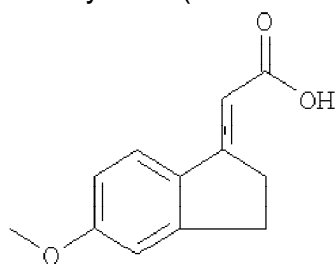
Получение этил-(5-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-ацетата



Неочищенный продукт, полученный в Примере 129, растворяют в абсолютном этаноле (2,6 л) и гидрируют при давлении водорода, равном 40 фунт-сила/дюйм², над 10% палладием на угле (21,6 г). Фильтрация через целит и концентрирование фильтрата дает 433,3 г коричневого масла (выход 99% для 2 стадий). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,1 (dd, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,7 (dd, 1H), 4,2 (q, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,7 (dd, 1H), 2,4 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,3 (t, 3H). МС (ХИ) m/z 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 131

Получение (5-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-уксусной кислоты

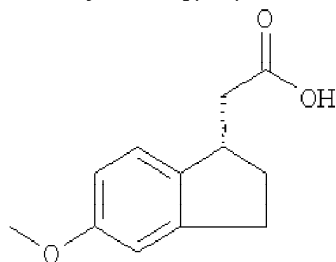


К раствору неочищенного сложного эфира (416 г, 1,77 моль), полученного в Примере 130, в 1 л EtOH прибавляют раствор NaOH (142 г, 3,54 моль) в 1,5 л воды. Мутную реакционную смесь кипятят с обратным холодильником и во время этой процедуры окраска переходит в темно-красную и реакционная смесь становится гомогенной. Через 1 ч реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и EtOH удаляют при пониженном давлении. Щелочной водный слой промывают с помощью Et₂O (3×500 мл), затем подкисляют концентрированной HCl до pH ~4, после чего образуется осадок масла. Смесь экстрагируют с помощью Et₂O (4×500 мл). Объединенные экстракты промывают водой (2×300 мл), рассолом, затем сушат над Na₂SO₄. Фильтрация и выпаривание растворителя при пониженном давлении с последующей сушкой в вакууме в течение ночи

дает искомое соединение (305 г, 83%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,34 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,65 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 2,80 (m, 3H), 2,35 (m, 2H), 1,71 (m, 1H). МС (ХИ) m/z 207 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 132

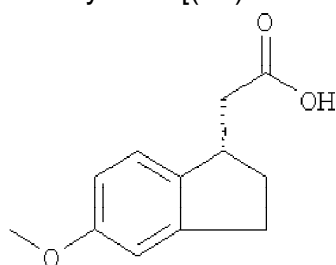
5 Получение [(1S)-5-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-уксусной кислоты



К раствору кислоты (341,0 г, 1,65 моль), полученной в Примере 131, в 8,2 л химически чистого ацетона при перемешивании при комнатной температуре по каплям прибавляют (S)-(-)- α -метилбензиламин (223,8 мл, 1,74 моль). Во время прибавления образуется густой белый осадок. Прибавляют еще 500 мл ацетона и перемешивание продолжают в течение 1 ч. Твердое вещество собирают путем фильтрования, промывают с помощью 300 мл ацетона и сушат при отсасывании. Затем твердое вещество суспендируют в ацетоне (8,2 л) и кипятят с обратным холодильником до полного растворения твердого вещества. Раствор медленно охлаждают в течение ночи, и за это время образуется белый осадок. Суспензию охлаждают до 0°C , затем фильтруют и твердое вещество промывают с помощью 500 мл ацетона. После сушки при отсасывании анализ образца с помощью ВЭЖХ приводит к 95% ее. Процедуру перекристаллизации повторяют так, как указано выше, с использованием 6,7 л ацетона. Анализ с помощью ВЭЖХ приводит к 99% ее. После сушки при отсасывании получают 192 г соли. Соль суспендируют в 2 л EtOAc и 1 л 1 N раствора HCl и встряхивают в делительной воронке, при этом соль растворяется. Органический слой отделяют, промывают с помощью 1 N HCl (500 мл), воды (2×300 мл) и рассола, затем сушат над Na_2SO_4 . Растворитель выпаривают при пониженном давлении, получая масло, которое вскоре затвердевает. После вакуумной сушки получают искомый продукт (120,5 г, 35%) в виде почти белого твердого вещества. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,10 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,79 (dd, 1H), 2,46 (dd, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,80 (m, 1H). МС (ESI) m/z 207 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 133

35 Получение [(1S)-5-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]уксусной кислоты

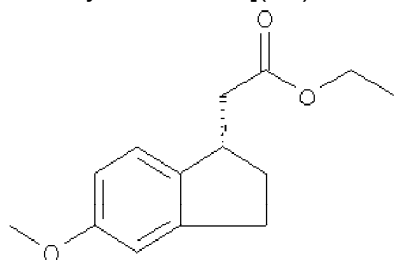


В качестве альтернативы Примеру 132 искомое соединение также можно получить с помощью ферментативного процесса. Так, мутную смесь неочищенного сложного эфира (500,0 г, 2,13 моль; чистота 87% по данным ВЭЖХ), полученного в Примере 130, в 1 л химически чистого ацетона, 2,5 л фосфатного буферного раствора (pH 7,0, 0,05 M) и 2,5 л деионизированной воды обрабатывают одной порцией липазы PS (Amano) (150 г) и смесь энергично перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Анализ аликвоты с помощью ВЭЖХ (гомогенная аликвота получена растворением аликвоты в IPA с последующим фильтрованием) приводит к одному пику, соответствующему непрореагировавшему R-сложному эфиру, и другому пику, соответствующему искомой S-кислоте. Отмечено наличие следовых количеств S-сложного эфира и R-кислоты. 2 н. HCl (500 мл, обеспечивают pH ~2) одной порцией прибавляют к реакционной смеси и

перемешивают в течение 20 мин. Смесь фильтруют и твердые вещества промывают с помощью EtOAc (2×500 мл), а затем воды (500 мл). Объединенные фильтраты дополнительно разбавляют с помощью 1 л EtOAc и слои совместно энергично перемешивают. Перемешивание прекращают и слоям дают разделиться. Обнаруживаются эмульсии, но их легко можно разрушить путем прибавления твердого NaCl и перемешивания. Водный слой удаляют, затем таким же образом экстрагируют с помощью EtOAc (3×1 л). Объединенные органические экстракты промывают водой (4×500 мл), затем рассолом. Полученный органический слой экстрагируют с помощью 5% раствора Na₂CO₃ (8×500 мл). Проведенный с помощью ВЭЖХ анализ органического слоя показывает, что слой не содержит S-энантиомера кислоты. Объединенные экстракты, содержащие Na₂CO₃, промывают с помощью EtOAc (2×1 л), затем подкисляют до pH ~2 путем прибавления 2 н. HCl. Осаждается белое твердое вещество, что сопровождается выделением CO₂. Смесь экстрагируют с помощью EtOAc (3×1 л). Объединенные экстракты промывают водой (2×1 л) и рассолом, затем сушат над Na₂SO₄. Проведенный с помощью ВЭЖХ анализ этого раствора показывает, что это вещество характеризуется 98% ee. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, получая масло, которое вскоре затвердевает. Искомый продукт (172,9 г) после вакуумной сушки получают в виде не совсем белого твердого вещества. Этот материал перекристаллизовывают из кипящих гексанов (8,8 л). После охлаждения в течение ночи светло-желтые иглы собирают с помощью фильтрования, промывают гексанами (200 мл) и сушат при отсасывании. После вакуумной сушки искомый продукт (146,9 г, 38% в расчете на неочищенный исходный сложный эфир) получают в виде светло-желтых игл. ¹H ЯМР приводит к таким же результатам, как и выше.

Пример 134

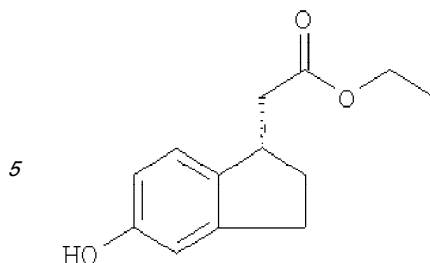
Получение этил-[(1S)-5-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-ацетата



К раствору кислоты (305 г, 1,48 моль), полученной или в Примере 132 или 133, в 4,8 л абсолютного EtOH при комнатной температуре в атмосфере аргона по каплям прибавляют хлортриметилсилан (413 мл, 3,25 моль). Во время прибавления обнаруживается повышение температуры, составляющее примерно 5°C. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи. EtOH выпаривают при пониженном давлении и получают двухфазную жидкую смесь. Ее разбавляют с помощью 500 мл воды со льдом, затем экстрагируют с помощью EtOAc (2×750 мл). Объединенные экстракты промывают водой (3×300 мл), затем насыщенным раствором NaHCO₃ (200 мл). Органические вещества еще один раз промывают водой (300 мл), затем рассолом и сушат над Na₂SO₄. После удаления растворителя и сушки в вакууме искомое соединение (354 г, 102%) получают в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,07 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,52 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,72 (dd, 1H), 2,37 (o, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,28 (t, 3H). МС (ХИ) m/z 235 [M+H]⁺.

Пример 135

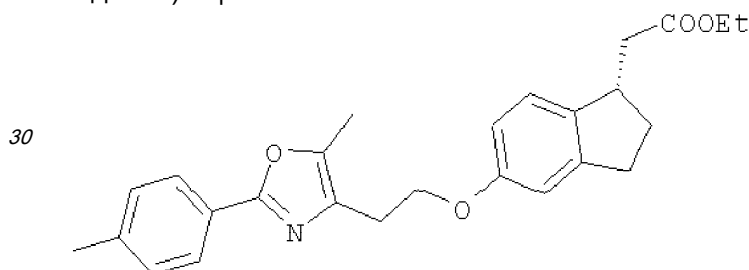
Получение этил-[(1S)-5-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инденил]-ацетата



К холодному раствору (баня из воды со льдом) соединения (346 г, 1,48 моль), полученного в Примере 134, в 4,2 л CH_2Cl_2 порциями в атмосфере Ar прибавляют AlCl_3 (984,6 г, 7,38 моль), так чтобы температура реакционной смеси сохранялась ниже 10°C . Светло-коричневую суспензию перемешивают 10 мин, затем по каплям прибавляют EtSH (546 мл, 7,38 моль) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси сохранялась ниже 5°C . Через 2,5 ч перемешивания при температуре ниже 10°C реакционную смесь при энергичном перемешивании медленно выливают в 6 л воды со льдом. Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 (3×1 л). Объединенные слои, содержащие CH_2Cl_2 , промывают водой (2×1 л), затем сушат над Na_2SO_4 . Растворитель удаляют при пониженном давлении, получая коричневое масло, которое фильтруют через слой силикагеля (элюируя с помощью 0-10% EtOAc /гексаны). Фракции собирают и после удаления растворителя и сушки в вакууме искомое соединение (314 г, 96%) получают в виде густого желтого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3) 56,92 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,55 (dd, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,43 (q, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,64 (dd, 1H), 2,31 (dd, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,20 (t, 3H). МС (ХИ) m/z 221 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 136

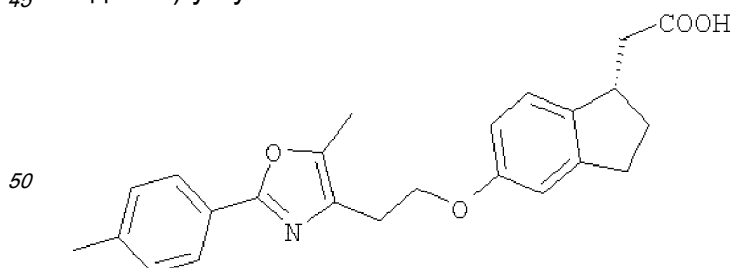
25 Получение этил-2-((1S)-5-{2-[5-метил-2-(4-метилфенил)(1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-инданил)-ацетата



35 Суспензию этил-[(1S)-5-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-ацетата, полученного в Примере 135 (507,5 мг, 2,30 ммоль), и 2-[5-метил-2-(4-метилфенил)-1,3-оксазол-4-ил]-этанола, полученного в Примере 10 (500 мг, 2,30 ммоль), TMAD (792,6 мг, 4,60 ммоль) и (1,21 г, 4,60 ммоль) в 15 мл безводного DCM перемешивают при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 12 ч. DCM удаляют при пониженном давлении. Флэш-хроматография остатка на силикагеле с использованием 1% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ дает этил-2-((1S)-5-{2-[5-метил-2-(4-метилфенил)(1,3-оксазол-4-ил)]-этокси}-инданил)-ацетат (776,3 мг, 1,85 ммоль, 80,5%). ВЭЖХ/МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ m/z 420,5.

Пример 137

45 Получение 2-((1S)-5-{2-[5-метил-2-(4-метилфенил)-(1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-инданил)-уксусной кислоты



Этил-2-((1S)-5-{2-[5-метил-2-(4-метилфенил)(1,3-оксазол-4-ил)]-этокси}-инданил)-

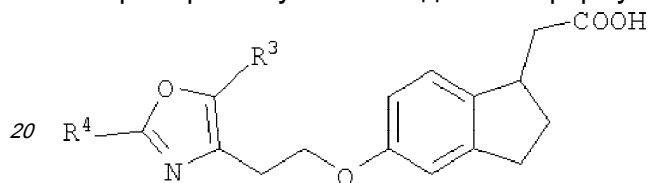
ацетат (Пример 136, 776,3 мг, 1,85 ммоль) в THF (4,0 мл) прибавляют к смеси водного раствора LiOH (2 M, 3,7 мл, 7,4 ммоль), воды (2,0 мл) и EtOH (4,0 мл) при комнатной температуре. Полученная смесь становится мутной. Эту смесь нагревают при 40°C (температура масляной бани). Реакция завершается через 1,5 ч. После охлаждения до

комнатной температуры к смеси до pH 4,0 медленно прибавляют 1 N раствор HCl. Соединение экстрагируют с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенные слои, содержащие EtOAc, сушат (Na₂SO₄) и выпаривают. Флэш-хроматография остатка дает 2-((1S)-5-{2-[5-метил-2-(4-метилфенил)(1,3-оксазол-4-ил)]-этокси}-инданил)уксусную кислоту (616,8 мг, 1,57 ммоль, 85%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,83 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,45 (q, 1H), 2,93 (t, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,53 (m, 2H).

Путем использования методик, описанных выше в Примерах 129-137, с применением других подходящих исходных веществ аналогичным образом получают соединения формулы 1a, приведенные в таблице 4.

Таблица 4

Примеры получения соединений формулы (1a)



(1a)

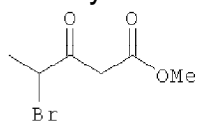
Пример №	R ³	R ⁴	ЖХ/МС [M+H]
138	Me	4-MeO-Ph	408,5
139	Me	3-MeO-Ph	408,5
140	Me	4-Et-Ph	406,5
141	Me	4-CF ₃ -Ph	446,5
142	Me	2-нафтил	428,5
143	Me	4-(t-Bu)-Ph	434,6
144	Me	4-(n-Bu)-Ph	434,6
145	Me		422,5
146	Me	3,4-(Me) ₂ -Ph	406,5
147	Me	4-Me-Ph	392,5
148	Me	3-F-Ph	396,5
149	Me	2-бензотиенил	434,5
150	Me	4-i-Pr-Ph	420,6
151	Me	циклопентил	370,5
152	Me	циклогексил	384,5
153	Me	PhCH ₂	392,5
154	Me	4-F-3-Me-Ph	410,5
155	Me	3-F-4-Me-Ph	410,5
156	Me	4-F-Ph	396,5
157	Et	Ph	392,5
158	Me	3,4-(Cl) ₂ -Ph	447,4

Пример №	R ³	R ⁴	ЖХ/МС [M+H]
159	n-Pr	Ph	406,5
160	Me	4-Ph-Ph	454,5
161	Me	3-Cl-Ph	412,4
162	Me	3-Me-Ph	392,5
163	Me	4-CN-Ph	403,4
164	Me	3-CN-Ph	403,4
165	Me	4-Cl-Ph	412,4
166	Me	3-CF ₃ -Ph	446,4

167	Et	4-Et-Ph	420,5
168	Et	4-Me-Ph	406,5
169	Et	4-MeO-Ph	422,4

Пример 170

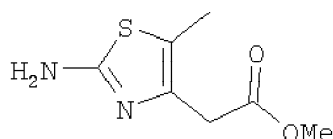
Получение метил-4-бром-3-оксопентаноата



В сухую трехгорлую колбу в атмосфере Ar помещают раствор метилпропионилацетата (20 г, 154 ммоль) в CHCl_3 (100 мл). С помощью капельной воронки в течение 2 ч при 0°C по каплям прибавляют бром (7,9 мл, 24,6 г, 154 ммоль). Затем реакционной смеси дают медленно нагреться до комнатной температуры и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Медленно прибавляют насыщенный раствор Na_2CO_3 (40 мл) и после перемешивания реакционной смеси в течение еще 15 мин слои растворителей разделяют и водный слой экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 (50 мл). Объединенные органические слои сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Затем остаток очищают с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (10:1 гексаны/ EtOAc) и получают искомый бромид в виде светло-желтого масла (25 г, 78%). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,80 (d, 3H), 3,64-3,92 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,61 (q, 1H).

