

I. O. Feskov<sup>1,2</sup>, I. S. Kondratov<sup>1,2</sup>, Yu. O. Kuchkovska<sup>2,3</sup>, V. S. Naumchyk<sup>2</sup>,  
O. V. Onopchenko<sup>2</sup>, O. O. Grygorenko<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України, Україна  
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 1. E-mail: kondratov@mail.enamine.net

<sup>2</sup> ТОВ НВП «Єнамін», Україна

<sup>3</sup> Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна

## Синтез *cis*- та *транс*-3-(4-гідроксифеніл)- циклобутанкарбонових кислот та дослідження їх похідних як лігандів рецептора GPR-40

**Мета.** Синтезувати *cis*- та *транс*-ізомери 3-(4-гідроксифеніл)циклобутанкарбонової кислоти та виявити біологічну активність їх похідних щодо рецептора GPR-40.

**Результати та їх обговорення.** Було синтезовано *cis*- та *транс*-ізомери 3-(4-гідроксифеніл)циклобутанкарбонової кислоти, а також їх похідні, що виявили мікромольну активність як агоністи рецептора GPR-40.

**Експериментальна частина.** Метильовий естер 3-(4-гідроксифеніл)циклобутанкарбонової кислоти було одержано у вигляді суміші *cis*- та *транс*-ізомерів у три стадії, виходячи з комерційно доступної 3-оксоциклобутанкарбонової кислоти. Подальше перетворення цієї речовини на ізомерно чисті 3-(4-гідроксифеніл)циклобутанкарбонові кислоти було досягнуто у п'ять стадій, що ґрунтувалося на хроматографічному розділенні діастереомерних амідних похідних. Нові ліганди рецептора GPR-40 одержано шляхом *O*-алкілювання за фенольним атомом кисню відповідного метилового естеру кислоти. Біологічну активність синтезованих агоністів досліджено на стабільній лінії клітин яєчників китайського хом'яка (CHO), яка експресує людський рецептор GPR-40, за допомогою флуориметричного біотесту.

**Висновки.** Розроблено ефективний підхід до синтезу 3-(4-гідроксифеніл)циклобутанкарбонової кислоти, що дозволяє одержати її у вигляді двох індивідуальних *cis/транс*-стереоізомерів. Для демонстрації можливості біоізомерної заміни етиленової ланки в структурі агоністів рецепторів вільних жирних кислот (FFAR) на циклобутанове кільце було також синтезовано чотири нові ліганди GPR-40, що мали мікромольну активність.

**Ключові слова:** циклобутан; GPR-40; FFAR; агоніст; цукровий діабет

I. O. Feskov<sup>1,2</sup>, I. S. Kondratov<sup>1,2</sup>, Yu. O. Kuchkovska<sup>2,3</sup>, V. S. Naumchyk<sup>2</sup>,  
O. V. Onopchenko<sup>2</sup>, O. O. Grygorenko<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> V. P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Ukraine

<sup>2</sup> Enamine Ltd, Ukraine

<sup>3</sup> Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine

### The synthesis of *cis*- and *trans*-3-(4-hydroxyphenyl)cyclobutanecarboxylic acids and the study of their derivatives as GPR-40 receptor ligands

**Aim.** To synthesize *cis*- and *trans*-isomers of 3-(4-hydroxyphenyl)cyclobutanecarboxylic acid and evaluate the biological activity of their derivatives against GPR-40.

**Results and discussion.** *Cis*- and *trans*-isomers of 3-(4-hydroxyphenyl)cyclobutanecarboxylic acid were synthesized. The derivatives of this compound were tested as GPR-40 agonists and exhibited the micromolar activity.

**Experimental part.** The methyl ester of 3-(4-hydroxyphenyl)cyclobutanecarboxylic acid was obtained as a mixture of *cis/trans*-isomers in 3 steps starting from a commercially available 3-oxocyclobutanecarboxylic acid. Further transformation of this compound into isomerically pure 3-(4-hydroxyphenyl)cyclobutanecarboxylic acids was achieved in five steps based on the chromatographic separation of diastereomeric amide derivatives. New GPR-40 ligands were obtained by *O*-alkylation of a phenolic oxygen atom of the corresponding carboxylic acid methyl ester. The biological activity of the agonists synthesized was studied using a fluorometric bioassay and the engineered Chinese hamster ovary (CHO) stable cell line expressing the human GPR-40.

**Conclusions.** An effective synthetic approach to 3-(4-hydroxyphenyl)cyclobutanecarboxylic acid allowing to isolate two single *cis/trans*-stereoisomers of this compound has been developed. In order to demonstrate the possibility for the bioisosteric replacement of the ethylene moiety in the structures of free fatty acid receptor (FFAR) agonists by the cyclobutane ring, four new GPR-40 ligands possessing the micromolar activity have been synthesized.

**Key words:** cyclobutane; GPR-40; FFAR; agonist; diabetes mellitus

Цукровий діабет другого типу є захворюванням ендокринної системи, за якого спостерігається погіршена секреція інсуліну, резистентність до інсуліну або їх комбінація [1–3]. Таке порушення спричиняє високий рівень глюкози в крові, а також порушення метаболізму ліпідів та білків. Відповідно до даних, оприлюднених Міжнародною федерацією діабету (International Diabetes Federation, IDF), станом на 2019 рік приблизно 1 з 11 осіб віком від 20 до 79 років хворіє на діабет (загалом 463 мільйонів людей) [4]. При цьому цукровий діабет другого типу відповідає 90% від кількості усіх захворювань на діабет в усьому світі.

Хоча наразі доступними є доволі багато антидіабетичних засобів, що мають різний механізм дії, значна їх кількість вирізняється суттєвими побічними ефектами, такими, як гіпоглікемія, розлади шлунково-кишкового тракту, набряки [1]. Тому розробка нових ефективних та безпечних лікарських засобів для лікування діабету залишається актуальною проблемою. Однією з біологічних мішеней, для якої наразі ще немає комерційно доступних медичних препаратів, але яка є об'єктом активних досліджень останніх років, є GPR-40, що належить до класу рецепторів, спряжених з G-білками (GPCR) [5–8]. Цей рецептор є посередником стимулювального ефекту довголанцюгових вільних жирних кислот (free fatty acids, FFA) на секрецію інсуліну.