Пример 171

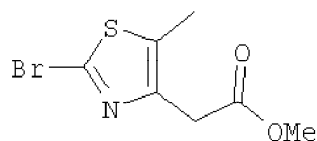
Получение метил-(2-амино-5-метил-1,3-тиазол-4-ил)-ацетата



К раствору бромида, полученного в Примере 170 (18 г, 86 ммоль), в толуоле (100 мл) прибавляют тиомочевину (10,5 г, 138 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 100°C в течение 1 ч, охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в CH_2Cl_2 (100 мл), прибавляют насыщенный раствор NaHCO_3 (75 мл) и смесь энергично перемешивают в течение 10 мин. Органический слой отделяют, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Затем остаток перекристаллизовывают из CH_2Cl_2 /гексаны и получают продукт (10 г, 63%) в виде белого твердого вещества. ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$): ЖХ-МС, ВУ 0,76 мин, $\text{M}+\text{H}$ 187,0; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 2,23 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,83-4,95 (широкий s, 2H).

Пример 172

Получение метил-(2-бром-5-метил-1,3-тиазол-4-ил)-ацетата

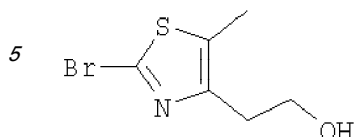


К раствору CuBr_2 (4,03 г, 18,1 ммоль) и трет-бутилнитрита (2,82 мл, 23,8 ммоль) в MeCN (210 мл) при -20°C прибавляют соединение, полученное в Примере 170 (2,95 г, 15,9 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревают до 15°C и при этой температуре наблюдается выделение N_2 . После перемешивания в течение еще 2 ч при 15°C реакционную смесь разбавляют с помощью Et_2O (400 мл) и промывают с помощью 10% раствора HCl (200 мл). Слои растворителей разделяют, водный слой повторно экстрагируют с помощью Et_2O (2×300 мл) и объединенные органические слои сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Затем остаток очищают с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (98:2, гексаны/ EtOAc) и получают бромид, полученный в Примере 172 (1,6 г, 40%), в виде бесцветного масла, которое при выдерживании затвердевает. ($\text{C}_7\text{H}_8\text{BrNO}_2\text{S}$): ЖХ-МС, ВУ 2,56 мин, $\text{M}+\text{H}$ 250,3; ^1H ЯМР

(CDCl₃): δ 2,26 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,61 (s, 3H).

Пример 173

Получение 2-(2-бром-5-метил-1,3-тиазол-4-ил)-этанола

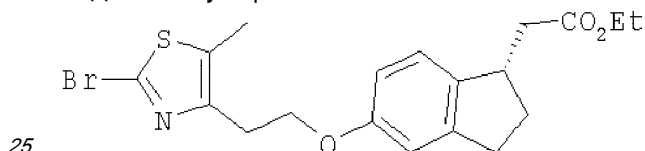


К раствору сложного эфира, полученного в Примере 172 (3,80 г, 15,2 ммоль), в CH₂Cl₂ (100 мл), прибавляют DIBAL-H (33,4 мл, 33,4 ммоль 1,0 М раствора в толуоле) при -78°C. Через 15 мин раствор нагревают до 0°C и перемешивают еще 90 мин. После этого для

удаления избытка DIBAL-H по каплям прибавляют 2 N водный раствор HCl (50 мл). Слои растворителей разделяют и водный слой экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ (2×200 мл). Объединенные органические слои сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (5:2 гексаны/EtOAc) и получают продукт (2,5 г, 74%) в виде желтоватого масла, которое при выдерживании затвердевает. (C₆H₈BrNOS) ЖХ-МС, ВУ 1,38 мин, М+Н 221,0; ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 2,31 (s, 3H), 2,82 (t, 2H), 2,90-3,00 (широкий s, 1H), 3,89 (t, 2H).

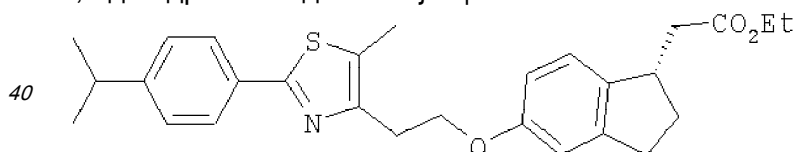
Пример 174

Получение этил-[(1S)-5-[2-(2-бром-5-метил-1,3-тиазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-ацетата



Стадия 1. К раствору соединения, полученного в Примере 173 (975 мг, 4,39 ммоль), и этил-[(1S)-5-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-ацетата (1,06 г, 4,83 ммоль) в THF (20 мл), прибавляют Ph₃P (1,88 г, 7,46 ммоль) и ADDP (1,96 г, 7,46 ммоль). Смесь энергично перемешивают при комнатной температуре в течение 72 ч, растворитель удаляют при пониженном давлении, и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (6:1 гексаны/EtOAc), получая продукт (1,4 г, 76%) в виде бесцветного масла, которое при выдерживании затвердевает. (C₁₉H₂₂BrNO₃S) ЖХ-МС, ВУ 3,92 мин, М+Н 424,5; ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 1,26 (t, 3H), 1,65-1,81 (m, 1H), 2,28-2,45 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,69 (dd, 1H), 2,75-2,93 (m, 2H), 3,07 (t, 2H), 3,44-3,56 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,18 (q, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,03 (d, 1H).

Получение этил-[(1S)-5-[2-[2-(4-изопропил-фенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил-1-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-ацетата

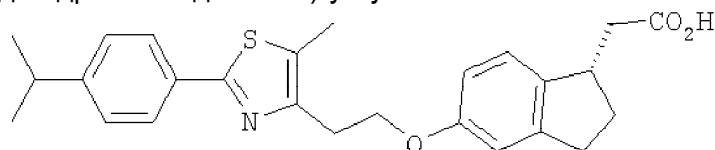


Стадия 2. К смеси толуола (15 мл) и 1,4-диоксана (3 мл) прибавляют соединение, полученное на стадии 1 (300 мг, 0,708 ммоль), 4-изопропилбензолбороновую кислоту (464 мг, 2,83 ммоль) и PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (52 мг, 0,071 ммоль). Через смесь в течение 30 мин пропускают поток Ar, затем прибавляют 2 N раствор Na₂CO₃ (3,7 мл, 7,08 ммоль) и реакционную смесь нагревают при 75°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют с помощью EtOAc (200 мл) и промывают насыщенным раствором NaHCO₄ (50 мл). Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (8:1 гексаны/EtOAc), и получают продукт (305 мг, 93%) в виде бесцветного масла. (C₂₈H₃₃NO₃S): ЖХ-МС, ВУ 5,17 мин, М+Н 464,5; ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 1,17-1,31 (m, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,65-1,82 (m, 1H), 2,30-2,43

(m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,72 (dd, 1H), 2,78-3,00 (m, 3H), 3,17 (t, 2H), 3,46-3,57 (m, 1H), 4,17 (q, 2H), 4,27 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,55 (квартет АВ, 4H).

Пример 175

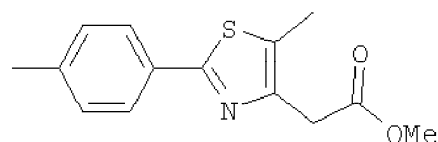
Получение((1S)-5-{2-[2-(4-изопропил-фенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-уксусной кислоты



К раствору соединения, полученного в Примере 174 (305 мг, 0,657 ммоль), в смеси THF (8 мл), воды (8 мл) и EtOH (4 мл), прибавляют LiOH (63 мг, 2,63 ммоль). Реакционную смесь энергично перемешивают в течение 24 ч, разбавляют водой (20 мл), и промывают с помощью Et₂O (10 мл). Затем водную фазу подкисляют до pH ~ 1 с помощью 1 N HCl и после этого экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ (4×50 мл). Объединенные органические слои сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Затем остаток очищают с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (95:5 CH₂Cl₂/MeOH) и получают продукт (189 мг, 66%) в виде белого твердого вещества. (C₂₆H₂₉NO₃S): ЖХ-МС, ВУ 3,95 мин, М+Н 436,4; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,25 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,70-1,82 (m, 1H), 2,32-2,43 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,74-2,98 (m, 4H), 3,18 (t, 2H), 3,47-3,54 (m, 1H), 4,28 (t, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,51 (квартет АВ, 4H).

Пример 176

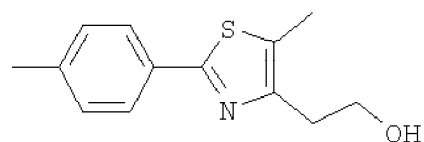
Получениеметил-[5-метил-2-(4-метил-фенил)-1,3-тиазол-4-ил]ацетата



К раствору бромида, полученного в Примере 170 (1,15 г, 5,52 ммоль), в толуоле (20 мл), прибавляют 4-метилтиобензамид (1,0 г, 6,6 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 15 ч, охлаждают до комнатной температуры, разбавляют с помощью EtOAc (150 мл) и промывают насыщенным раствором NaHCO₃ (50 мл), а затем насыщенным раствором NH₄Cl (50 мл). Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Затем остаток очищают с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (9:1 гексаны/EtOAc) и получают продукт в виде розоватого масла, которое при выдерживании затвердевает (1,14 г, 62%). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 2,38 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 7,49 (квартет АВ, 4H); Rf (0,4, элюент 9:1 гексаны/EtOAc).

Пример 177

Получение2-[5-метил-2-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-4-ил]-этанола



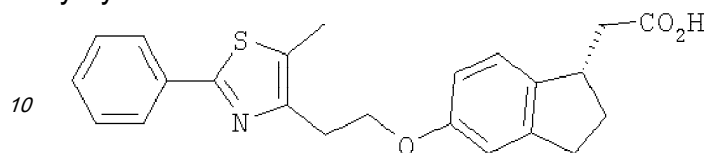
К раствору тиазола, полученного в Примере 176 (1,14 г, 4,37 ммоль), в THF (60 мл) при 0°C порциями прибавляют LiAlH₄ (663 мг, 17,5 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение еще 60 мин. Затем реакционную смесь охлаждают до 0°C и избыток LiAlH₄ удаляют, по каплям последовательно прибавляя воду (5 мл), 1 N NaOH (10 мл) и воду (5 мл). Затем смесь разбавляют с помощью насыщенного раствора соли Рошелле и экстрагируют с помощью EtOAc (4×75 мл). Объединенные органические фазы сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (3:2 гексаны/EtOAc) и получают продукт в виде белого твердого вещества (830 мг, 82%). (C₁₃H₁₅NOS): ЖХ-МС, ВУ 2,50 мин, М+Н 234,2; ¹H ЯМР

(CDCl₃): S 2,34 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,83 (t, 2H), 3,92-4,01 (широкий t, 2H), 4,04-4,15 (широкий s, 1H), 7,45 (квартет АВ, 4H).

Приведенные ниже соединения синтезируют с помощью одной из двух методик, описанных в представленных выше Примерах 170-177.

5 Пример 178

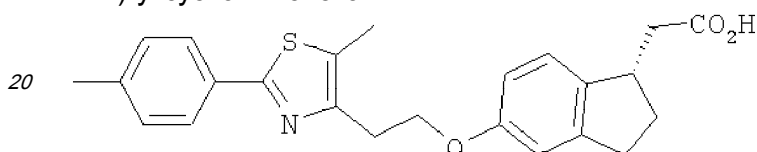
{(1S)-5-[2-(5-Метил-2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил} уксусная кислота



(C₂₃H₂₃NO₃S): ЖХ-МС ВУ 3,56 мин, М+Н 394,2; ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 1,61-1,78 (m, 1H), 2,19-2,50 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,62-2,91 (m, 3H), 3,12 (t, 2H), 3,17-3,26 (m, 1H), 4,12 (t, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,21-7,40 (m, 3H), 7,74-7,83 (m, 2H).

15 Пример 179

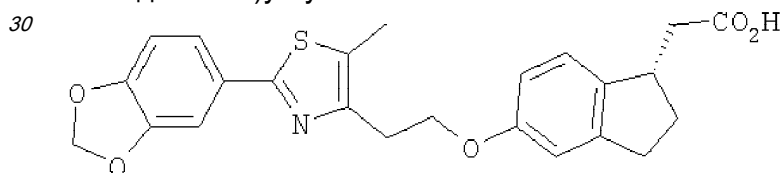
((1S)-5-{2-[5-Метил-2-(4-метил-фенил)-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-уксусная кислота



(C₂₄H₂₅NO₃S): ЖХ-МС, ВУ 3,57 мин, М+Н 408,5; ¹Н ЯМР (CDCl₃): S 1,61-1,68 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,25-2,37 [скрытый] (m, 2H), 2,63-2,79 (m, 3H), 3,09 (t, 2H), 3,35-3,47 (m, 1H), 4,18 (t, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,42 (квартет АВ, 4H), 7,81-8,30 (br, 1H).

25 Пример 180

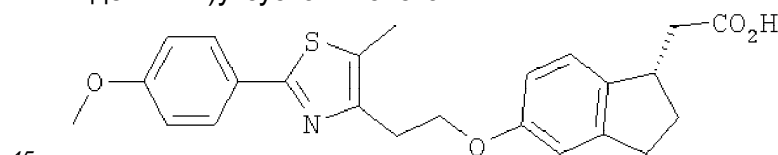
((1S)-5-{2-[2-(1,3-Бензодиоксол-5-ил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)уксусная кислота



35 (C₂₄H₂₃NO₅S): ЖХ-МС, ВУ 4,04 мин, М+Н 438,5; ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 1,71-1,83 (m, 1H), 2,36-2,51 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,76-2,96 (m, 3H), 3,15 (t, 2H), 3,48-3,58 (m, 1H), 4,29 (t, 2H), 6,00 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H).

40 Пример 181

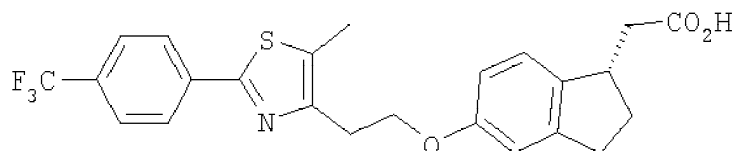
((1S)-5-[2-[2-(4-Метокси-фенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)уксусная кислота



(C₂₄H₂₅NO₄S): ЖХ-МС, ВУ 4,01 мин, М+Н 424,5; ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 1,67-1,82 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,34-2,47 (m, 2H), 2,72-2,95 (m, 3H), 3,09 (t, 2H), 3,42-3,57 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,13 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,37 (квартет АВ, 4H).

50 Пример 182

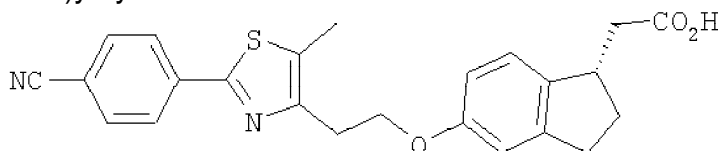
[(1S)-5-(2-{5-Метил-2-[4-(трифторметил)-фенил]-1,3-тиазол-4-ил}-этокси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-уксусная кислота



(C₂₄H₂₂F₃NO₃S): ЖХ-МС, ВУ 4,47 мин, М+Н 462,4; ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,63-1,81 (m, 1H), 2,28-2,43 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,69 (dd, 1H), 2,74-2,95 (m, 2H), 3,19 (t, 2H), 3,31-3,36 (m, 1H), 4,31 (t, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,87 (квартет АВ, 4H).

Пример 183

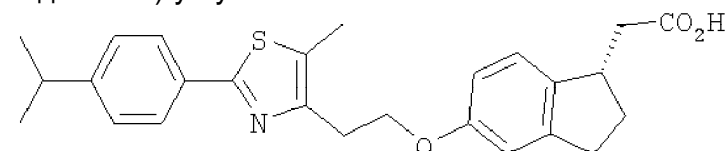
((1S)-5-{2-[2-(4-Цианофенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)уксусная кислота



(C₂₄H₂₂F₃NO₃S): ЖХ-МС, ВУ 3,43 мин, М+Н 419,6; ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 1,68-1,85 (m, 1H), 2,31-2,49 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,77 (dd, 1H), 2,83-2,94 (m, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,43-3,56 (m, 1H), 4,31 (t, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,86 (квартет АВ, 4H).

Пример 184

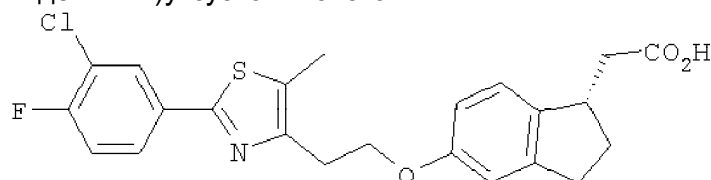
((1S)-5-[2-[2-(4-Изопропилфенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси]-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)-уксусная кислота



(C₂₆H₂₉NO₃S): ЖХ-МС, ВУ 3,95 мин, М+Н 436,4; ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 1,25 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,70-1,82 (m, 1H), 2,32-2,43 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,74-2,98 (m, 4H), 3,18 (t, 2H), 3,47-3,54 (m, 1H), 4,28 (t, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,51 (квартет АВ, 4H).