Для відомих лігандів GPR-40 спільною структурною характеристикою є наявність фрагмента 3-фенілпропанової кислоти, ароматичного ядра та лінкеру, що з'єднує їх (рис. 1). Серед синтетичних агоністів GPR-40 сполука **1**, що також відома

як **TAK-875**, досягла третьої фази клінічних випробувань. Однак 2013 року дослідження та застосування цього препарату було скасовано через виявлену гепатотоксичність. Тим не менш, важливість розробки нових структурних аналогів, що проявляють наномолярну активність щодо GPR-40 (рис. 1) та мають більш сприятливий фармакокінетичний та фармакодинамічний (ADMET) профіль, залишається в центрі уваги вчених, про що свідчать численні наукові публікації [9–19].

Цікавим підходом до оптимізації структури лігандів GPR-40 є введення додаткових конформаційних обмежень у молекулярний каркас сполук. Наприклад, введення трициклічної спіроциклічної системи в структуру **AM-5262** (**6**,  $EC_{50} = 81$  нМ) дозволило досягти кращого фармакокінетичного профілю у щурів та вищої селективності дії [19]. Подібним чином застосування ще більш конформаційно жорсткої системи в структурі сполуки **7** дозволило досягти ще вищої активності та селективності ( $EC_{50} = 13$  нМ) [9].

З огляду на практичне значення конформаційних обмежень для досягнення найбільш енергетично вигідної геометрії молекули ліганду, а також важливість циклобутанових похідних у медичній хімії [20], нами було запропоновано нову структурну модифікацію агоністів GPR-40, яку подано на рис. 2. Заміна етиленової ланки на циклобутанове кільце (сполука **8**) робить можливим одержання двох стереоізомерних аналогів з різним просторовим розташуванням карбоксильної групи та арильного фрагмента відносно одного. При цьому збільшення відстані між цими двома функціональними групами в такому випадку

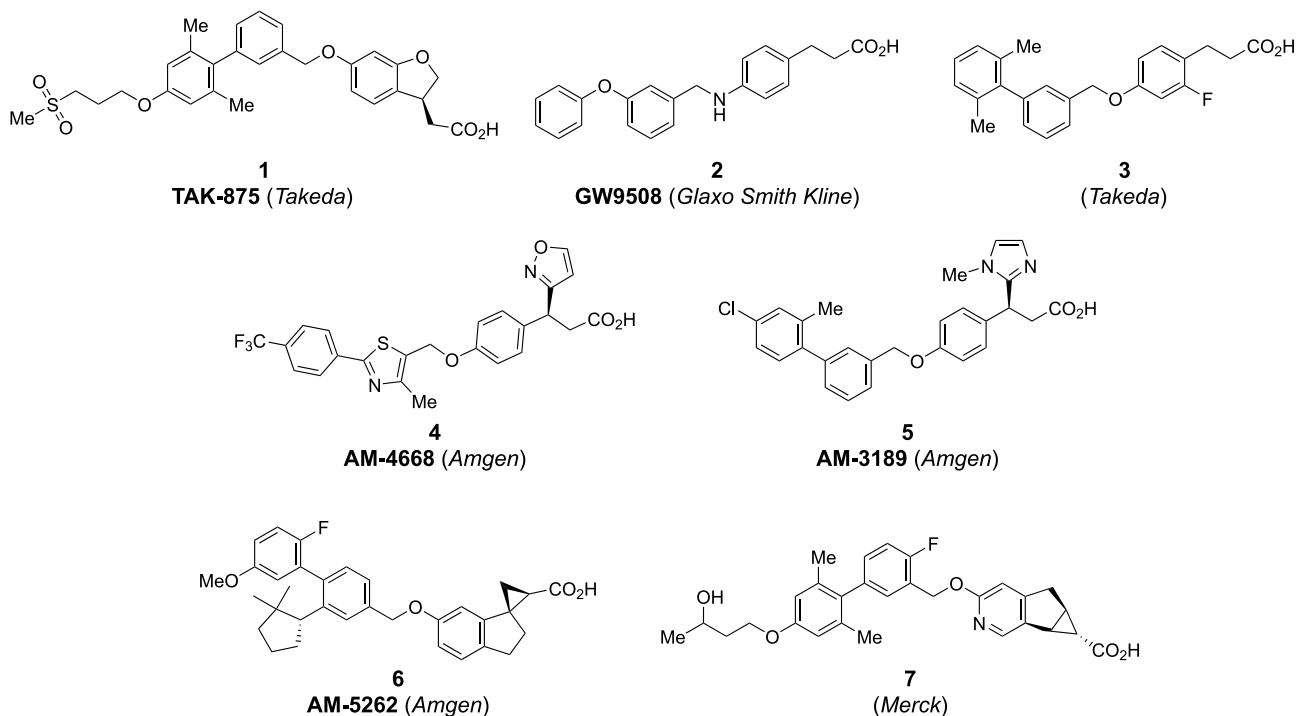


Рис. 1. GPR-40 агоністи, описані в літературних джерелах

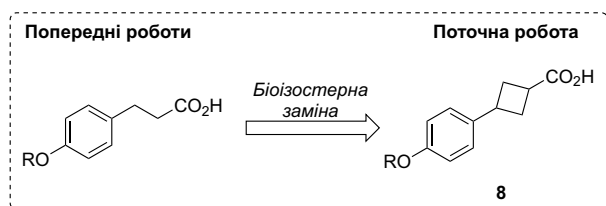


Рис. 2. Дизайн нових циклобутанвмісних агоністів GPR-40

є мінімальним. Отже, метою цієї роботи було одержати ізомерно чисті 3-(4-гідроксифеніл)циклобутанкарбонові кислоти та продемонструвати можливість їх застосування як будівельних блоків для конструювання нових агоністів GPR-40.

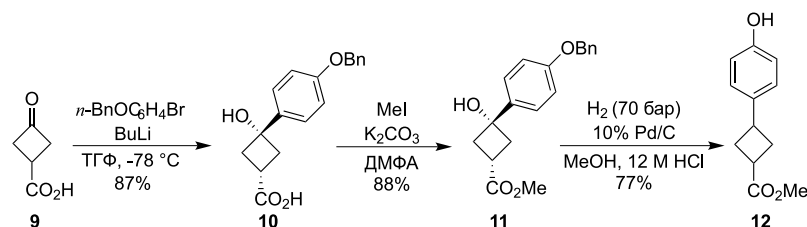
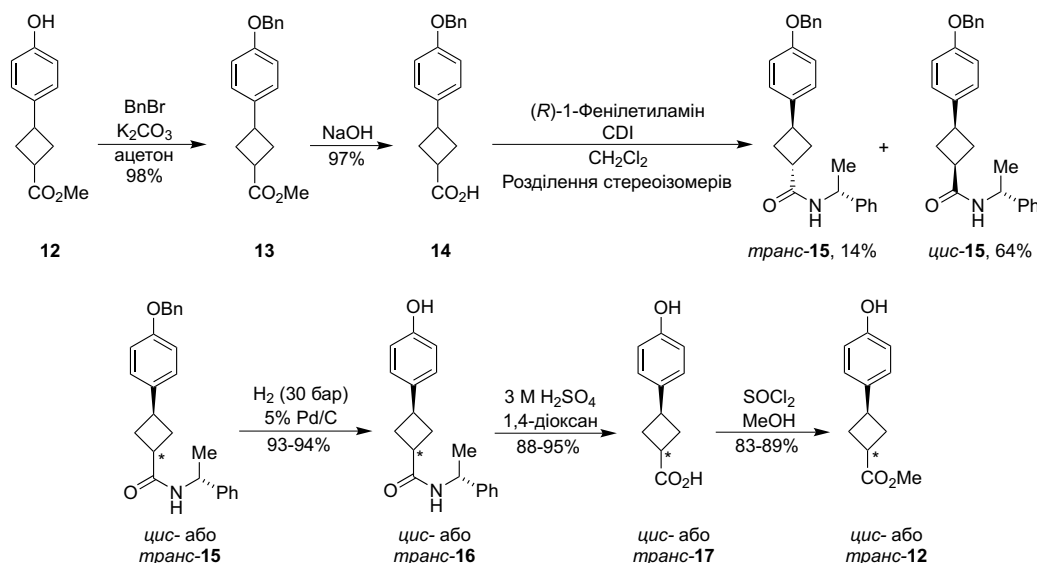
Для одержання проміжного метилового естеру 3-(4-гідроксифеніл)циклобутанкарбонової кислоти (**12**) було застосовано тристадійну синтетичну послідовність з використанням як вихідної сполуки 3-оксоциклобутанкарбонової кислоти (**9**) (схема 1). Після приєднання *in situ* згенерованого ариллітійового реагенту до вихідного кетону **9** з утворенням гідроксикислоти **10** (вихід 87%) було проведено естерифікацію карбоксильної групи у **10** за допомогою MeI (вихід 88%). Подальше дебензилювання **11** в атмосфері водню призвело до одержання сполуки **12** у вигляді суміші *цис*- та *транс*-ізомерів, які не можна розділити хроматографічно (вихід 77%).

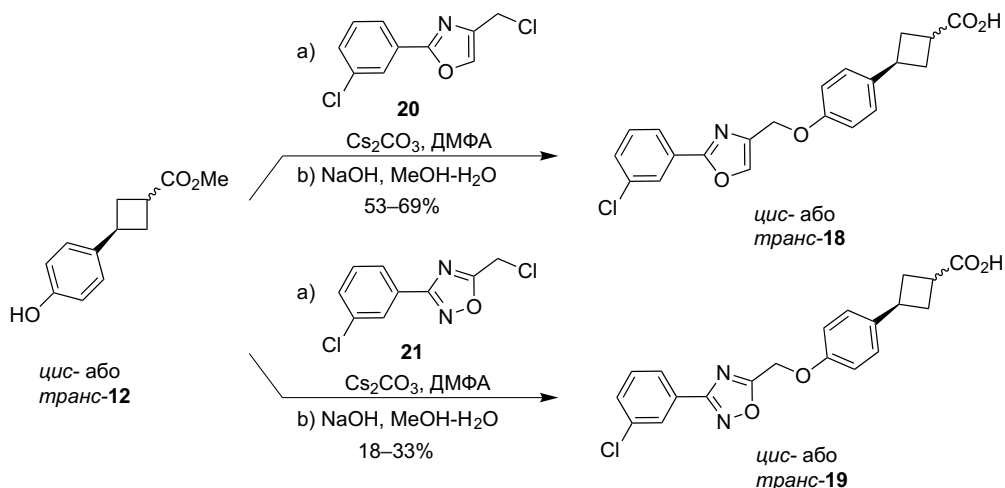
Наступним завданням було одержати два чистих стереоізомери речовини **12** для подальших

перетворень. Для цього речовину **12** було переведено у сполуку **14** послідовним *O*-бензилюванням та гідролізом метилового естеру (вихід 95% за дві стадії). Ключовим етапом розділення було одержання двох діастереомерних амідів **15** із кислоти **14** та (*R*)-1-фенілетиламіну (схема 2). Після хроматографічного розділення *цис*-**15** та *транс*-**15** дві стереоізомерно чисті сполуки було далі перетворено на *цис*-**12** та *транс*-**12** відповідно. Тристадійна послідовність, застосована до проміжних сполук **15**, охоплювала дебензилювання, гідроліз аміду **16** та естерифікацію **17**.