Пример 185

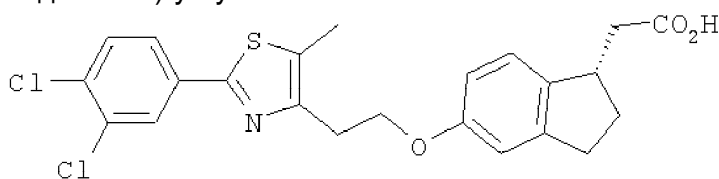
((1S)-5-{2-[2-(3-Хлор-4-фторфенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)уксусная кислота



(C₂₃H₂₁ClFNO₃S): ЖХ-МС, ВУ 3,89 мин, М+Н 446,4; ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 1,68-1,86 (m, 1H), 2,32-2,46 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,80 (dd, 1H), 2,84-2,96 (m, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,47-3,59 (m, 1H), 4,32 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,72-7,82 (m, 1H), 7,97-8,04 (m, 1H).

Пример 186

((1S)-5-[2-[2-(3,4-Дихлорфенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси]-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)-уксусная кислота

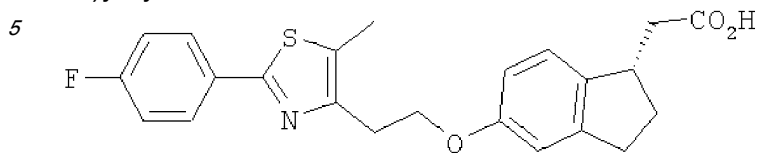


(C₂₃H₂₁Cl₂NO₃S): ЖХ-МС, ВУ 4,12 мин, М+Н 462,0; ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 1,74-1,88 (m, 1H), 2,36-2,48 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,73-2,93 (m, 3H), 3,19 (t, 2H), 3,48-3,55 (m,

1H), 4,30 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H).

Пример 187

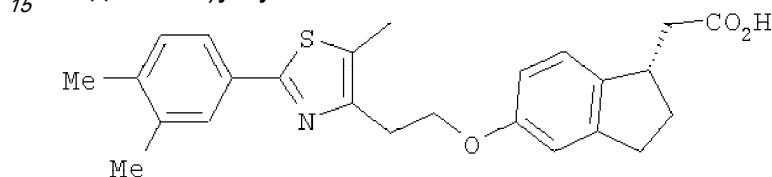
((1S)-5-{2-[2-(4-Фторфенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)уксусная кислота



10 (C₂₃H₂₂FNO₃S): ЖХ-МС, ВУ 3,58 мин, М+Н 412,4; ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 1,70-1,77 (m, 1H), 2,37-2,45 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,70-2,90 (m, 4H), 3,16 (t, 2H), 3,47-3,52 (m, 1H), 4,27 (t, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,00-7,10 (m, 3H), 7,82-7,87 (m, 2H).

Пример 188

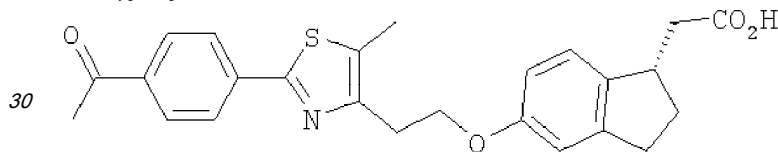
((1S)-5-(2-[2-(3,4-Диметилфенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)уксусная кислота



20 (C₂₅H₂₇NO₃S): ЖХ-МС, ВУ 4,39 мин, М+Н 422,3; ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 1,70-1,83 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,37-2,50 [скрытый] (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,70-2,90 (m, 3H), 3,32 (t, 2H), 3,45-3,60 (m, 1H), 4,30 (t, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,68 (s, 1H).

Пример 189

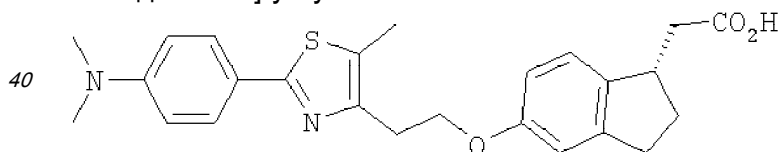
((1S)-5-{2-[2-(4-Ацетилфенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)уксусная кислота



30 (C₂₅H₂₅NO₄S): ЖХ-МС, ВУ 4,01 мин, М+Н 436,3; ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 1,70-1,82 (m, 1H), 2,37-2,49 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,70-2,90 (m, 3H), 3,20 (t, 2H), 3,45-3,60 (m, 1H), 4,30 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,95-8,03 (m, 4H).

Пример 190

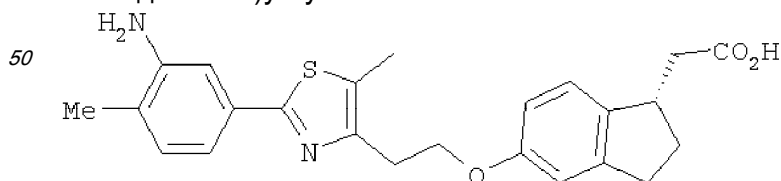
35 [(1S)-5-(2-[2-[4-Диметиламино]-фенил]-5-метил-1,3-тиазол-4-ил)-этокси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-уксусная кислота



45 (C₂₅H₂₈N₂O₃S): ЖХ-МС, ВУ 2,95 мин, М+Н 437,2; ¹Н ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,53-1,65 (m, 1H), 2,12-2,24 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,63-2,84 (m, 3H), 2,94 (s, 6H), 3,03 (t, 2H), 3,27-3,38 (m, 1H), 4,18 (t, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,17 (квартет АВ, 4H).

Пример 191

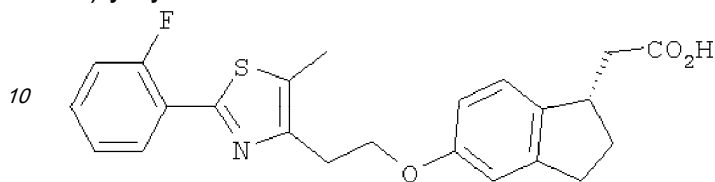
((1S)-5-{2-[2-(3-Амино-4-метилфенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)уксусная кислота



$C_{24}H_{26}N_2O_3S \cdot C_2F_3O_2$): ЖХ-МС, ВУ 3,5 мин, М+Н 423,3; 1H ЯМР (CD_3OD): δ 1,67-1,82 (m, 1H), 2,25-2,37 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,67-2,90 (m, 3H), 3,20 (t, 2H), 3,41-3,56 (m, 1H), 4,32 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H).

5 Пример 192

((1S)-5-{2-[2-(2-Фторфенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-уксусная кислота

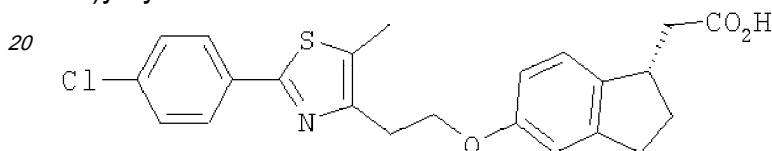


$(C_{23}H_{22}FNO_3S)$: ЖХ-МС, ВУ 4,25 мин, М+Н 412,2; 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,70-1,82 (m, 1H), 2,37-2,48 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,74-2,94 (m, 3H), 3,21 (t, 2H), 3,42-3,60 (m, 1H), 4,31 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,06-7,35 (m, 4H), 8,21 (t, 1H).

15

Пример 193

((1S)-5-(2-[2-(4-Хлорфенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)уксусная кислота

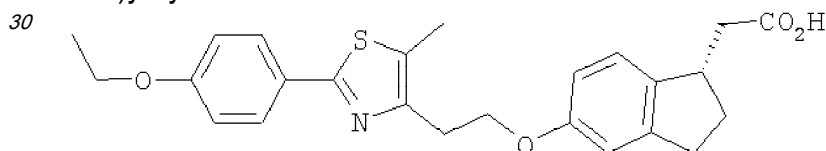


$(C_{23}H_{22}ClNO_3S)$: ЖХ-МС, ВУ 4,44 мин, М+Н 428,2; 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,70-1,81 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,74-2,89 (m, 3H), 3,17 (t, 2H), 3,42-3,60 (m, 1H), 4,28 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,79 (d, 2H).

25

Пример 194

((1S)-5-{2-[2-(4-Этоксифенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)уксусная кислота



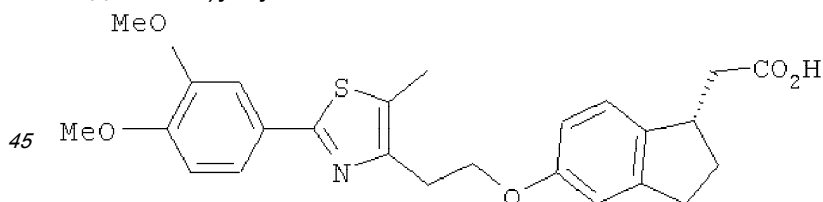
$(C_{25}H_{27}NO_4S)$: ЖХ-МС, ВУ 3,55 мин, М+Н 438,5; 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,40 (t, 3H), 1,70-1,82 (m, 1H), 2,35-2,47 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,74-2,89 (m, 3H), 3,20 (t, 2H), 3,42-3,59 (m, 1H), 4,07 (q, 2H), 4,29 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,82 (d, 2H).

35

Пример 195

((1S)-5-{2-[2-(3,4-диметоксифенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)уксусная кислота

40



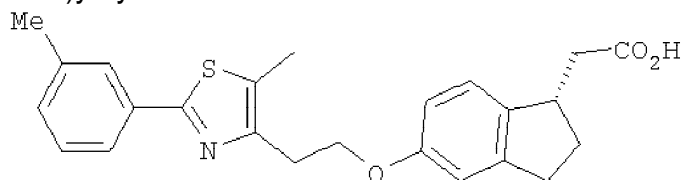
$(C_{25}H_{27}NO_5S)$: ЖХ-МС, ВУ 3,86 мин, М+Н 454,2; 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,67-1,82 (m, 1H), 2,37-2,48 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,71-2,87 (m, 3H), 3,27 (t, 2H), 3,42-3,57 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,29 (t, 2H), 6,35-6,64 (широкий s, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,56 (s, 1H).

50

Пример 196

((1S)-5-{2-[5-Метил-2-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-

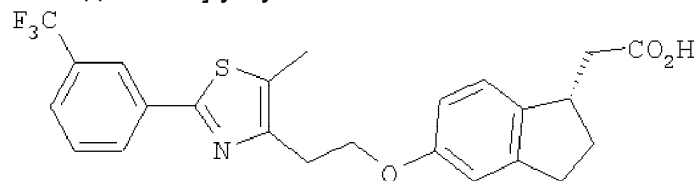
1-ил)уксусная кислота



10 (C₂₄H₂₅N₃S): ЖХ-МС, ВУ 3,71 мин, М+Н 408,2; ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 1,70-1,82 (m, 1H), 2,38-2,52 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,75-2,87 (m, 3H), 3,19 (t, 2H), 3,45-3,60 (m, 1H), 4,29 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,75 (s, 1H).

Пример 197

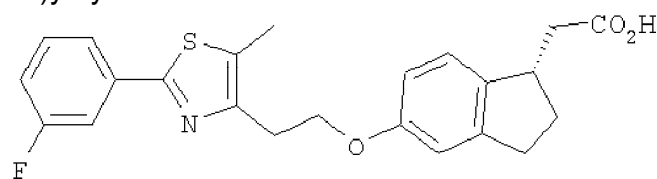
15 [(1S)-5-(2-{5-Метил-2-[3-(трифторметил)-фенил]-1,3-тиазол-4-ил}-этокси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-уксусная кислота



20 (C₂₄H₂₂F₃NO₃S): ЖХ-МС, ВУ 3,90 мин, М+Н 462,1; ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 1,70-1,82 (m, 1H), 2,38-2,48 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,75-2,87 (m, 3H), 3,19 (t, 2H), 3,44-3,59 (m, 1H), 4,30 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,13 (s, 1H).

Пример 198

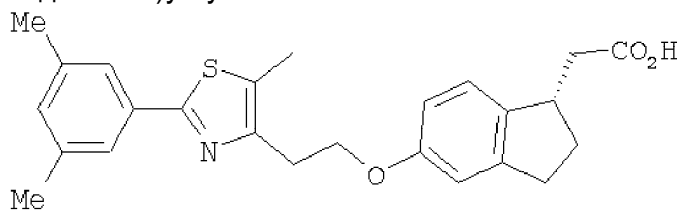
25 ((1S)-5-{2-[2-(3-Фторфенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)уксусная кислота



35 (C₂₃H₂₂FNO₃S): ЖХ-МС, ВУ 3,66 мин, М+Н 412,1; ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 1,70-1,82 (m, 1H), 2,39-2,47 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,76-2,87 (m, 3H), 3,18 (t, 2H), 3,45-3,60 (m, 1H), 4,30 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H).

Пример 199

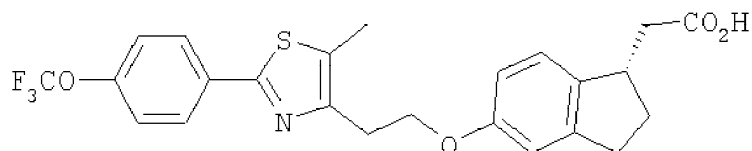
40 ((1S)-5-(2-[2-(3,5-Диметилфенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)уксусная кислота



45 (C₂₅H₂₇NO₃S): ЖХ-МС, ВУ 3,88 мин, М+Н 422,2; ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 1,72-1,84 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,37-2,45 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,75-2,87 (m, 3H), 3,19 (t, 2H), 3,45-3,60 (m, 1H), 4,28 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,48 (s, 2H).

Пример 200

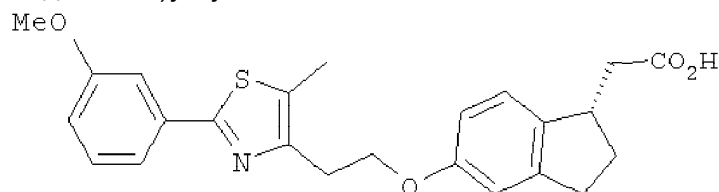
50 [(1S)-5-(2-{5-Метил-2-[4-(трифторметокси)-фенил]-1,3-тиазол-4-ил}-этокси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-уксусная кислота



(C₂₄H₂₂F₃NO₄S): ЖХ-МС, ВУ 3,95 мин, М+Н 478,1; ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 1,72-1,84 (m, 1H), 2,38-2,46 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,75-2,87 (m, 3H), 3,18 (t, 2H), 3,45-3,60 (m, 1H), 4,29 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,88 (d, 2H).

Пример 201

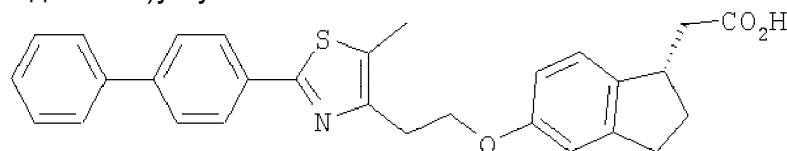
((1S)-5-(2-[2-(3-Метоксифенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)уксусная кислота



(C₂₄H₂₅NO₄S): ЖХ-МС, ВУ 3,56 мин, М+Н 424,2; ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 1,70-1,82 (m, 1H), 2,37-2,52 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,75-2,87 (m, 3H), 3,19 (t, 2H), 3,45-3,57 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,30 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H).

Пример 202

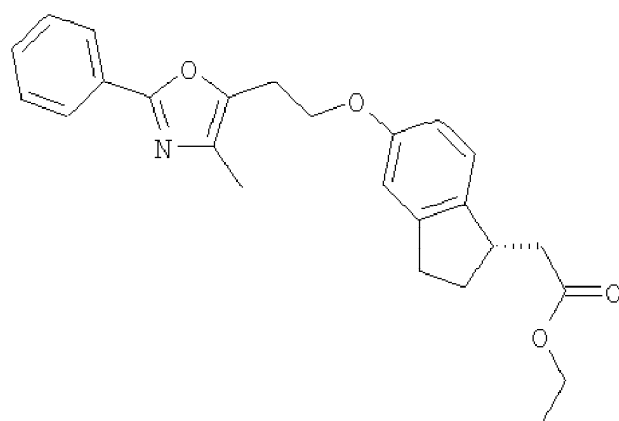
((1S)-5-{2-[2-(1,1'-Бифенил-4-ил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)уксусная кислота



(C₂₉H₂₇NO₃S): ЖХ-МС, ВУ 3,96 мин, М+Н 470,3; ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 1,70-1,81 (m, 1H), 2,38-2,48 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,75-2,87 (m, 3H), 3,20 (t, 2H), 3,43-3,59 (m, 1H), 4,31 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,61-7,65 (m, 4H), 7,93 (d, 2H).