У результаті було одержано дві похідні циклобутанкарбонової кислоти, що є потенційними будівельними блоками для перевірки можливості біоізоостерної заміни ланки -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- у 3-фенілпропановій кислоті на циклобутанове кільце. З метою демонстрації можливого застосування запропонованої структурної модифікації для одержання нових агоністів GPR-40 нами було проведено *O*-алкілювання *цис*- та *транс*-ізомерів **12** (схема 3). Подальший гідроліз метилового естеру було проведено без додаткового очищення проміжного продукту, що дозволило одержати *цис*-/*транс*-**18** та *цис*-/*транс*-**19** з виходом до 69%.

Біологічну активність сполук *цис*-/*транс*-**18** та *цис*-/*транс*-**19** далі було вивчено флуориметрично на культурі клітин яєчників китайського хом'яка (CHO), що експресують GPR-40, за допомогою біотесту FLIPR (fluorometric imaging plate

Схема 1. Синтез проміжного гідроксиестеру **12** (суміш діастереомерів)Схема 2. Одержання діастереомерно чистих *цис*- та *транс*-ізомерів гідроксиестеру **12** (суміш діастереомерів)

Схема 3. Синтез GPR-40 агоністів *цис/транс*-18 та *цис/транс*-19

reader) (рис. 3). Виявлено, що досліджувані сполуки демонстрували мікромольну активність (EC<sub>50</sub>), що підтверджує можливість застосування циклобутанового фрагмента як біоізомеру етиленового містка. Хоча синтезовані нами ліганди мали нижчу ефективність, ніж інші відомі на сьогодні агоністи GPR-40, подальша модифікація не лише етиленової ланки у «голові» ліганду, а й ароматичної частини у його «хвості» може потенційно призвести до підвищення біологічної активності та більш сприятливих значень фізико-хімічних параметрів відповідних похідних. Також варто зазначити, що різниця в активності *цис*- та *транс*-ізомерів **18** та **19** є незначною, а отже, для подальших досліджень можна використовувати суміш обох стереоізомерів без розділення.

## Висновки

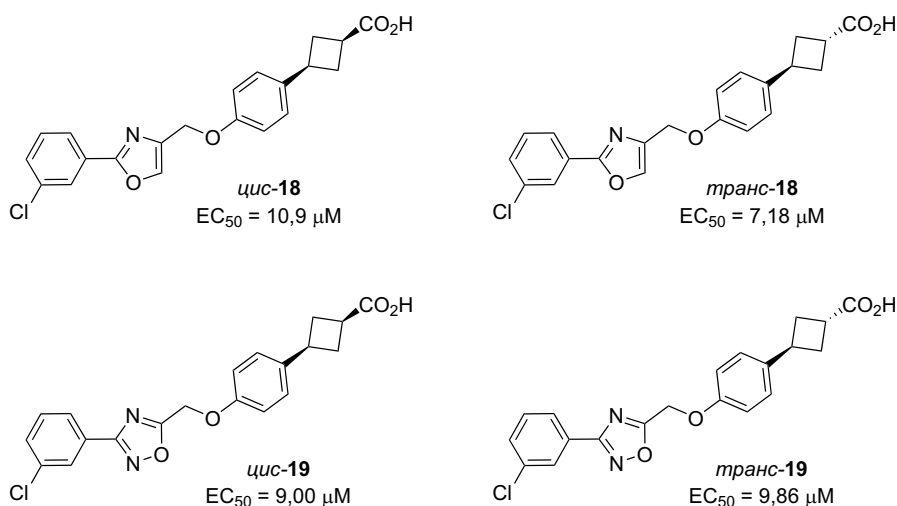
У результаті виконання дослідження було розроблено ефективний підхід до синтезу 3-(4-гідроксифеніл)циклобутанкарбонової кислоти, що дозволяє одержати її у вигляді двох індивідуальних *цис*- та *транс*-стереоізомерів. Для демонстрації можливості біоізомерної заміни етиленової

ланки в структурі агоністів рецепторів вільних жирних кислот (FFAR) на циклобутанове кільце додатково було синтезовано чотири нові ліганди рецептора GPR-40, що проявили мікромольну активність як його агоністи.

## Експериментальна частина

### Хімічна частина

Розчинники було очищено за допомогою стандартних методів. У дослідженні використано вихідні речовини виробництва Acros, Merck, Fluka та НВП «Єнамін». Температури плавлення було виміряно за допомогою автоматизованого приладу MPA100 OptiMelt. Спектри <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР одержано на спектрометрах Varian Unity Plus 400 (400 МГц для <sup>1</sup>H ЯМР, 101 МГц для <sup>13</sup>C ЯМР) і Bruker 170 Avance 500 (500 МГц для <sup>1</sup>H ЯМР, 126 МГц для <sup>13</sup>C ЯМР) за 25 °С, хімічний зсув визначено в м.ч., константа спин-спінової взаємодії в Гц, мультиплетність визначено як: с – синглет, д – дублет, т – триплет, к – кuartет, дд – дублет дублетів, м – мультиплет, уш. – уширений сигнал. Тетраметилсилан було використано як внутрішній стандарт. Хімічні зсуви СН, СН<sub>2</sub> та СН<sub>3</sub> груп у <sup>13</sup>C ЯМР-спектрах було співвід-

Рис. 3. Агоністична активність синтезованих сполук **18** та **19**

несено за допомогою АРТ (Attached Proton Test) експерименту. Колонкову хроматографію застосовували з силікагелем 60 (Merck, розмір частинок 0,040–0,063 мм). Чистоту сполук контролювали за допомогою ТШХ (silica gel 60 F254, Merck). Мас-спектри було записано на приладі Agilent 1100 LCMSD SL (хімічна іонізація (CI)).

Для синтезованих сполук **12–19** виходи, температури плавлення, дані мас-спектрів (табл. 1),  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрів (табл. 2) та  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектрів (табл. 3) наведено у відповідних таблицях.