Пример 203

Получение этил-((1S)-5-[2-(4-метил-2-Фенил-1,3-оксазол-5-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-ацетата

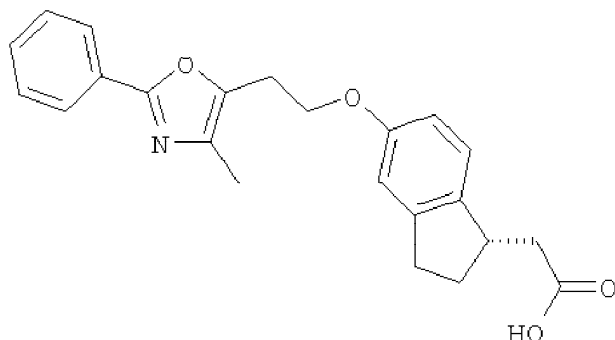


ADDP (0,205 г, 0,81 ммоль) прибавляют к смеси PPh₃ (0,212 г, 0,81 ммоль), этил-[(1S)-5-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-ацетата (0,107 г, 0,49 ммоль) и 2-(4-метил-2-фенил-1,3-оксазол-5-ил)-этанола (стадия 4, Пример 51, 0,110 г, 0,54 ммоль) в THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и дополнительно прибавляют ADDP (0,136 г, 0,54 ммоль) и PPh₃ (0,141 г, 0,54 ммоль) с CH₂Cl₂ (5 мл). Раствор перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре и

фильтруют. Фильтрат выпаривают и полученную смесь очищают на колонке Biotage с использованием градиента растворителя EtOAc/гексан от 0 до 50%. Получают этил-((1S)-5-[2-(4-метил-2-фенил-1,3-оксазол-5-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-ацетат (0,145 г, выход 66%) в виде желтоватого масла. ЭР-МС m/z 406,2 ((МН)⁺; ВЭЖХ ВУ (мин) 3,89; ¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ 7,85-7,82 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,60-6,55 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,98 (q, 2H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,03 (t, 2H), 3,27-2,51 (m, 3H), 2,24-2,14 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,58-1,53 (m, 1H), 1,08 (t, 3H).

Пример 204

Получение((1S)-5-[2-(4-метил-2-фенил-1,3-оксазол-5-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-уксусной кислоты

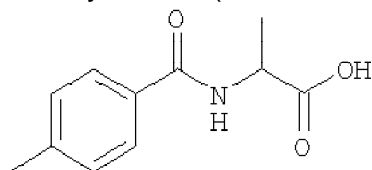


Этил-((1S)-5-[2-(4-метил-2-фенил-1,3-оксазол-5-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-ацетат (0,135 г, 0,33 ммоль) растворяют в EtOH (6 мл) и прибавляют LiOH (0,024 г, 1,0 ммоль). Прибавляют воду (3 мл) и THF, пока мутный раствор не станет прозрачным. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Прибавляют HCl (2 н.), пока значение pH не станет равным 2, затем трижды экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют, сушат и концентрируют и получают ((1S)-5-[2-(4-метил-2-фенил-1,3-оксазол-5-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)уксусную кислоту (0,039 г, выход 30,6%) в виде бесцветного масла. ЭР-МС m/z 378,2 (МН)⁺; ВЭЖХ ВУ (мин) 3,22; ¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ 8,1 (s br 1H) 8,0-7,95 (m, 2H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,27 (t, 2H) 3,47-3,40 (m, 1H), 3,18 (t, 2H), 2,90-2,68 (m, 3H), 2,41-2,29 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,77-1,68 (m, 1H).

Путем использования методик, описанных выше в Примерах 51, 203 и 204, с применением других подходящих исходных веществ получают и характеризуют следующие соединения:

Пример 205

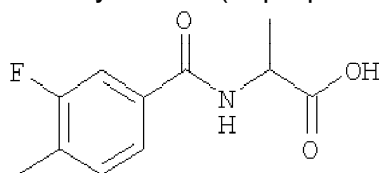
Получение N-(4-метилбензоил)-аланина



¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,60 (s br, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 4,38 (q, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,38 (d, 3H).

Пример 206

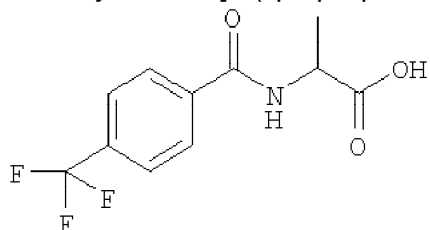
Получение N-(3-фтор-4-метилбензоил)-аланина



¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,54 (s br, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,39 (t, 1H), 4,38 (q, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,38 (d, 3H).

Пример 207

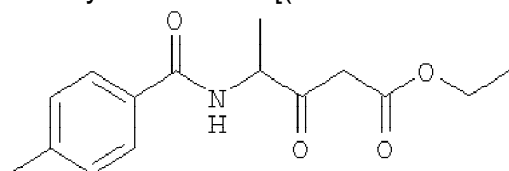
Получение N-[4-(трифторметил)-бензоил]-аланина



^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,64 (s br, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 4,42 (q, 1H), 1,40 (d, 3H).

Пример 208

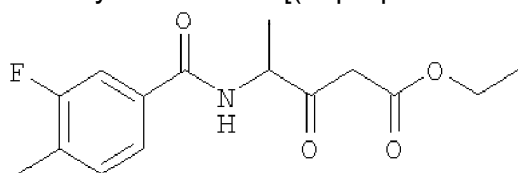
Получение этил-4-[(4-метилбензоил)-амино]-3-оксопентаноата



ЭР-МС m/z 278,38 ($(\text{MH})^+$); ВЭЖХ ВУ (мин) 2,04. ^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ 8,08 (s br, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 4,72-4,67 (m, 1H), 4,13 (q, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,41 (d, 3H), 1,12 (t, 3H).

Пример 209

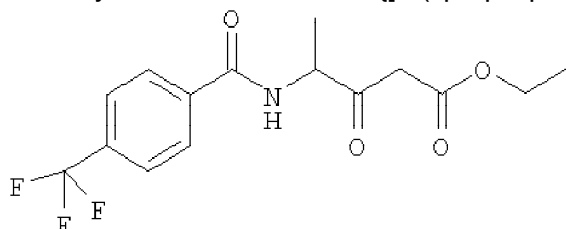
Получение этил-4-[(3-фтор-4-метилбензоил)-амино]-3-оксопентаноата



ЭР-МС m/z 296,4 ($(\text{MH})^+$); ВЭЖХ ВУ (мин) 2,26. ^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ 7,75-7,60 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 4,20 (q, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,20 (t, 3H).

Пример 210

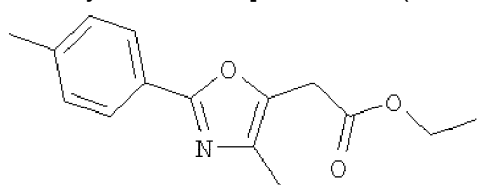
Получение этил-3-оксо-4-[[4-(трифторметил)-бензоил]-амино]-пентаноата



ЭР-МС m/z 332,4 ($(\text{MH})^+$); ВЭЖХ ВУ (мин) 2,45. ^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ 8,14 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 4,80-4,74 (m, 2H), 4,20 (q, 2H), 3,70 (s, 2H), 1,48 (d, 3H), 1,21 (t, 3H).

Пример 211

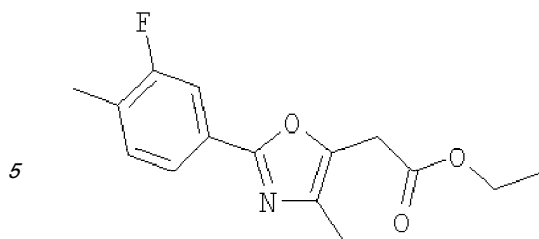
Получение этил-[4-метил-2-(4-метилфенил)-1,3-оксазол-5-ил]-ацетата



ЭР-МС m/z 260,2 ($(\text{MH})^+$); ВЭЖХ ВУ (мин) 2,96. ^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ 7,86 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 4,15 (q, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,24 (t, 3H).

Пример 212

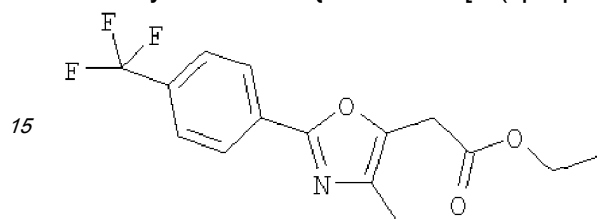
Получение этил-[2-(3-фтор-4-метилфенил)-4-метил-1,3-оксазол-5-ил]-ацетата



ЭР-МС m/z 278,3 ((МН)⁺); ВЭЖХ ВУ (мин) 2,89. ¹Н ЯМР (ацетон- d_6) δ 7,69 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 4,15 (q, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,23 (t, 3H).

10 Пример 213

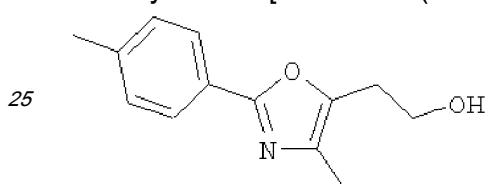
Получение этил-2-[4-метил-2-[4-(трифторметил)-фенил]-1,3-оксазол-5-ил]-ацетата



ЭР-МС m/z 314,3 ((МН)⁺); ВЭЖХ ВУ (мин) 3,27. ¹Н ЯМР (ацетон- d_6) δ 8,18 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,23 (t, 3H).

20 Пример 214

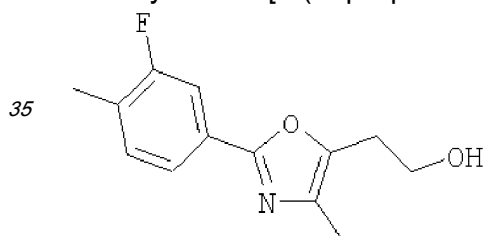
Получение 2-[4-метил-2-(4-метилфенил)-1,3-оксазол-5-ил]-этанола



ЭР-МС m/z 218,2 ((МН)⁺); ВЭЖХ ВУ (мин) 2,35. ¹Н ЯМР (ацетон- d_6) δ 7,85 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 3,99 (s br, 1H), 3,83 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

30 Пример 215

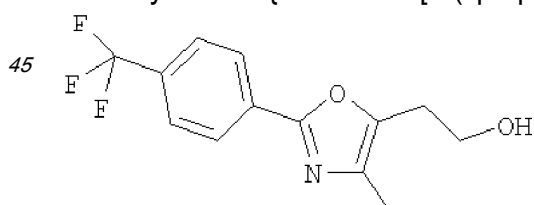
Получение 2-[2-(3-фтор-4-метилфенил)-4-метил-1,3-оксазол-5-ил]-этанола



ЭР-МС m/z 236,2 ((МН)⁺); ВЭЖХ ВУ (мин) 2,46. ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,54 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 3,91 (d, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,88 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

40 Пример 216

Получение 2-[4-метил-2-[4-(трифторметил)-фенил]-1,3-оксазол-5-ил]-этанола

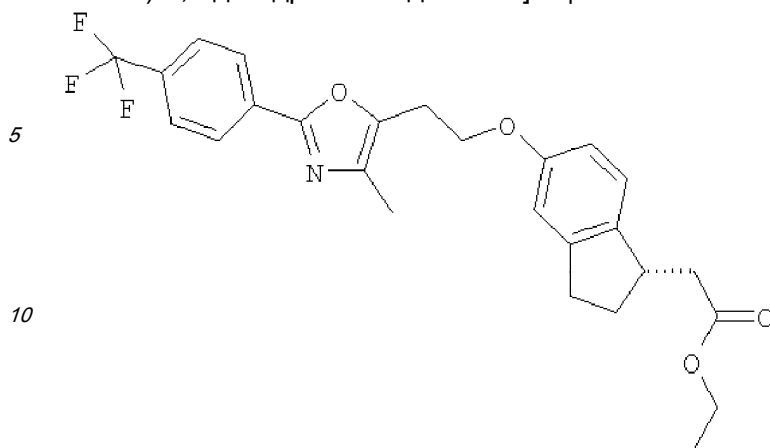


ЭР-МС m/z 272,2 ((МН)⁺); ВЭЖХ ВУ (мин) 2,71. ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 8,03 (2, 2H), 7,66 (d, 2H), 3,95 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,97 (s br, 1H).

50 Пример 217

Получение этил-[(1S)-5-(2-[4-метил-2-[4-(трифторметил)-фенил]-1,3-оксазол-5-ил]-

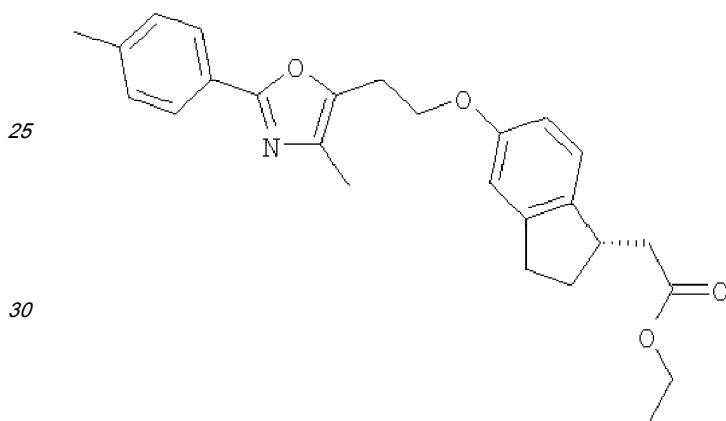
этокси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-ацетата



15 ЭР-МС m/z 474,5 ((МН)⁺); ВЭЖХ ВУ (мин) 4,10. ¹Н ЯМР (ацетон- d_6) δ 8,16 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H), 4,28 (t, 2H), 4,12 (q, 2H), 3,46-3,41 (m, 1H), 3,21 (t, 2H), 2,86-2,65 (m, 3H), 2,39-2,26 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,22 (t, 3H).

Пример 218

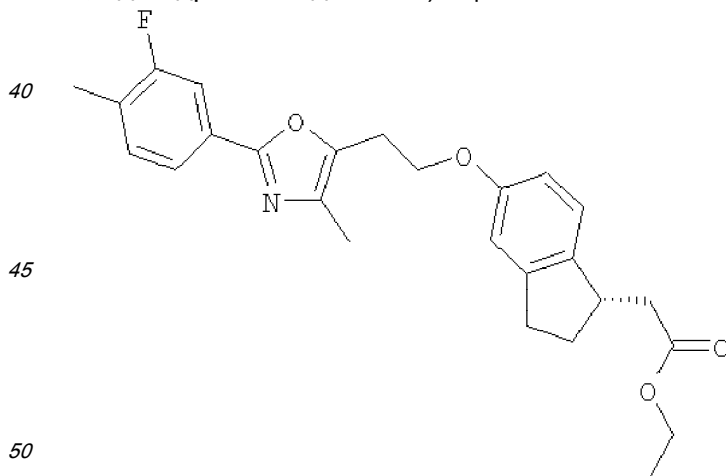
20 Получение этил-((1S)-5-{2-[4-метил-2-(4-метилфенил)-1,3-оксазол-5-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-ацетата



ТСХ R_f =0,22 гексан/ЕtОAc 4:1.

35 Пример 219

Получение этил-((1S)-5-{2-[2-(3-фтор-4-метилфенил)-4-метил-1,3-оксазол-5-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-ацетата

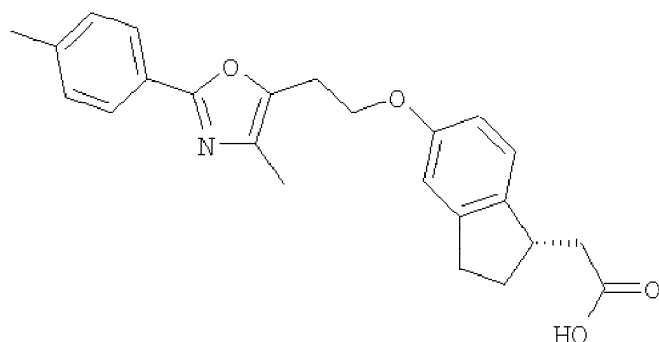


ЭР-МС m/z 438,2 ((МН)⁺); ВЭЖХ ВУ (мин) 4,18. ¹Н ЯМР (ацетон- d_6) δ 6,67 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H), 4,26 (t, 2H),

4,12 (q, 2H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,17 (t, 2H), 2,89-2,65 (m, 3H), 2,39-2,23 (m, 5H), 2,17 (s, 3H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,23 (t, 3H).

Пример 220

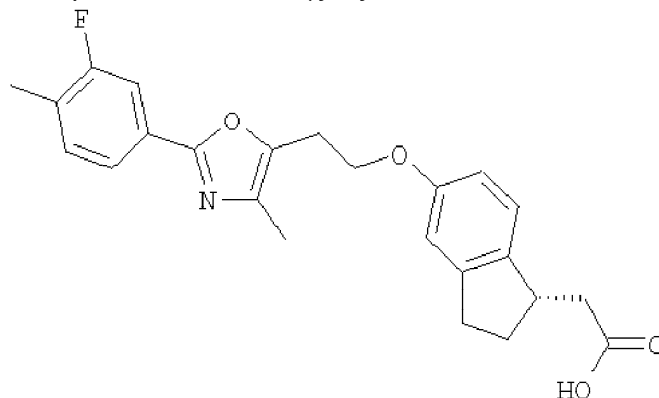
Получение((1S)-5-{2-[4-метил-2-(4-метилфенил-3-оксазол-5-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}-уксусной кислоты



ЭР-МС m/z 392,2 ((MH)⁺); ВЭЖХ ВУ (мин) 3,36. ¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ 7,72 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (dd, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,33-3,28 (m, 1H), 3,03 (t, 2H), 2,73-2,54 (m, 3H), 2,27-2,21 (m, 5H), 2,02 (s, 3H), 1,64-1,54 (m, 1H).

Пример 221

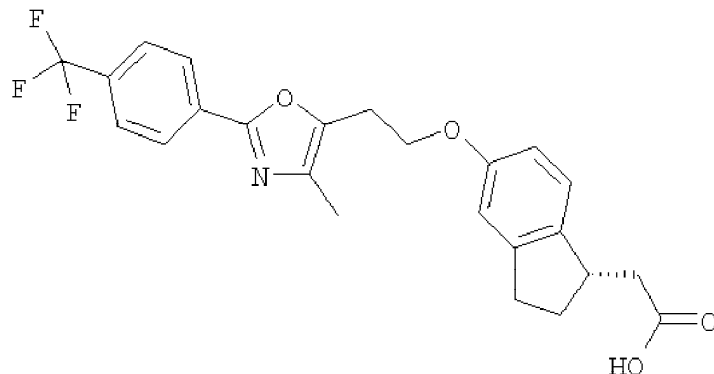
Получение((1S)-5-{2-[2-(3-фтор-4-метилфенил)-метил-1,3-оксазол-5-ил]-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}уксусной кислоты



ЭР-МС m/z 410,2 ((MH)⁺); ВЭЖХ ВУ (мин) 3,49. ¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ 7,68 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,18 (t, 2H), 2,86-2,67 (m, 3H), 2,40-2,28 (m, 5H), 2,17 (s, 3H), 1,18-1,65 (m, 1H).

Пример 222

Получение[(1S)-5-(2-{4-метил-2-[4-(трифторметил)-фенил]-1,3-оксазол-5-ил}-этокси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]уксусной кислоты

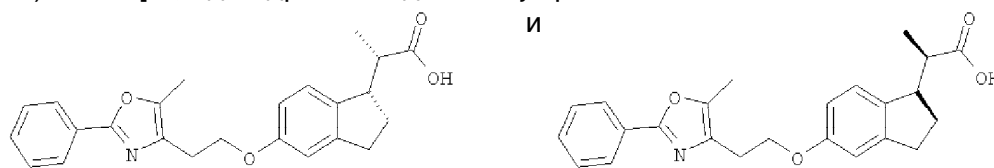


ЭР-МС m/z 446,5 ((MH)⁺); ВЭЖХ ВУ (мин) 3,47. ¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ 8,17 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,46-3,41 (m, 1H), 3,21 (t, 2H), 2,86-2,67 (m, 3H), 2,40-2,28 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,77-1,67 (m, 1H).

Пример 223

Получение (2S)-2-[(1S)-5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-пропановой кислоты и (2R)-2-[(1R)-5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-пропановой кислоты

5

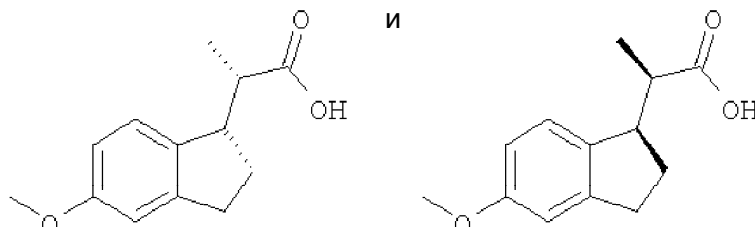


и

10

Стадия 1. Получение (2S)-2-[(1S)-5-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-пропановой кислоты и (2R)-2-[(1R)-5-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-пропановой кислоты

15



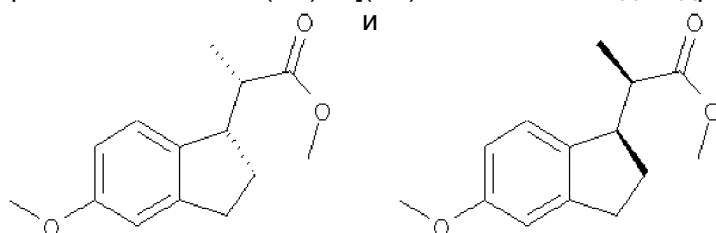
и

Исходную кислоту (Пример 2b) вводят в реакцию по методике, аналогичной описанной в Примере 4, при давлении H_2 , равном 60 фунт-сила/дюйм², и с использованием 4,5 г исходного вещества, 1,04 г катализатора и 4,5 мл триэтиламина в 45 мл этанола и 5 мл THF. Стандартная методика экстракции дает 3,22 г продукта. Время удерживания ЖХ/МС равно 2,41 мин, ЯМР ($DMCO-d_6$): 0,87 (d, 3H, α -метил), 1,75 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 3,66 (s, 3H, метоксил), 6,65 (m, 1H, арил), 6,76 (s, 1H, арил), 7,04 (d, 1H, арил), 12,18 (bs, 1H, кислота.)

25

Стадия 2. Получение метил-(2S)-2-[(1S)-5-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-пропаноата и метил-(2R)-2-[(1R)-5-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-пропаноата

30



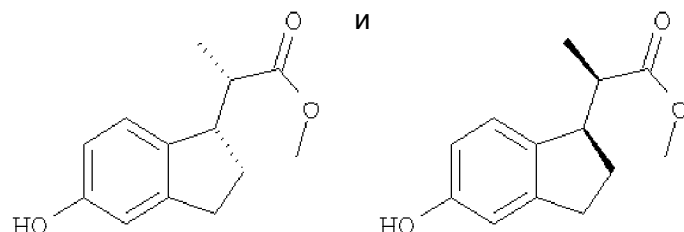
и

Соединение получают по реакции из 1,5 г исходной кислоты, 0,93 мл йодметана и 1,75 г бикарбоната натрия в 10 мл метанола при стандартных условиях эстерификации, описанных в Примере 6. Обработка дает 1,53 г, 96%. (ЯМР (CD_2Cl_2): 1,05 (d, 3H, α -метил), 1,88 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,68 (s, 3H, метоксил), 3,77 (s, 3H, сложный эфир).

35

Стадия 3. Получение: метил-(2S)-2-[(1S)-5-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-пропаноата и метил-(2R)-2-[(1R)-5-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-пропаноата

40



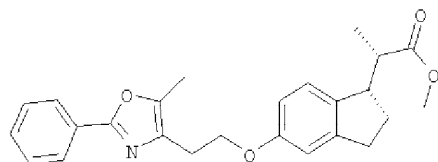
и

45

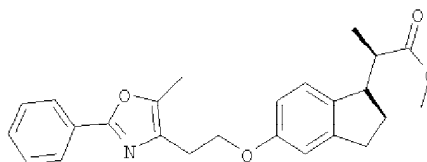
В условиях деметилирования, описанных в Примере 7 (1,53 г исходного вещества, 4,35 г $AlCl_3$ и 2,4 мл этантриола в 20 мл дихлорметана), получают 1,21 г продукта (84%). (ЯМР (CD_2Cl_2): 1,05 (d, 3H, α -метил), 1,88 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,67 (s, 3H, сложный эфир), 6,60 (m, 1H, арил), 6,69 (s, 1H, арил), 6,93 (d, 1H, арил).

50

Стадия 4: Получение метил-(2S)-2-[(1S)-5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-пропаноата и метил-(2R)-2-[(1R)-5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-пропаноата

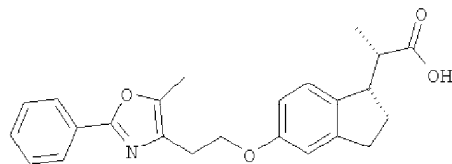


И

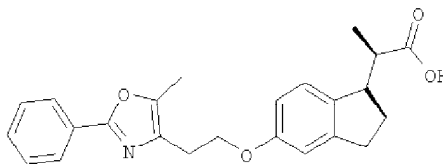


С помощью стандартной методики сочетания Мицунобу, описанной в Примере 11 (0,100 г исходного фенола, 0,110 г оксазолилэтанола, 0,143 г трифенилфосфина и 0,137 г ADDP в 2 мл дихлорметана), после хроматографии в 15% EtOAc/гексан получают 0,107 г (58%) продукта. ЯМР (CD_2Cl_2): 1,62-1,87 (m, 4H), 2,40 (s, 3H, метильная группа оксазола), 2,98 (t, 2H, метилен), 3,23 (m, 1H), 3,63 (s, 3H, сложный эфир), 6,60 (s, 1H, арил), 6,64 (m, 1H, арил), 7,42 (m, 3H, арил), 8,00 (m, 2H, арил).

Стадия 5. (2S)-2-((1S)-5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-пропановая кислота и (2R)-2-((1R)-5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пропановая кислота



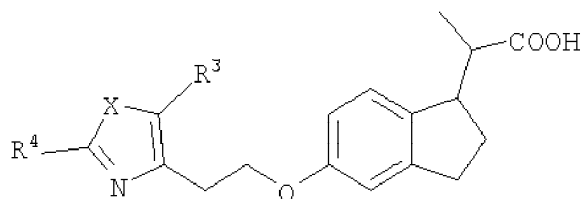
И



Для 0,090 г исходного сложного эфира используют условия гидролиза с помощью LiOH и получают 0,082 г (95%) продукта. ЯМР (CD_3OD): 0,4-0,75 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,75 (t, 2H, метилен), 2,00 (m, 1H), 2,99 (t, 2H, метилен), 5,39 (s, 1H, арил), 5,48 (m, 1H, арил), 5,83 (d, 1H, арил), 6,27 (m, 3H, арил), 6,76 (m, 2H, арил).

С использованием методик, описанных выше, и подходящих исходных веществ дополнительные (2S,1S) и (2R,1R) соединения получают аналогичным образом в виде смесей диастереоизомеров (т.е. син-((2S,1S)/(2R,1R)) и или анти-((2S,1S)/(2S,1R))) смесей или в виде индивидуальных энантиомеров. Эти соединения приведены в таблице 5.

Таблица 5

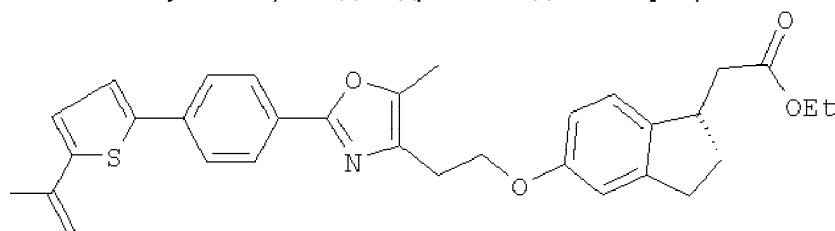


Пример №	R ³	R ⁴	X	Изомер	ВЭЖХ, время удерживания (мин)	ЖХ-МС [M+H] ⁺
224	Me	3,4-(Cl) ₂ -Ph	O	2S,1S	4,10	460,0
225	Me	3,4-(Cl) ₂ -Ph	O	син-рацемат	4,10	460,0
226	Me	3,4-(Me) ₂ -Ph	O	син-рацемат	4,32	420,4
227	Me	3,4-(Me) ₂ -Ph	O	2S,1S	4,32	420,4
228	Me	3-Me-Ph	O	син-рацемат	4,19	406,3
229	Me	4-CF ₃ -Ph	O	син-рацемат	3,73	460,2
230	Me	4-CF ₃ -Ph	O	2S,1S	3,73	460,2
231	Me	4-CF ₃ -Ph	O	2R,1R	3,73	460,2
232	Me	4-Cl-Ph	O	син-рацемат	3,61	426,2
233	Me	4-Et-Ph	O	син-рацемат	3,70	420,3
234	Me	4-Et-Ph	O	2S,1S	3,70	420,3
235	Me	4-Et-Ph	O	2R,1R	3,70	420,3
236	Me	4-Et-Ph	O	смесь син/анти	3,70	420,3
237	Me	4-Et-Ph	O	2R,1S	3,70	420,3
238	Me	4-Et-Ph	O	2S,1R	3,70	420,3
239	Me	4-MeO-Ph	O	син-рацемат	3,37	422,3
240	Me	4-MeO-Ph	O	2R,1R	3,37	422,3
241	Me	4-MeO-Ph	O	2S,1S	3,37	422,3
242	Me	4-n-Bu-Ph	O	син-рацемат	4,08	448,4
243	Me	4-t-Bu-Ph	O	2S,1S	4,59	448,4
244	Et	4-t-Bu-Ph	O	син-рацемат	4,59	448,4

245	Me	4-MeO-Ph	O	2S,1S	3,58	-
246	Me	4-Cl-Ph	S	син-рацемат	3,84	442,2
247	Me	4-Me-Ph	S	син-рацемат	4,34	422,3

Пример 248

Получение этил-[(1S)-5-(2-{2-[4'-(5-ацетил-2-тиенил)-1,1'-бифенил-4-ил]-5-метил-1,3-оксазол-4-ил}-этокси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-ацетата

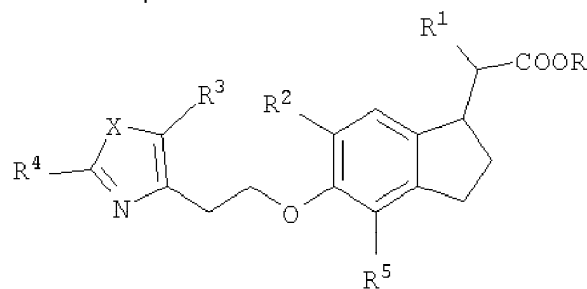


К раствору, содержащему этил-((1S)-5-{2-[2-(4-бромфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-ацетат (0,100 г, 0,21 ммоль) [полученному из 2-[5-метил-2-(4-бромфенил)-1,3-оксазол-4-ил]-этанол и этил-[(1S)-5-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-ацетата (Пример 135)], 1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]-дихлорпалладий(II) (16,9 мг, 0,02 ммоль) и 5-ацетил-2-тиенилбороновую кислоту (0,062 г, 0,41 ммоль) в дегазированных толуоле и диоксане (4:1, 2 мл), прибавляют 2 М водный раствор карбоната натрия (0,5 мл). Смесь нагревают при 85°C в течение 16 ч.

Растворители выпаривают в вакууме и остаток растворяют в метаноле и ацетонитриле и фильтруют через экстракционный катридж с обращенной фазой C8. Растворители выпаривают и остаток растворяют в ацетонитриле и очищают с помощью ВЭЖХ, получая этил-[(1S)-5-(2-{2-[4'-(5-ацетил-2-тиенил)-1,1'-бифенил-4-ил]-5-метил-1,3-оксазол-4-ил}-этокси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-ацетат с выходом 46% (50 мг, 0,09 ммоль) МС (электрораспыление) 530,4 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,24 (t, 3H), 1,71 (m, 1H), 2,37 (m, 5H), 2,57 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 4,17 (m, 4H), 6,67 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 8,01 (d, 2H).

Другие соединения, полученные с использованием аналогичных исходных веществ и методики, описанной в Примере 248, в сочетании с гидролизом, описанным в Примере 11, приведены ниже в таблице 6.

Таблица 6.



(Ia)

Пример №	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	ЖХ-МС [M+H] ⁺
249	H	H	H	Me		H	O	493,3
250	H	H	H	Me		H	O	484,2
251	H	H	H	Me		H	O	502,2

ОЦЕНКА СОЕДИНЕНИЙ

Продемонстрировать активность соединений, соответствующих настоящему

изобретению можно с помощью исследований, выполняющихся *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*, хорошо известных в данной области техники. Например, чтобы продемонстрировать эффективность фармацевтического препарата для лечения диабета и родственных заболеваний, таких как синдром X, нарушение переносимости глюкозы, нарушение уровня глюкозы в крови натошак и гиперинсулинемия или атеросклеротическое заболевание и родственные заболевания, такие как гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия, можно выполнить следующие исследования.