**Метилловий естер 3-(4-гідроксифеніл)циклобутанкарбонової кислоти (12).** До розчину 1-(бензилокси)-4-бромобензену (154,0 г; 585 ммоль) у ТГФ (1,5 л) додали *n*-BuLi (2,5 М у гексані, 234 мл, 585 ммоль) під атмосферою аргону за  $-78^\circ\text{C}$ . Після перемішування реакційної суміші за цих умов упродовж 1 години по краплям додали розчин 3-оксоциклобутан-1-карбонової кислоти (**9**) (33,0 г; 289 ммоль) у ТГФ (300 мл) за  $-78^\circ\text{C}$ . Реакційній суміші дали досягти кімнатної температури, вилили у водний розчин  $\text{NaHSO}_4$  та екстрагували продукт EtOAc. Органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випарували за низького тиску. Речовину **10** очистили шляхом перекристалізації з хлороформу. Вихід – 75,4 г (87%).

До розчину сполуки **10** (55,0 г; 184 ммоль) у ДМФА (500 мл) додали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (38,2 г; 277 ммоль) та метилйодид (52,4 г; 369 ммоль). Після перемішування реакційної суміші впродовж доби її розвели водою та екстрагували продукт EtOAc. Органічний шар додатково промили водою та висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Після випаровування розчинника за зниженого тиску одержали продукт **11**, який застосовували в наступній стадії без додаткового очищення. Вихід – 50,7 г (88%).

До розчину сполуки **11** (50,0 г; 160 ммоль) у метанолі (500 мл) додали 12 М водний розчин  $\text{HCl}$  (30 мл). До цієї суміші додали 10% Pd/C (20,0 г) та залишили перемішуватися в автоклаві під атмосферою  $\text{H}_2$  (70 бар) впродовж 7 днів. Після цього каталізатор відфільтрували, а фільтрат випарували за зниженого тиску. Одержаний продукт **12** очистили хроматографічно, використовуючи систему гексан–EtOAc (2:1) як елюент ( $R_f = 0,53$ ). Вихід – 25,5 г (77%). Загальний вихід сполуки **12** за три стадії, виходячи з **9**, становив 59%. Сполуку **12** було одержано як суміш *цис*-/*транс*-ізомерів (4:1).

**Метилловий естер 3-(4-(бензилокси)феніл)циклобутанкарбонової кислоти (13).** Суміш сполуки **12** (12,4 г; 59,9 ммоль), бензил броміду (11,3 г; 65,9 ммоль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (16,5 г; 120 ммоль) в ацетоні (120 мл) кип'ятили впродовж доби. Після охолодження реакційну суміш відфільтрували, а фільтрат упарили за зниженого тиску. Вихід – 17,4 г (98%). Прозоре масло. Сполуку **13** було одержано як суміш *цис*-/*транс*-ізомерів (4:1).

Таблиця 1

Температури плавлення та дані мас-спектрів синтезованих сполук **12–19**

Сполука	Т. пл., $^\circ\text{C}$	MS (APCI)
<b>12</b>	Масло	207 [M+H] <sup>+</sup>
<b>13</b>	Масло	297 [M+H] <sup>+</sup>
<b>14</b>	141–142	281 [M–H] <sup>–</sup>
<i>транс</i> - <b>15</b>	129–131	386 [M+H] <sup>+</sup>
<i>цис</i> - <b>15</b>	133–134	386 [M+H] <sup>+</sup>
<i>транс</i> - <b>16</b>	125–127	296 [M+H] <sup>+</sup>
<i>цис</i> - <b>16</b>	75–77	296 [M+H] <sup>+</sup>
<i>транс</i> - <b>17</b>	137–139	191 [M–H] <sup>–</sup>
<i>цис</i> - <b>17</b>	148–149	191 [M–H] <sup>–</sup>
<i>транс</i> - <b>12</b>	Масло	207 [M+H] <sup>+</sup>
<i>цис</i> - <b>12</b>	149–151	207 [M+H] <sup>+</sup>
<i>транс</i> - <b>18</b>	Аморфна	384 [M+H] <sup>+</sup>
<i>цис</i> - <b>18</b>	Аморфна	384 [M+H] <sup>+</sup>
<i>транс</i> - <b>19</b>	Аморфна	385 [M+H] <sup>+</sup>
<i>цис</i> - <b>19</b>	Аморфна	385 [M+H] <sup>+</sup>

**3-(4-(Бензилокси)феніл)циклобутанкарбонова кислота (14).** Розчин сполуки **13** (17,0 г; 57,4 ммоль) у ТГФ (70 мл) додали до 210 мл водного розчину  $\text{NaOH}$  (11,5 г; 288 ммоль). Після перемішування реакційної суміші за кип'ятіння впродовж доби розчин охолодили до кімнатної температури, додали 1 М водний розчин  $\text{NaHSO}_4$  до кислої реакції середовища та екстрагували EtOAc. Органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випарували за зниженого тиску. Вихід – 15,7 г (97%). Сполуку **14** було одержано як суміш *цис*- та *транс*-ізомерів (4:1).

**Загальна методика одержання сполук 15.** До розчину кислоти **14** (15,5 г; 54,9 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  додали порціями 1,1'-карбонілдіімідазол (9,80 г; 60,5 ммоль). Після перемішування реакційної суміші за кімнатної температури впродовж 1 години додали краплями (*R*)-1-фенілетан-1-амін (7,33 г; 60,5 ммоль). Отриманий розчин залишили перемішуватися впродовж доби, потім промили водою, 1 М водним розчином  $\text{NaHSO}_4$  та екстрагували продукт EtOAc. Органічний шар просушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випарували за зниженого тиску. Унаслідок цього одержали суміш *цис*-**15** та *транс*-**15** у приблизному співвідношенні 4:1. Розділення двох стереоізомерів було проведено хроматографічно з використанням системи гексан–EtOAc– $\text{Et}_3\text{N}$  (3:1:0,2) як елюента.

***транс*-3-(4-(Бензилокси)феніл)-*N*-((*R*)-1-фенілетил)циклобутанкарбоксамід (*транс*-**15**).** Біла тверда речовина. ТШХ:  $R_f = 0,32$  (гексан–EtOAc– $\text{Et}_3\text{N}$  (3:1:0,2)). Вихід – 2,96 г (14%).