Связывание инсулина рецепторами в клетках 3T3-L1, обработанных соединениями

Клетки 3T3-L1 высевают по 9300 клеток в лунку в планшеты Costar TC с плоским дном и инкубируют в течение 1 недели, прекращая инкубацию через 2 суток после слияния (например, когда клетки достигнут максимальной плотности). Затем клетки в течение 2 суток обрабатывают дифференцирующей средой (средой Игла, модифицированной по способу Дульбекко (DMEM), 100 мкг/мл пенициллина/стрептомицина, 2 ммоль L-глутамин, 10% фетальной бычьей сыворотки), содержащей 0,5 мкмоль инсулиноподобного фактора роста человека (IGF-1) и исследуемые соединения. После обработки среда заменяется дифференцирующей средой и клетки инкубируют в течение 4 суток. Затем анализируют активность рецептора инсулина. После промывки клеток буферным раствором их инкубируют с помощью 0,1 нмоль 125 I-инсулина и (+/-) 100 нмоль немеченого инсулина и инкубацию проводят при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем клетки трижды промывают буферным раствором, растворяют в 1 н. NaOH и проводят подсчет с помощью счетчика гамма-излучения. Если достигнуто плато, то определяют значение EC₅₀ и оценивают максимальную стимуляцию в процентах.

Анализ связывания инсулина рецепторами		
Пример	EC ₅₀ (нМ)	%, макс. стимуляция
контроль	74	100
41	765	67
49	30	75
62	224	76
65	140	77
67	128	67
81	159	79
103	18	86
107	109	76
121	188	62
127	350	42

Анализы In Vivo

Методика измерения концентраций глюкозы в крови

У мышей db/db (полученных из Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) берут кровь (из глазной или хвостовой вены) и их разделяют на группы в соответствии с эквивалентными средними концентрациями глюкозы в крови. В течение 14 дней один раз в день им перорально вводят (путем принудительного кормления в фармацевтически приемлемом растворителе) исследуемое соединение. Затем у животных повторно берут кровь из глазной или хвостовой вены и с помощью сахариметра Glucometer Elite XL (Bayer Corporation, Elkhart, IN) определяют концентрации глюкозы.

Методика измерения концентраций триглицеридов

У мышей hApoA1 (полученных из Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) берут кровь (из глазной или хвостовой вены) и их разделяют на группы в соответствии с эквивалентными средними концентрациями триглицеридов в сыворотке. В течение 8 дней один раз в день им перорально вводят (путем принудительного кормления в фармацевтически приемлемом растворителе) исследуемое соединение. Затем у животных повторно берут кровь из глазной или хвостовой вены и определяют концентрации триглицеридов в сыворотке. Во всех случаях концентрации триглицеридов определяют с помощью прибора Technicon Axon Autoanalyzer (Bayer Corporation, Tarrytown, NY).

Методика измерения концентраций ЛВП-холестерина

Для определения концентраций ЛВП-холестерина в плазме у мышей hApoA1 берут кровь

и их разделяют на группы в соответствии с эквивалентными средними концентрациями ЛВП-холестерина в плазме. В течение 7 дней один раз в день мышам перорально вводят растворитель или исследуемое соединение. Концентрации ЛВП-холестерина в плазме определяют с помощью прибора Synchron Clinical System (CX4) (Beckman Coulter, Fullerton, CA)

5

10

15

20

25

Анализы In vivo				
Пример №	Связывание инсулина рецепторами EC ₅₀ , нМ	Глюкоза в крови (мышы db/db)	Триглицериды (мышы hApoA1)	ЛВП (мышы hApoA1)
12	77	14-дневн. пероральн. введение: -20% против исходн. уровня при 3 мг/кг один раз в день, -45% при 10 мг/кг один раз в день	8-дневн. пероральн. введение: -35% против исходн. уровня при 3 мг/кг один раз в день, -45% при 10 мг/кг один раз в день	8-дневн. пероральн. введение: +30% против исходн. уровня при 30 мг/кг один раз в день
51		7-дневн. пероральн. введение: -160 мг/дл против исходн. уровня при 3 мг/кг один раз в день, -220 мг/дл при 10 мг/кг один раз в день	5-дневн. пероральн. введение: -45 мг/дл против исходн. уровня при 10 мг/кг один раз в день	
137	24	14-дневн. пероральн. введение: -32% против исходн. уровня при 3 мг/кг один раз в день	8-дневн. пероральн. введение: -31% против исходн. уровня при 10 мг/кг один раз в день	8-дневн. пероральн. введение: +19% против исходн. уровня при 10 мг/кг один раз в день
138	28,5		8-дневн. пероральн. введение: -19% против исходн. уровня при 10 мг/кг один раз в день	8-дневн. пероральн. введение: +15% против исходн. уровня при 10 мг/кг один раз в день
141	203		8-дневн. пероральн. введение: -18% против исходн. уровня при 10 мг/кг один раз в день	8-дневн. пероральн. введение: +31% против исходн. уровня при 10 мг/кг один раз в день
145	31		8-дневн. пероральн. введение: -31% против исходн. уровня при 10 мг/кг один раз в день	8-дневн. пероральн. введение: +21% против исходн. уровня при 10 мг/кг один раз в день

30

35

40

45

Пример №	Связывание инсулина рецепторами EC ₅₀ , нМ	Глюкоза в крови (мышы db/db)	Триглицериды (мышы hApoA1)	ЛВП (мышы hApoA1)
150	20		8-дневн. пероральн. введение: -23% против исходн. уровня при 10 мг/кг один раз в день	8-дневн. пероральн. введение: +14% против исходн. уровня при 10 мг/кг один раз в день
155	101		8-дневн. пероральн. введение: -25% против исходн. уровня при 10 мг/кг один раз в день	8-дневн. пероральн. введение: +9% против исходн. уровня при 10 мг/кг один раз в день
157	186		8-дневн. пероральн. введение: -22% против исходн. уровня при 10 мг/кг один раз в день	8-дневн. пероральн. введение: +9% против исходн. уровня при 10 мг/кг один раз в день
160	58	14-дневн. пероральн. введение: -48% против исходн. уровня при 3 мг/кг один раз в день	8-дневн. пероральн. введение: -38% против исходн. уровня при 30 мг/кг один раз в день	8-дневн. пероральн. введение: +29% против исходн. уровня при 30 мг/кг один раз в день
167	35	14-дневн. пероральн. введение: -40% против исходн. уровня при 10 мг/кг один раз в день	8-дневн. пероральн. введение: -43% против исходн. уровня при 30 мг/кг один раз в день	8-дневн. пероральн. введение: +29% против исходн. уровня при 30 мг/кг один раз в день
169	48	14-дневн. пероральн. введение: -48% против исходн. уровня при 10 мг/кг один раз в день	8-дневн. пероральн. введение: -33% против исходн. уровня при 30 мг/кг один раз в день	8-дневн. пероральн. введение: +21% против исходн. уровня при 30 мг/кг один раз в день
179	62		8-дневн. пероральн. введение: -32% против исходн. уровня при 30 мг/кг один раз в день	8-дневн. пероральн. введение: +3% против исходн. уровня при 30 мг/кг один раз в день
181	167		8-дневн. пероральн. введение: -15% против исходн. уровня при 10 мг/кг один раз в день	8-дневн. пероральн. введение: +2% против исходн. уровня при 10 мг/кг один раз в день
193	970		8-дневн. пероральн. введение: -22% против исходн. уровня при 30 мг/кг один раз в день	8-дневн. пероральн. введение: +7% против исходн. уровня при 30 мг/кг один раз в день

50

Пример №	Связывание инсулина рецепторами EC ₅₀ , нМ	Глюкоза в крови (мышы db/db)	Триглицериды (мышы hApoA1)	ЛВП (мышы hApoA1)
200	207		8-дневн. пероральн. введение: -19% против исходн. уровня при 30 мг/кг один раз в день	8-дневн. пероральн. введение: +12% против исходн. уровня при 30 мг/кг один раз в день

202	280		8-дневн. пероральн. введение: -25% против исходн. уровня при 30 мг/кг один раз в день	8-дневн. пероральн. введение: +6% против исходн. уровня при 30 мг/кг один раз в день
-----	-----	--	---	--

Методика измерения концентраций общего холестерина, ЛВП-холестерина,

триглицеридов и глюкозы

В другом исследовании *in vivo* у страдающих ожирением обезьян берут кровь, а затем в течение 4 недель один раз в день им перорально вводят растворитель или исследуемое соединение и затем повторно берут кровь. В сыворотке определяют концентрации общего холестерина, ЛВП-холестерина, триглицеридов и глюкозы с использованием прибора Synchron Clinical System (CX4) (Beckman Coulter, Fullerton, CA). Анализ подклассов липопротеинов проводят с помощью спектроскопии ЯМР в соответствии с описанием в работе Oliver et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98:5306-5311, 2001).

Методика изучения влияния на сердечно-сосудистые параметры

Также определяют сердечно-сосудистые параметры (например, частоту сердечных сокращений и артериальное давление). Крысам SHR в течение 2 недель один раз в день перорально вводят растворитель или исследуемое соединение. Артериальное давление и частоту сердечных сокращений определяют с помощью методики манжеты для хвоста в соответствии с описанием в работе Grinsell et al. (Am. J. Hypertens. 13:370-375, 2000). У обезьян артериальное давление и частоту сердечных сокращений определяют в соответствии с описанием в работе Shen et al. (J. Pharmacol. Exp. Therap. 278:1435-1443, 1996).

Соединения, соответствующие настоящему изобретению, исследованы с помощью указанных выше способов анализа и по данным профилей активности обнаружено, что они оказывают влияние на уровень глюкозы в крови и уровень триглицеридов в сыворотке и поэтому они обладают потенциальной применимостью для лечения диабета и родственных заболеваний, таких как синдром X, нарушение переносимости глюкозы, нарушение уровня глюкозы в крови натощак и гиперинсулинемия, или сердечно-сосудистых заболеваний и родственных заболеваний, таких как гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия.

Фармацевтические композиции

На основании указанных выше тестов или других известных методик анализа, использующихся для определения эффективности лечения указанных выше патологических состояний млекопитающих, и путем сопоставления этих результатов с результатами для известных лекарственных препаратов, которые используются для лечения этих патологических состояний, можно легко определить эффективную дозировку соединений, соответствующих настоящему изобретению, для лечения в каждом необходимом случае.

Количество активного компонента, которое следует вводить при лечении одного из этих патологических состояний, может значительно меняться в зависимости от таких факторов, как конкретное используемое соединение и разовая доза, способ введения, продолжительность лечения, возраст и пол подвергающегося лечению пациента и природа и тяжесть подвергающегося лечению патологического состояния.

Полное количество подлежащего введению активного компонента обычно может меняться от около 0,0001 до около 200 мг/кг, а предпочтительно - от около 0,01 до около 200 мг/(кг массы тела)/сутки. Разовая доза может содержать от около 0,05 до около 1500 мг активного компонента и может вводиться один или большее количество раз в сутки. Суточная доза для введения путем инъекции, включая внутривенную, внутримышечную, подкожную и парентеральную инъекции, и при использовании методики вливания может составлять от около 0,01 до около 200 мг/(кг полной массы тела)/сутки. Чрескожная концентрация может быть такой, для которой требуется поддержание суточной дозы, составляющей от 0,01 до 200 мг/кг.

Разумеется, для каждого пациента конкретный начальный и продолжающийся дозировочный режим будет меняться в соответствии с природой и тяжестью патологического состояния, определяемого лечащим врачом, ставящим диагноз, времени введения, пути введения, скорости выведения лекарственного препарата, комбинаций лекарственных препаратов и т.п. Предпочтительный режим лечения и количество доз

соединения, соответствующего настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли могут быть определены специалистами в данной области техники с использованием обычных тестов по лечению.

Соединения, соответствующие настоящему изобретению, можно использовать для достижения необходимого фармакологического эффекта путем введения нуждающемуся в нем пациенту соответствующим образом составленной фармацевтической композиции. Для задач настоящего изобретения пациентом является млекопитающее, включая человека, нуждающееся в лечении конкретного патологического состояния или заболевания. Поэтому настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, которые содержат фармацевтически приемлемый носитель и фармацевтически эффективное количество соединения, идентифицированного способами, описанными в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира. Фармацевтически приемлемый носитель представляет собой любой носитель, который является относительно нетоксичным и безвредным для пациента при концентрациях, согласующихся с эффективной активностью активного компонента, так чтобы любые побочные эффекты, приписываемые носителю, не ослабляли полезные воздействия активного компонента. Фармацевтически эффективное количество соединения представляет собой такое количество, которое приводит к результату или оказывает воздействие на конкретное патологическое состояние, подвергающееся лечению. Соединения, идентифицированные способами, описанными в настоящем изобретении, могут вводиться совместно с фармацевтически приемлемым носителем с использованием любых эффективных стандартных разовых дозированных форм, включая, например, препараты немедленного или замедленного выделения, пероральные, парентеральные, местные и т.п.

Для перорального введения соединения можно включить в твердые или жидкие препараты, такие как, например, капсулы, пилюли, таблетки, пастилки, лепешки, плавкие препараты, порошки, растворы, суспензии или эмульсии и их можно приготовить в соответствии со способами, известными в области приготовления фармацевтических композиций. Твердые разовые дозирочные формы могут представлять собой капсулу, которая может являться обычной капсулой из твердого или мягкого желатина, содержащей, например, поверхностно-активные вещества, смазки и инертные наполнители, такие как лактоза, сахароза, фосфат кальция и кукурузный крахмал.

В другом варианте осуществления соединения, соответствующие настоящему изобретению, можно сформовать в таблетки с помощью обычных основ для таблеток, таких как лактоза, сахароза и кукурузный крахмал, в комбинации со связующими, такими как камедь акации, кукурузный крахмал или желатин; веществами, обеспечивающими распадаемость, предназначенными для содействия разрушению и растворению таблетки после введения, такими как картофельный крахмал, альгиновая кислота, кукурузный крахмал и гуаровая камедь; смазками, предназначенными для улучшения сыпучести таблеток и для предотвращения прилипания материала таблеток к поверхности матриц и пуансонов для формования таблеток, например талька, стеариновой кислоты или стеарата магния, кальция или цинка; красителями, окрашивающими веществами и вкусовыми добавками, предназначенными для улучшения эстетических характеристик таблеток и для того, чтобы сделать их более приемлемыми для пациента. Подходящие наполнители, предназначенные для использования в жидких пероральных дозирочных формах, включают разбавители, такие как вода и спирты, например, этанол, бензиловый спирт и полиэтиленовые спирты с прибавлением или без прибавления фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, суспендирующего реагента или эмульгирующего реагента. Различные другие вещества могут содержаться в качестве покрытий или средств для иного изменения физических характеристик дозирочной формы. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты шеллаком, сахаром или обоими этими веществами.

Диспергируемые порошки и гранулы пригодны для приготовления водных суспензий. Они содержат активный компонент в смеси с диспергирующим или смачивающим веществом, суспендирующим веществом и одним или большим количеством консервантов. Примерами

подходящих диспергирующих или смачивающих веществ являются вещества, уже указанные выше. Также могут содержаться дополнительные наполнители, например, подсластители, вкусовые добавки и окрашивающие вещества, описанные выше.

Фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, также могут находиться в форме эмульсий масло-в-воде. Масляной фазой может быть растительное масло, такое как жидкий парафин или смесь растительных масел. Подходящими эмульгирующими веществами могут быть (1) природные камеди, такие как камедь акации и трагакантовая камедь, (2) природные фосфатиды, такие как соя и лецитин, (3) сложные эфиры или частичные сложные эфиры, полученные из жидких кислот и ангидридов гексита, например сорбитанмоноолеат, и (4) продукты конденсации указанных частичных сложных эфиров с этиленоксидом, например полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсии могут содержать подсластители и вкусовые добавки.

Масляные суспензии можно получить путем суспендирования активного вещества в растительном масле, таком как, например, арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загущающее вещество, такое как, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Суспензии также могут содержать один или большее количество консервантов, например, этил- или н-пропил-п-гидроксibenзоат; одно или большее количество окрашивающих веществ; одну или большее количество вкусовых добавок и один или большее количество подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Сиропы и эликсиры могут быть составлены с включением подсластителей, таких как, например, глицерин, пропиленгликоль, сорбит или сахароза. Такие композиции также могут содержать средство, устраняющее раздражение, и консервант, вкусовые добавки и окрашивающие вещества.

Соединения, соответствующие настоящему изобретению, также можно вводить парентерально, т.е. подкожно, внутривенно, внутримышечно или внутрибрюшинно в виде вводимых путем инъекции доз соединения в физиологически приемлемом разбавителе с фармацевтическим носителем, которые могут представлять собой стерильную жидкость или смесь жидкостей, таких как вода, физиологический раствор, водный раствор декстрозы и растворы аналогичных сахаров; спирт, такой как этанол, изопропанол или гексадециловый спирт, гликоли, такие как пропиленгликоль и полиэтиленгликоль; кетали глицерина, такие как 2,2-диметил-1,1-диоксолан-4-метанол, простые эфиры, такие как полиэтиленгликоль 400; масло; жирную кислоту, сложный эфир или глицерид жирной кислоты или ацетилованный глицерид жирной кислоты, с прибавлением или без прибавления фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, такого как мыло или моющее средство, суспендирующего вещества, такого как пектин, карбомеры, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или карбоксиметилцеллюлоза, или эмульгирующее вещество и другие вспомогательные фармацевтические вещества.

Примерами масел, которые можно использовать в парентеральных композициях, соответствующих настоящему изобретению, являются масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, например, арахисовое масло, соевое масло, кунжутное масло, хлопковое масло, кукурузное масло, оливковое масло, вазелин и минеральное масло. Подходящие жирные кислоты включают олеиновую кислоту, стеариновую кислоту и изостеариновую кислоту. Подходящими сложными эфирами жирных кислот являются, например, этилолеат и изопропилмиристат. Подходящие мыла включают соли щелочных металлов, аммония и триэтаноламина жирных кислот и подходящие моющие средства включают катионогенные моющие средства, например, диметилдиалкиламмонийгалогениды, алкилпиридинийгалогениды и алкиламинацетаты; анионогенные моющие средства, например, алкил-, арил- и олефинсульфонаты, алкил-, олефин- и эфир- и моноглицеридсульфаты и сульфосукцинаты; неионогенные моющие средства, например, жирные аминоксиды, алканоламиды жирных кислот и сополимеры полиоксиэтиленполипропилена; и амфотерные моющие средства, например, алкил-бета-аминопропионаты и четвертичные аммониевые соли 2-алкилимидазолина, а также смеси.

Парентеральные композиции, соответствующие настоящему изобретению, могут содержать в растворе от около 0,5 до около 25 мас.% активного компонента. С успехом также можно использовать консерванты и буферные растворы. Для сведения к минимуму или исключения раздражения на месте инъекции такие композиции могут содержать

5 неионогенные поверхностно-активные вещества, обладающие показателем гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ), равным от около 12 до около 17. Количество поверхностно-активного вещества, содержащегося в такой композиции, составляет от около 5 до около 15 мас.%. Поверхностно-активное вещество может быть однокомпонентным, обладающим указанным выше показателем ГЛБ, или может являться смесью двух или большего

10 количества компонентов, обладающей необходимым показателем ГЛБ.

Иллюстративными примерами поверхностно-активных веществ, используемых в парентеральных композициях, является класс полиэтиленсорбитановых сложных эфиров жирных кислот, например, сорбитанмоноолеат и высокомолекулярные продукты присоединения этиленоксида к гидрофобному основанию, получающиеся путем

15 конденсации пропиленоксида с пропиленгликолем.

Фармацевтические композиции могут находиться в форме стерильных водных суспензий для инъекции. Такие суспензии можно составить в соответствии с известными способами с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих веществ и суспендирующих веществ, таких как, например, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия,

20 поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и камедь акации, диспергирующих или смачивающих веществ, которыми могут являться натуральные фосфатиды, такие как лецитин, продукт конденсации этиленоксида с жирной кислотой, например, полиоксиэтиленстеарат, продукт конденсации этиленоксида с алифатическим спиртом, обладающим длинной цепью, например, гептадекаэтиленоксицетанол, продукт

25 конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидрида гексита, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат.

Стерильный препарат для инъекции также может представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекции в нетоксичном приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе. Разбавителями и растворителями, которые

30 можно использовать, являются, например, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителей или суспендирующих средств обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое смешанное нелетучее масло, включая синтетические моно- и диглицериды. Кроме того, при изготовлении препаратов для инъекций можно использовать жирные кислоты,

35 такие как олеиновую кислоту.

Композицию, соответствующую настоящему изобретению, также можно вводить в форме суппозиториев для ректального введения лекарственного препарата. Эти композиции можно приготовить путем смешивания лекарственного препарата с подходящим не оказывающим раздражающего воздействия наполнителем, который является твердым при

40 обычных температурах, но жидким при температуре в прямой кишке и поэтому будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного препарата. Такими веществами являются, например масло какао и полиэтиленгликоль.

Для другой композиции, использующейся в способах, соответствующих настоящему изобретению, применяются чрескожные устройства доставки (пластыри). Такие чрескожные

45 пластыри можно использовать для обеспечения непрерывной или прерывистой инфузии соединений, соответствующих настоящему изобретению, осуществляющейся регулируемым образом. Устройство и применение чрескожных пластырей для доставки фармацевтических препаратов хорошо известно в данной области техники (см., например, патент США №5023252, который включен в настоящее изобретение для ссылки). Такие

50 пластыри можно изготовить для непрерывной, периодической или осуществляющейся при необходимости доставки фармацевтических препаратов.

Может быть желательно или необходимо вводить пациенту фармацевтическую композицию с помощью механического подающего устройства. Конструкция и применение

механических подающих устройств для доставки фармацевтических препаратов хорошо известна в данной области техники. Например, прямые методики введения лекарственного препарата непосредственно в головной мозг обычно включают введение подающего лекарственный препарат катетера в желудочковую систему пациента, чтобы обойти

5 гематоэнцефалический барьер. Одна такая имплантируемая подающая система, использующаяся для подачи препаратов в конкретные анатомические области организма, описана в патенте США №501 1472, который включен в настоящее изобретение для ссылки.

Композиции, соответствующие настоящему изобретению, при необходимости или желании также могут содержать другие фармацевтически приемлемые предназначенные

10 для смешивания компоненты, обычно называемые носителями или разбавителями. Любые композиции, соответствующие настоящему изобретению, можно сохранять путем прибавления антиоксидантов, таких как аскорбиновая кислота, или с помощью других подходящих консервантов. Можно использовать обычные методики приготовления таких композиций в соответствующих дозировочных формах.

Обычно используемые фармацевтические компоненты, которые можно применять в качестве подходящих для составления композиций, предназначенных для конкретного пути введения, включают: подкисляющие вещества, например (без наложения ограничений), уксусную кислоту, лимонную кислоту, фумаровую кислоту, хлористоводородную кислоту, азотную кислоту; и подщелачивающие вещества, такие как (без наложения ограничений),

15 раствор аммиака, карбонат аммония, диэтаноламин, моноэтаноламин, гидроксид калия, борат натрия, карбонат натрия, гидроксид натрия, триэтаноламин, троламин.

Другие фармацевтические компоненты включают, например (без наложения ограничений), адсорбенты (например, порошкообразную целлюлозу и активированный уголь); пропелленты для аэрозолей (например, диоксид углерода, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$ и CClF_2); замещающие воздух вещества (например, азот и аргон); противогрибковые консерванты (например, бензойную кислоту, бутилпарабен, этилпарабен, метилпарабен, пропилпарабен, бензоат натрия); противомикробные консерванты (например, бензалконийхлорид, бензетонийхлорид, бензиловый спирт, цетилпиридинийхлорид, хлорбутанол, фенол, фенетиловый спирт, фенолмеркурнитрат и тимеросал);

25 антиоксиданты (например, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, гипофосфорную кислоту, монотиоглицерин, пропилгаллат, аскорбат натрия, бисульфит натрия, формальдегидсульфоксидат натрия, метабисульфит натрия); связующие вещества (например, блок-полимеры, натуральный и синтетические каучуки, полиакрилаты, полиуретаны, силиконы и стирол-бутадиеновые сополимеры); буферные вещества

30 (например, метафосфат калия, однозамещенный фосфат калия, ацетат натрия, безводный цитрат натрия и дигидрат цитрата натрия); вещества-носители (например, сироп камеди акации, ароматический сироп, ароматический эликсир, вишневый сироп, сироп какао, апельсиновый сироп, сироп, кукурузное масло, минеральное масло, арахисовое масло, кунжутное масло, бактериостатический хлорид натрия для инъекций и бактериостатическую

35 воду для инъекций); хелатные реагенты (например, динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты и этилендиаминтетрауксусную кислоту); красители (например, FD&C Red №3, FD&C Red №20, FD&C Yellow №6, FD&C Blue №2, D&C Green №5, D&C Orange №5, D&C Red №8, жженный сахар и красный оксид железа(III)); осветляющие вещества (например, бентонит); эмульгирующие вещества (без наложения

40 ограничений - камедь акации, цетомакрогол, цетиловый спирт, глицерилмоностеарат, лецитин, сорбитан-моноолеат, полиэтилен 50 стеарат); капсулирующие вещества (например, желатин и ацетилфталатцеллюлозу); вкусовые добавки (например, анисовое масло, коричневое масло, какао, ментол, апельсиновое масло, мятное масло и ванилин), влагоудерживающие вещества (например, глицерин, пропиленгликоль и сорбит);

45 отмучивающие вещества (например, минеральное масло и глицерин), масла (например, арахисовое масло, минеральное масло, оливковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло и растительное масло); основы для мазей (например, ланолин, гидрофильная мазь, полиэтиленгликолевая мазь, вазелин, гидрофильный вазелин, белая мазь, желтая мазь и

50

мазь с розовой водой); вещества, увеличивающие проницаемость (чрескожную подачу) (например, моногидрокси- или полигидроксиспирты, насыщенные или ненасыщенные жирные спирты, сложные эфиры насыщенных или ненасыщенных жирных кислот, насыщенные или ненасыщенные дикарбоновые кислоты, эфирные масла,

- 5 фосфатидильные производные, цефалин, терпены, амиды, простые эфиры, кетоны и мочевины); пластификаторы (например, диэтилфталат и глицерин); растворители (например, спирт, кукурузное масло, хлопковое масло, глицерин, изопропиловый спирт, минеральное масло, олеиновую кислоту, арахисовое масло, очищенную воду, воду для инъекций, стерильную воду для инъекций и стерильную воду для промывания); загустители
- 10 (например, цетиловый спирт, цетилэфирный воск, микрокристаллический воск, парафин, стеариловый спирт, белый воск и желтый воск); основы для суппозиторий (например, масло какао и полиэтиленгликоли (смеси)); поверхностно-активные вещества (например, бензалконий-хлорид, ноноксинол 10, октосинол 19, полисорбат 80, лаурилсульфат натрия и сорбитанмонопальмитат); суспендирующие вещества (например, агар, бентонит,
- 15 карбомеры, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, каолин, метилцеллюлозу, трагакантовую камедь и вигум); подсластители (например, аспартам, декстрозу, глицерин, маннит, пропиленгликоль, натриевую соль сахара, сорбит и сахарозу), вещества, препятствующие слипанию таблеток (например, стеарат магния и тальк);
- 20 связующие для таблеток (например, камедь акации, альгиновую кислоту, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, прессующийся сахар, этилцеллюлозу, желатин, жидкую глюкозу, метил целлюлозу, повидон и предварительно желатинизированный крахмал); разбавители для таблеток и капсул (например, двузамещенный фосфат кальция, каолин, лактозу, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, осажденный
- 25 карбонат кальция, карбонат натрия, фосфат натрия, сорбит и крахмал); вещества для образования покрытий на таблетках (например, жидкую глюкозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, ацетилфталатцеллюлозу и шеллак); наполнители для прямого прессования таблеток (например, двузамещенный фосфат кальция); вещества, обеспечивающие распадаемость таблеток (например, альгиновую кислоту, кальциевую
- 30 соль карбоксиметилцеллюлозы, микрокристаллическую целлюлозу, кальциевую соль полакриллина, альгинат натрия, натриевую соль гликолята крахмала и крахмал); вещества, придающие таблеткам скользкость (например, коллоидный диоксид кремния, кукурузный крахмал и тальк); смазывающие вещества для таблеток (например, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, стеариновую кислоту и стеарат цинка);
- 35 вещества, придающие таблеткам/капсулам непрозрачность (например, диоксид титана); вещества, полирующие таблетки (например, карнаубский воск и белый воск); загущающие вещества (например, пчелиный воск, цетиловый спирт и парафин); тонирующие вещества (например, декстрозу и хлорид натрия); вещества, повышающие вязкость (например, альгиновую кислоту, бентонит, карбомеры, натриевую соль
- 40 карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозу, повидон, альгинат натрия и трагакантовую камедь); и смачивающие вещества (например, гептадекаэтиленоксигетанол, лецитины, полиэтиленсорбитолмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитолмоно-олеат и полиоксиэтиленстеарат).

Соединения, идентифицированные способами, описанными в настоящем изобретении, можно вводить в виде одного фармацевтического препарата или в комбинации с одним или большим количеством других фармацевтических препаратов, если эта комбинация не приводит к неприемлемым побочным эффектам. Например, соединения, соответствующие настоящему изобретению, можно комбинировать с известными препаратами против ожирения или с известными противодиабетическими препаратами или другими

- 50 показанными препаратами и т.п., а также с их смесями и комбинациями.

Соединения, идентифицированные способами, описанными в настоящем изобретении, также можно использовать в виде чистой основы или в композициях, а также при исследованиях и для диагностики или в качестве аналитических эталонных стандартов и

т.п. Поэтому настоящее изобретение включает композиции, которые содержат инертный носитель и эффективное количество соединения, идентифицированного способами, описанными в настоящем изобретении, или его соли или сложного эфира. Инертным носителем является любое вещество, которое не взаимодействует с соединением, носителем которого оно является, и которое для соединения, носителем которого оно является, выступает в качестве удерживающего средства, средства доставки, придания объема, метки, позволяющей проследить за соединением, и т.п. Эффективным количеством соединения является такое количество, которое приводит к результату или оказывает влияние на конкретную проводимую процедуру.

Составы, пригодные для подкожного, внутривенного, внутримышечного и т.п. введения; подходящие фармацевтические носители и методики составления и введения могут быть составлены любым из способов, хорошо известных в данной области техники (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 20th edition, 2000).

Приведенные ниже примеры представлены для иллюстрации описанного здесь изобретения, но их не следует рассматривать, в качестве каким-либо образом ограничивающих объем настоящего изобретения.

Состав для капсулы

Состав для капсулы изготавливают из:

Соединение по настоящему изобретению 40 мг

Крахмал 109 мг

Стеарат магния 1 мг

Компоненты смешивают, пропускают через сито с подходящим размером ячеек и помещают в капсулы из твердого желатина.

Состав для таблетки

Таблетку изготавливают из:

Соединение по настоящему изобретению 25 мг

Микrokристаллическая целлюлоза 200 мг

Коллоидный диоксид кремния 10 мг

Стеариновая кислота 5,0 мг

Компоненты смешивают и прессуют в таблетки. Для улучшения вкуса, улучшения внешнего вида и стабильности или замедления всасывания можно нанести подходящие покрытия на водной и неводной основе.

Стерильный раствор для внутривенного введения

Раствор необходимого соединения, соответствующего настоящему изобретению, концентрации 5 мг/мл готовят с использованием стерильной воды для инъекций и при необходимости регулируют значение pH. Для введения раствор разбавляют до концентрации, равной 1-2 мг/мл, с помощью стерильной 5% декстрозы и вводят в виде внутривенного вливания в течение 60 мин.

Суспензия для внутримышечного введения

Готовят следующую суспензию для внутримышечного введения:

Соединение по настоящему изобретению 50 мг/мл

Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы 5 мг/мл

TWEEN 804 мг/мл

Хлорид натрия 9 мг/мл

Бензоловый спирт 9 мг/мл

Эту суспензию вводят внутримышечно.

Капсулы с твердой оболочкой

Большое количество капсул с разовыми дозами готовят путем заполнения каждой стандартной двухкомпонентной капсулы из твердого желатина с помощью 100 мг порошкообразного активного компонента, 150 мг лактозы, 50 мг целлюлозы и 6 мг стеарата магния.

Капсулы из мягкого желатина

Смесь активного компонента с пищевым маслом, таким как соевое масло, хлопковое

масло или оливковое масло готовят и с помощью поршневого насоса вводят в расплавленный желатин с получением капсулы из мягкого желатина, содержащей 100 мг активного компонента. Капсулы промывают и высушивают. Для получения смешивающейся с водой смеси лекарственного препарата активный компонент можно растворить в смеси полиэтиленгликоля, глицерина и сорбита.

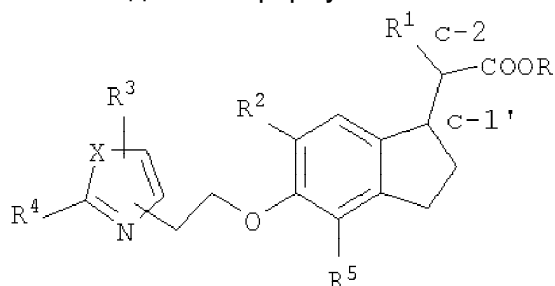
Таблетки/капсулы непосредственного выделения

Они представляют собой твердые пероральные дозировочные формы, изготавливающиеся с помощью обычных и новых способов. Эти лекарственные формы принимают перорально без воды, и они предназначены для непосредственного растворения и выделения лекарственного препарата. Активный компонент смешан с жидкостью, содержащей компоненты, такие как сахар, желатин, пектин и подсластители. Эти жидкости отверждают с получением твердых таблеток или овальных таблеток с покрытием с использованием методик лиофильной сушки и твердофазной экстракции. Лекарственные препараты можно спрессовать совместно с вязкоупругими и термоупругими сахарами и полимерами или компонентами, применяющимися для изготовления шипучих форм, и получить пористые матрицы, которые предназначены для непосредственного выделения без использования воды.

Специалисту с общей подготовкой в данной области техники должно быть понятно, что без отклонения от сущности и объема описанного здесь изобретения в настоящее изобретение можно внести изменения и модификации.