***цис*-3-(4-(Бензилокси)феніл)-*N*-((*R*)-1-фенілетил)циклобутанкарбоксамід (*цис*-**15**).** Біла

Таблиця 2

Дані  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрів синтезованих сполук 12–19

Сполука	$^1\text{H}$ ЯМР
13	Суміш <i>цис</i> -/ <i>транс</i> -ізомерів (4:1), (500 МГц, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ , м.ч.: 2,37–2,52 (2H, м, $2\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$ ); 2,56–2,78 (2H, м, $2\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$ ); 3,00–3,24 (1H, м, $\text{CHC}=\text{O}$ ); 3,35–3,50 (0,8H, м, $\text{CHAr}$ ); 3,70–3,85 (3,2H, м, $\text{CH}_3$ та $\text{CHAr}$ ); 5,09 (2H, с, $\text{CH}_2\text{OAr}$ ); 6,95–7,02 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , м); 7,17–7,27 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , м); 7,32–7,40 ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ , м); 7,42 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , т, $J = 7,3$ Гц); 7,48 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , д, $J = 7,4$ Гц)
14	Суміш <i>цис</i> -/ <i>транс</i> -ізомерів (4:1), (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ , м.ч.: 2,32–2,52 (2H, м, $2\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$ ); 2,53–2,79 (2H, м, $2\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$ ); 3,05–3,24 (1H, м, $\text{CHC}=\text{O}$ ); 3,43 (0,8H, квінт, $J = 9,1$ Гц, $\text{CHAr}$ ) та 3,76 (0,2H, квінт, $J = 8,5$ Гц, $\text{CHAr}$ ); 5,06 (2H, с, $\text{CH}_2\text{OAr}$ ); 6,95 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , д, $J = 8,6$ Гц); 7,19 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , д, $J = 8,6$ Гц); 7,30–7,48 ( $5\text{H}_{\text{аром}}$ , м); 10,98 (1H, уш. с, OH)
<i>транс</i> -15	(400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ , м.ч.: 1,51 (3H, м, $\text{CH}_3$ ); 2,24–2,39 (2H, м, $2\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$ ); 2,56–2,73 (2H, м, $2\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$ ); 2,88–3,01 (1H, м, $\text{CHC}=\text{O}$ ); 3,60–3,79 (1H, м, $\text{CHAr}$ ); 5,04 (1H, с, $\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}\text{OAr}$ ); 5,05 (1H, с, $\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}\text{OAr}$ ); 5,11–5,24 (1H, м, $\text{PhCHNH}$ ); 5,72 (1H, уш. с, NH); 6,84–6,97 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , м); 7,05–7,19 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , м); 7,21–7,47 ( $10\text{H}_{\text{аром}}$ , м)
<i>цис</i> -15	(500 МГц, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ , м.ч.: 1,51 (3H, д, $J = 6,9$ Гц, $\text{CH}_3$ ); 2,32–2,46 (2H, м, $2\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$ ); 2,46–2,60 (2H, м, $2\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$ ); 2,92 (1H, квінт, $J = 8,9$ Гц, $\text{CHC}=\text{O}$ ); 3,28–3,41 (1H, м, $\text{CHAr}$ ); 5,06 (2H, с, $\text{CH}_2\text{OAr}$ ); 5,16 (1H, квінт, $J = 6,9$ Гц, $\text{PhCHNH}$ ); 5,80 (1H, д, $J = 6,9$ Гц, NH); 6,94 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , д, $J = 8,4$ Гц); 7,20 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , д, $J = 8,4$ Гц); 7,24–7,48 ( $10\text{H}_{\text{аром}}$ , м)
<i>транс</i> -16	(400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ , м.ч.: 1,51 (3H, д, $J = 6,9$ Гц, $\text{CH}_3$ ); 2,23–2,40 (2H, м, $2\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$ ); 2,56–2,72 (2H, м, $2\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$ ); 2,87–3,03 (1H, м, $\text{CHC}=\text{O}$ ); 3,68 (1H, квінт, $J = 8,4$ Гц, $\text{CHAr}$ ); 5,18 (1H, квінт, $J = 7,1$ Гц, $\text{PhCHNH}$ ); 5,51–5,78 (2H, м, OH та NH); 6,79 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , д, $J = 8,4$ Гц); 7,07 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , д, $J = 8,4$ Гц); 7,18–7,45 ( $5\text{H}_{\text{аром}}$ , м)
<i>цис</i> -16	(400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ , м.ч.: 1,50 (3H, д, $J = 6,9$ Гц, $\text{CH}_3$ ); 2,30–2,59 (4H, м, $2\text{CH}_2$ ); 2,88 (1H, квінт, $J = 8,7$ Гц, $\text{CHC}=\text{O}$ ); 3,33 (1H, квінт, $J = 9,3$ Гц, $\text{CHAr}$ ); 5,14 (1H, квінт, $J = 6,9$ Гц, $\text{PhCHNH}$ ); 5,68 (1H, уш. с, NH); 6,84 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , д, $J = 8,2$ Гц); 7,09 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , д, $J = 8,2$ Гц); 7,20–7,40 (6H, м, $5\text{H}_{\text{аром}}$ та OH)
<i>транс</i> -17	(400 МГц, $\text{MeOD}$ ), $\delta$ , м.ч.: 2,26–2,40 (2H, м, $2\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$ ); 2,50–2,63 (2H, м, $2\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$ ); 3,07 (1H, тт, $J = 9,6, 4,5$ Гц, $\text{CHC}=\text{O}$ ); 3,50–3,65 (1H, м, $\text{CHAr}$ ); 6,70 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , д, $J = 8,3$ Гц); 7,05 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , д, $J = 8,3$ Гц)
<i>цис</i> -17	(400 МГц, $\text{MeOD}$ ), $\delta$ , м.ч.: 2,15–2,32 (2H, м, $2\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$ ); 2,42–2,57 (2H, м, $2\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$ ); 2,97–3,09 (1H, м, $\text{CHC}=\text{O}$ ); 3,28–3,38 (1H, м, $\text{CHAr}$ ); 6,69 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , д, $J = 8,4$ Гц); 7,03 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , д, $J = 8,4$ Гц)
<i>транс</i> -12	(400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ , м.ч.: 2,30–2,43 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$ ); 2,56–2,70 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$ ); 3,13 (1H, тт, $J = 9,6, 4,5$ Гц, $\text{CHC}=\text{O}$ ); 3,62–3,71 (1H, м, $\text{CHAr}$ ); 3,74 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 5,60 (1H, уш. с, OH); 6,80 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , д, $J = 8,3$ Гц); 7,07 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , д, $J = 8,3$ Гц)
<i>цис</i> -12	(400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ , м.ч.: 2,28–2,42 (2H, м, $2\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$ ); 2,50–2,63 (2H, м, $2\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$ ); 2,97–3,18 (1H, м, $\text{CHC}=\text{O}$ ); 3,43–3,24 (1H, м, $\text{CHAr}$ ); 3,70 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 5,43 (1H, уш. с, OH); 6,79 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , д, $J = 8,3$ Гц); 7,08 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , д, $J = 8,2$ Гц)
<i>транс</i> -18	(500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$ ), $\delta$ , м.ч.: 2,24–2,36 (2H, м, $2\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$ ); 2,43–2,51 (2H, м, $2\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$ ); 2,98–3,11 (1H, м, $\text{CHC}=\text{O}$ ); 3,48–3,62 (1H, м, $\text{CHAr}$ ); 5,04 (2H, с, $\text{CH}_2\text{OAr}$ ); 7,00 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , д, $J = 8,4$ Гц); 7,22 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , д, $J = 8,4$ Гц); 7,55–7,66 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , м); 7,91–8,00 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , м); 8,35 ( $1\text{H}_{\text{азол}}$ , с); 12,19 (1H, уш. с, OH)
<i>цис</i> -18	(500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$ ), $\delta$ , м.ч.: 2,09–2,21 (2H, м, $2\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$ ); 2,43–2,55 (2H, м, $2\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$ ); 2,96–3,04 (1H, м, $\text{CHC}=\text{O}$ ); 3,33–3,41 (1H, м, $\text{CHAr}$ ); 5,03 (2H, с, $\text{CH}_2\text{OAr}$ ); 6,98 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , д, $J = 8,0$ Гц); 7,16 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , д, $J = 8,0$ Гц); 7,55–7,66 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , м); 7,91–7,99 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , м); 8,33 ( $1\text{H}_{\text{азол}}$ , с); 12,10 (1H, уш. с, OH)
<i>транс</i> -19	(500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$ ), $\delta$ , м.ч.: 2,23–2,34 (2H, м, $2\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$ ); 2,43–2,52 (2H, м, $2\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$ ); 2,98–3,09 (1H, м, $\text{CHC}=\text{O}$ ); 3,52–3,61 (1H, м, $\text{CHAr}$ ); 5,58 (2H, с, $\text{CH}_2\text{OAr}$ ); 7,03 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , д, $J = 8,4$ Гц); 7,25 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , д, $J = 8,4$ Гц); 7,58–7,65 ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ , м); 7,66–7,73 ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ , м); 7,95–8,03 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , м); 12,17 (1H, уш. с, OH)
<i>цис</i> -19	(500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$ ), $\delta$ , м.ч.: 2,08–2,21 (2H, м, $2\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$ ); 2,42–2,52 (2H, м, $2\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$ ); 2,95–3,06 (1H, м, $\text{CHC}=\text{O}$ ); 3,31–3,41 (1H, м, $\text{CHAr}$ ); 5,57 (2H, с, $\text{CH}_2\text{OAr}$ ); 7,03 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , д, $J = 8,4$ Гц); 7,19 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , д, $J = 8,4$ Гц); 7,59–7,65 ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ , м); 7,66–7,73 ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ , м); 7,94–8,02 ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , м); 12,13 (1H, уш. с)