Формула изобретения

1. Соединение формулы I



где R означает H или C₁-C₆алкил;

R¹ означает H, COOR, C₃-C₈ циклоалкил или C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₁-C₆ алкоксил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей фтор или фенил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R⁶;

R² означает H, галоген или C₁-C₆ алкил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей C₁-C₆ алкоксил, оксогруппу, фтор, или R² означает фенил, фурил, тиенил, пиридил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R⁶;

R³ означает H, C₁-C₆ алкил или фенил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R⁶;

X означает O или S;

R⁴ означает C₁-C₆ алкил или C₃-C₈ циклоалкил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей фтор, оксогруппу или C₁-C₆ алкоксил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей C₁-C₆ алкоксил или фенил, необязательно содержащий в качестве заместителя R⁶, или

C₁-C₆ алкил также может содержать в качестве заместителя C₃-C₈ циклоалкил или феноксил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R⁶ или фенил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R⁶, или

R⁴ означает фенил, нафтил, фурил, тиенил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил,

пиридил, пиперидинил, бензофурил, дигидробензофурил, бензотиенил, дигидробензотиенил, бензодиоксилил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R^6 или фенил, тиенил, индолил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R^6 ;

R^5 означает H, галоген или C_1-C_6 алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя оксогруппу;

R^6 означает галоген, CF_3 , C_1-C_6 алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя оксогруппу, или гидроксил, или C_1-C_6 алкоксил, необязательно содержащий в качестве заместителя фтор;

и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры.

2. Соединение по п.1, в котором

R означает H или C_1-C_6 алкил;

R^1 означает H, COOR, C_3-C_8 циклоалкил или C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_1-C_6 алкоксил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей фтор или фенил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R^6 ;

R^2 означает H, галоген или C_1-C_6 алкил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей C_1-C_6 алкоксил, оксогруппу, фтор, или R^2 означает фенил, фурил, тиенил, пиридил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R;

R^3 означает H, C_1-C_6 алкил или фенил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R^6 ;

X означает O;

R^4 означает C_1-C_6 алкил или C_3-C_8 циклоалкил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей фтор, оксогруппу или C_1-C_6 алкоксил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей C_1-C_6 алкоксил или фенил, необязательно содержащий в качестве заместителя R^6 ,

или

C_1-C_6 алкил также может содержать в качестве заместителя C_3-C_8 циклоалкил или феноксил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R^6 или фенил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R^6 ,

или R^4 означает фенил, нафтил, фурил, тиенил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, пиридил, пиперидинил бензофурил, дигидробензофурил, бензотиенил, дигидробензотиенил, бензодиоксилил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R^6 или фенил, тиенил, индолил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R^6 ;

R^5 означает H, галоген или C_1-C_6 алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя оксогруппу;

R^6 означает галоген, CF_3 , C_1-C_6 алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя оксогруппу или гидроксил или C_1-C_6 алкоксил, необязательно содержащий в качестве заместителя фтор;

и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры.

3. Соединение по п.1, в котором

R означает H или C_1-C_6 алкил;

R^1 означает H, COOR, C_3-C_8 циклоалкил или C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкенил или C_1-C_6 алкоксил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей фтор, или фенил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R^6 ;

R^2 означает H, галоген или C_1-C_6 алкил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей C_1-C_6 алкоксил, оксогруппу, фтор,

или

R^2 означает фенил, фурил, тиенил, пиридил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R^6 ;

R^3 означает H, C_1 - C_6 алкил или фенил, который может быть незамещенным или

содержать в качестве заместителей R^6 ;

X означает S;

R^4 означает C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 циклоалкил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей фтор, оксогруппу или C_1 - C_6 алкоксил, который может быть незамещенным или содержать в качестве

заместителей C_1 - C_6 алкоксил или фенил, необязательно содержащий в качестве заместителя R^6 ,
или C_1 - C_6 алкил также может содержать в качестве заместителя C_3 - C_8 циклоалкил или феноксил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R^6 или фенил, который может быть незамещенным или содержать в качестве

заместителей R^6 ,
или R^4 означает фенил, нафтил, фурил, тиенил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, пиридил, пиперидинил, бензофурил, дигидробензофурил, бензотиенил, дигидробензотиенил, бензодиоксолил, каждый из которых может быть незамещенным или

содержать в качестве заместителей R^6 или фенил, тиенил, индолил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R^6 ;

R^5 означает H, галоген или C_1 - C_6 алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя оксогруппу;

R^6 означает галоген, CF_3 , C_1 - C_6 алкил, необязательно содержащий в качестве

заместителя оксогруппу или гидроксил или C_1 - C_6 алкоксил, необязательно содержащий в

качестве заместителя фтор;

и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры.
4. Соединение по п.1, в котором
R означает H;

R^1 означает H, COOR, C_3 - C_8 циклоалкил или C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_1 - C_6 алкоксил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в

качестве заместителей фтор или фенил, который может быть незамещенным или

содержать в качестве заместителей R^6 ;

R^2 означает H, галоген или C_1 - C_6 алкил, который может быть незамещенным или

содержать в качестве заместителей C_1 - C_6 алкоксил, оксогруппу, фтор;

R^3 означает H или C_1 - C_6 алкил или фенил, который может быть незамещенным или

содержать в качестве заместителей R^6 ;

X означает S;

R^4 означает фенил, нафтил, фурил, тиенил оксазолил, тиазолил, изоксазолил, пиридил, пиперидинил, бензофурил, дигидробензофурил, бензотиенил, дигидробензотиенил, бензодиоксолил, каждый из которых может быть незамещенным или

содержать в качестве заместителей R^6 или фенил, тиенил, индолил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R^6 ;

R^5 означает H, галоген или C_1 - C_6 алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя оксогруппу;

R^6 означает галоген, CF_3 , C_1 - C_6 алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя оксогруппу, или гидроксил, или C_1 - C_6 алкоксил, необязательно содержащий в

качестве заместителя фтор;

и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры.

5. Соединение по п.1, в котором

R означает H;

R^1 означает H, COOR, C_3 - C_8 циклоалкил или C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_1 - C_6 алкоксил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве

заместителей фтор, или фенил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R⁶;

R² означает H, галоген или C₁-C₆ алкил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей C₁-C₆ алкоксил, оксогруппу, фтор;

5 R³ означает H, или C₁-C₆ алкил или фенил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R⁶;

X означает O;

10 R⁴ означает фенил, нафтил, фурил, тиенил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, пиридил, пиперидинил, бензофурил, дигидробензофурил, бензотиенил, дигидробензотиенил, бензодиоксилил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R⁶ или фенил, тиенил, индолил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R⁶;

15 R⁵ означает H, галоген или C₁-C₆ алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя оксогруппу;

R⁶ означает галоген, CF₃, C₁-C₆ алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя оксогруппу или гидроксил или C₁-C₆ алкоксил, необязательно содержащий в качестве заместителя фтор;

и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры.

20 6. Соединение по п. 1, в котором

R означает H;

R¹ означает H, COOR, C₃-C₈ циклоалкил или C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₁-C₆ алкоксил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей фтор или фенил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R⁶;

25 R² означает фенил, фурил, тиенил, пиридил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R;

R³ означает H, C₁-C₆ алкил или фенил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R⁶;

30 X означает O;

R⁴ означает C₁-C₆ алкил или C₃-C₈ циклоалкил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей фтор, оксогруппу или C₁-C₆ алкоксил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей C₁-C₆ алкоксил или фенил, необязательно содержащий в качестве

35 заместителя R⁶,

или C₁-C₆ алкил также может содержать в качестве заместителя C₃-C₈ циклоалкил или феноксил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R⁶ или фенил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R⁶,

40 или R⁴ означает фенил, нафтил, фурил, тиенил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, пиридил, пиперидинил, бензофурил, дигидробензофурил, бензотиенил, дигидробензотиенил, бензодиоксилил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R⁶ или фенил, тиенил, индолил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R⁶;

45 R⁵ означает H, галоген или C₁-C₆ алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя оксогруппу;

R⁶ означает галоген, CF₃, C₁-C₆ алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя оксогруппу или гидроксил или C₁-C₆ алкоксил, необязательно содержащий в качестве заместителя фтор;

50 и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры.

7. Соединение по п. 1, в котором C-1' находится в S-конфигурации или R-конфигурации.

8. Соединение по п. 1, в котором конфигурации C-1' и C-2 выбраны из группы, включающей C-1' - в R и C-2 - в R; C-1' - в R и C-2 - в S; C-1' - в S и C-2 - в S; и

C-1' - в S и C-2 - в R.

9. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей

5-{2-[2-(4-этилфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5 5-{2-[5-метил-2-[4-(трифторметил)-фенил]-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[5-метил-2-(2-нафтил)-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

10 5-{2-[2-(4-трет-бутилфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[2-(4-бутилфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[2-(3,4-диметилфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

15 5-{2-[2-(1-бензотиен-2-ил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[2-(4-изопропилфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

20 5-{2-[2-(2-циклопентил-5-метил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[2-(3-фтор-4-метилфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту; и

5-{2-[2-(4-фторфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту.

25 10. Соединение по п.9, в котором C-1' находится в S-конфигурации или R-конфигурации.

11. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей

2-(5-{2-[2-(4-этилфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-пропановую кислоту;

2-(5-{2-[2-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-пропановую кислоту;

30 2-(5-{2-[5-метил-2-[4-(трифторметил)-фенил]-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-пропановую кислоту;

2-(5-{2-[2-(4-метоксифенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-пропановую кислоту; и

35 2-(5-{2-[2-(3,4-диметилфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-пропановую кислоту.

12. Соединение по п.11, в котором конфигурации C-1' и C-2 выбраны из группы, включающей C-1' - в R и C-2 - в R; C-1' - в R и C-2 - в S; C-1' - в S и C-2 - в S; и C-1' - в S и C-2 - в R.

13. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей

40 5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

45 5-{2-[2-(4-метоксифенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[2-(3-метоксифенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

50 5-{2-[5-метил-2-(4-метилфенил)-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[2-(3-фторфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[2-(4-фтор-3-метилфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[2-(5-этил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5 5-{2-[2-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[2-(1,1'-бифенил-4-ил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

10 5-{2-[2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[2-(4-метоксифенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[2-(4-(трифторметил)-фенил)-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

15 5-{2-[2-(4-цианофенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[2-(4-изопропилфенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[2-(3-хлорфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

20 5-{2-[2-(4-цианофенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[2-(3-цианофенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

25 5-{2-[2-(4-хлорфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[2-(3-(трифторметил)-фенил)-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[2-(3-хлор-4-фторфенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

30 5-{2-[2-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[2-(4-фторфенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

35 5-{2-[2-(3,4-диметилфенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[2-(4-ацетилфенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

трифторацетат 5-{2-[2-(3-амино-4-метилфенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусной кислоты;

40 5-{2-[2-(2-фторфенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[2-(4-хлорфенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

45 5-{2-[2-(4-этоксифенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[2-(3,4-диметоксифенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[5-метил-2-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

50 5-{2-[5-метил-2-(3-(трифторметил)-фенил)-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[2-(3-фторфенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[2-(3,5-диметилфенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-(2-{5-метил-2-[4-(трифторметокси)-фенил]-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5 5-{2-[2-(3-метоксифенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[2-(1,1'-бифенил-4-ил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

10 5-{2-[5-этил-2-(4-этилфенил)-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[5-этил-2-(4-метилфенил)-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-{2-[5-этил-2-(4-метоксифенил)-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

15 5-(2-{2-[4'-(гидроксиметил)-1,1'-бифенил-4-ил]-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-(2-{2-[4-(5-ацетил-2-тиенил)-фенил]-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

5-(2-{2-[3-(1H-индол-5-ил)-фенил]-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-илуксусную кислоту;

20 (5-{2-[2-(3-фтор-4-метилфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-уксусную кислоту; и

(5-{2-[5-метил-2-(3-метилфенил)-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-уксусную кислоту.

25 14. Соединение по п. 13, в котором C-1' находится в S-конфигурации или R-конфигурации.

15. Соединение по п. 1, выбранное из группы, включающей

2-{5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}-бутановую кислоту;

3-этокси-2-{5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}-3-оксо-пропановую кислоту;

30 2-(5-{2-[5-метил-2-(4-метилфенил)-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-пропановую кислоту;

2-(5-{2-[5-метил-2-(4-метилфенил)-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-Ш-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

35 4-метил-2-(5-{2-[5-метил-2-(4-метилфенил)-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-пентановую кислоту;

2-{5-[2-(5-этил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}-бутановую кислоту;

2-(5-{2-[2-(4-хлорфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

40 2-(5-{2-[5-метил-2-(3-метилфенил)-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

2-(5-{2-[2-(4-метоксифенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

2-(5-{2-[2-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

45 2-(5-{2-[5-метил-2-(2-нафтил)-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

2-(5-{2-[5-метил-2-(1-нафтил)-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

50 2-(5-{2-[2-(4-фторфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

2-(5-{2-[2-(3-хлорфенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

2-(5-{2-[2-циклопентил-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

2-(5-{2-[2-циклогексил-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

5 2-(5-{2-[2-(3-метоксифенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

2-(5-{2-[2-(4-этилфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

10 2-(5-{2-[2-(1-бензотиен-2-ил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

2-[5-(2-{5-метил-2-[3-(трифторметил)-фенил]-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

2-(5-{2-[2-(4-трет-бутилфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

15 2-(5-{2-[2-(3-фторфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

2-(5-{2-[2-(4-изопропилфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

2-(5-{2-[2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

20 2-{5-[2-(2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}-бутановую кислоту;

2-(5-{2-[2-(3,4-дифторфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

25 2-[5-(2-{5-метил-2-[4-(трифторметил)-фенил]-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

2-(5-{2-[5-метил-2-(феноксиметил)-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

2-(5-{2-[2-(4-фтор-3-метилфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

30 2-(5-{2-[2-(3-фтор-4-метилфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

2-(5-{2-[2-(4-бутилфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

35 2-(5-{2-[2-(3,4-диметилфенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

2-(5-{2-[5-метил-2-(4-хлорфеноксиметил)-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту;

2-{6-хлор-5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}-бутановую кислоту;

40 2-{5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-6-фенил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}-бутановую кислоту;

2-{6-(4-хлорфенил)-5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}-бутановую кислоту;

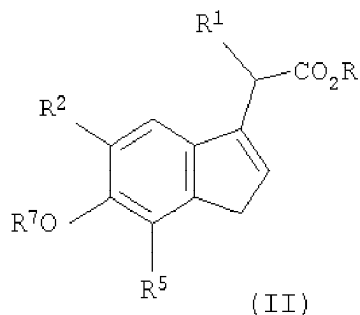
45 2-{6-(4-метоксифенил)-5-[2-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)-этокси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил}-бутановую кислоту; и

2-(5-{2-[2-(2,3-дигидро-1-бензофуран-6-ил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]-этокси}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-бутановую кислоту.

16. Соединение по п. 15, в котором конфигурации C-1' и C-2 выбраны из группы, включающей C-1' - в R и C-2 - в R; C-1' - в R и C-2 - в S; C-1' - в S и C-2 - в S; и

50 C-1' - в S и C-2 - в R.

17. Соединение формулы II



10 в котором R означает H или C₁-C₆ алкил;

R¹ означает H, COOR, C₃-C₈ циклоалкил или C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₁-C₆ алкоксил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей фтор или фенил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R⁶;

15 R² означает H, галоген или C₁-C₆ алкил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей C₁-C₆ алкоксил, оксогруппу, фтор, или R² означает фенил, тиенил, пиридил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R⁶;

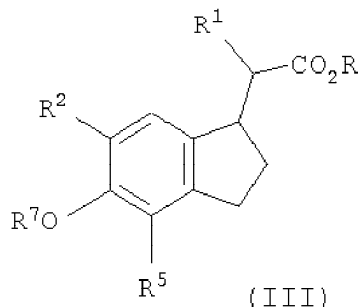
R⁵ означает H, галоген или C₁-C₆ алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя оксогруппу;

R⁶ означает галоген, CF₃, C₁-C₆ алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя оксогруппу или гидроксил или C₁-C₆ алкоксил, необязательно содержащий в качестве заместителя фтор;

25 R⁷ означает H, C₁-C₆ алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя фенил или оксогруппу, C₁-C₆ триалкилсилил, арилалкилсилил, COR⁸;

R⁸ означает C₁-C₆ алкил;
и их соли.

18. Соединение формулы III



в котором R означает H или C₁-C₆ алкил;

40 R¹ означает H, C₃-C₈ циклоалкил или C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₁-C₆ алкоксил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей фтор;

R² означает H, галоген или C₁-C₆ алкил, который может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей C₁-C₆ алкоксил, оксогруппу, фтор,

45 или R² означает фенил, тиенил, каждый из которых может быть незамещенным или содержать в качестве заместителей R⁶;

R⁵ означает H, галоген или C₁-C₆ алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя оксогруппу;

50 R⁶ означает галоген, CF₃, C₁-C₆ алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя оксогруппу или гидроксил или C₁-C₆ алкоксил, необязательно содержащий в качестве заместителя фтор;

R⁷ означает H, C₁-C₆ алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя фенил или оксогруппу, C₁-C₆ триалкилсилил, арилалкилсилил или COR⁸;

R⁸ означает C₁-C₆ алкил;