тверда речовина. ТШХ:  $R_f = 0,25$  (гексан–EtOAc– $\text{Et}_3\text{N}$  (3:1:0,2)). Вихід – 13,64 г (64%).

***транс*-3-(4-Гідроксифеніл)-*N*-((*R*)-1-фенілетил)циклобутанкарбоксамід (*транс*-16).** До розчину сполуки *транс*-15 (1,80 г; 4,67 ммоль) у метанолі (60 мл) додали 5% Pd/C (0,40 г) та залишили перемішуватися під атмосферою  $\text{H}_2$  (30 бар) в автоклаві впродовж двох діб. Після цього катализатор відфільтрували, а фільтрат упарили за зниженого тиску. Отриманий продукт очистили шля-

хом перекристалізації із суміші EtOAc–гексан. Вихід 1,28 г (93%). Біла тверда речовина.

***цис*-3-(4-Гідроксифеніл)-*N*-((*R*)-1-фенілетил)циклобутанкарбоксамід (*цис*-16).** Сполуку *цис*-16 було одержано з вихідної речовини *цис*-15 (3,00 г; 7,78 ммоль) за тією ж методикою, що й сполуку *транс*-16. Вихід – 2,17 г (94%). Біла тверда речовина.

***транс*-3-(4-Гідроксифеніл)циклобутанкарбонова кислота (*транс*-17).** 3 М водний розчин

Таблиця 3

Дані  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектрів синтезованих сполук 12–19

Сполука	$^{13}\text{C}$ ЯМР
<b>13</b>	Суміш <i>цис</i> -/ <i>транс</i> -ізомерів (4:1), (126 МГц, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ , м.ч.: 32,31 та 33,28 ( $\text{CH}_2$ ); 33,88 та 34,61 ( $\text{CH}$ ); 35,38 та 36,43 ( $\text{CH}$ ); 51,56 та 51,71 ( $\text{CH}_3$ ); 70,14 ( $\text{CH}_2\text{OAr}$ ); 114,87 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 127,41 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 127,53 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 127,86 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 128,55 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 137,12 та 137,29 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 137,69 та 137,86 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 157,31 та 157,42 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 175,25 та 176,49 ( $\text{C}=\text{O}$ )
<b>14</b>	Суміш <i>цис</i> -/ <i>транс</i> -ізомерів (4:1), (101 МГц, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ , м.ч.: 32,26 та 33,19 ( $\text{CH}_2$ ); 33,86 та 34,68 ( $\text{CH}$ ); 35,27 та 36,40 ( $\text{CH}$ ); 70,11 ( $\text{CH}_2\text{OAr}$ ); 114,81 та 114,87 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 127,37 та 127,50 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 127,60 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 127,97 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 128,62 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 136,93 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 137,16 та 137,48 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 157,28 та 157,40 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 181,45 та 182,86 ( $\text{C}=\text{O}$ )
<i>транс</i> - <b>15</b>	(101 МГц, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ , м.ч.: 21,90 ( $\text{CH}_3$ ); 32,42 ( $\text{CH}_2$ ); 32,48 ( $\text{CH}_2$ ); 36,33 ( $2\times\text{CH}$ ); 48,82 ( $\text{ArCHNH}$ ); 70,18 ( $\text{CH}_2\text{OAr}$ ); 114,86 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 126,26 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 127,46 ( $2\times\text{C}_{\text{аром}}$ ); 127,56 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 128,02 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 128,68 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 128,80 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 137,27 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 138,08 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 143,49 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 157,22 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 174,61 ( $\text{C}=\text{O}$ )
<i>цис</i> - <b>15</b>	(126 МГц, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ , м.ч.: 21,86 ( $\text{CH}_3$ ); 33,23 ( $\text{CH}_2$ ); 33,25 ( $\text{CH}_2$ ); 35,15 ( $\text{CH}$ ); 35,91 ( $\text{CH}$ ); 48,71 ( $\text{ArCHNH}$ ); 70,19 ( $\text{CH}_2\text{OAr}$ ); 114,83 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 126,25 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 127,40 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 127,52 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 127,71 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 127,96 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 128,63 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 128,75 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 137,29 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 137,33 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 143,46 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 157,38 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 173,46 ( $\text{C}=\text{O}$ )
<i>транс</i> - <b>16</b>	(101 МГц, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ , м.ч.: 21,91 ( $\text{CH}_3$ ); 32,40 ( $\text{CH}_2$ ); 32,45 ( $\text{CH}_2$ ); 36,20 ( $\text{CH}$ ); 36,37 ( $\text{CH}$ ); 49,04 ( $\text{ArCHNH}$ ); 115,45 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 126,25 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 127,48 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 127,52 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 128,83 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 136,94 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 143,23 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 154,72 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 175,26 ( $\text{C}=\text{O}$ )
<i>цис</i> - <b>16</b>	(101 МГц, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ , м.ч.: 21,81 ( $\text{CH}_3$ ); 33,25 ( $\text{CH}_2$ ); 33,45 ( $\text{CH}_2$ ); 35,20 ( $\text{CH}$ ); 36,03 ( $\text{CH}$ ); 49,13 ( $\text{ArCHNH}$ ); 115,52 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 126,33 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 127,62 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 127,75 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 128,87 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 135,96 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 142,99 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 155,19 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 174,24 ( $\text{C}=\text{O}$ )
<i>транс</i> - <b>17</b>	(126 МГц, $\text{MeOD}$ ), $\delta$ , м.ч.: 33,46 ( $\text{CH}_2$ ); 35,72 ( $\text{CH}$ ); 37,80 ( $\text{CH}$ ); 116,15 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 128,25 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 137,54 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 156,65 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 180,01 ( $\text{C}=\text{O}$ )
<i>цис</i> - <b>17</b>	(101 МГц, $\text{MeOD}$ ), $\delta$ , м.ч.: 34,39 ( $\text{CH}_2$ ); 34,95 ( $\text{CH}$ ); 36,46 ( $\text{CH}$ ); 116,04 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 128,40 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 137,05 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 156,72 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 178,93 ( $\text{C}=\text{O}$ )
<i>транс</i> - <b>12</b>	(101 МГц, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ , м.ч.: 32,36 ( $\text{CH}_2$ ); 34,70 ( $\text{CH}$ ); 36,43 ( $\text{CH}$ ); 52,13 ( $\text{CH}_3$ ); 115,37 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 127,54 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 137,15 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 154,29 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 177,41 ( $\text{C}=\text{O}$ )
<i>цис</i> - <b>12</b>	(101 МГц, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ , м.ч.: 33,42 ( $\text{CH}_2$ ); 33,94 ( $\text{CH}$ ); 35,41 ( $\text{CH}$ ); 52,03 ( $\text{CH}_3$ ); 115,32 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 127,79 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 136,57 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 154,42 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 176,25 ( $\text{C}=\text{O}$ )

$\text{H}_2\text{SO}_4$  (50 мл) додали до розчину *транс*-**16** (1,15 г; 3,89 ммоль) у діоксані. Після перемішування реакційної суміші за кип'ятіння впродовж двох діб її охолодили до кімнатної температури, розбавили водою та екстрагували продукт  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та упарили за зниженого тиску. Одержаний продукт очистили шляхом перекристалізації із суміші  $\text{EtOAc}$ –гексан. Вихід – 0,71 г (95%). Біла тверда речовина.

***цис*-3-(4-Гідроксифеніл)циклобутанкарбонова кислота (*цис*-17).** Сполуку *цис*-**17** було одержано з вихідної речовини *цис*-**16** (2,05 г; 6,94 ммоль) за тією ж методикою, що й сполуку *транс*-**17**. Вихід – 1,17 г (88%). Біла тверда речовина.

**Метилловий естер *транс*-3-(4-гідроксифеніл)циклобутанкарбонової кислоти (*транс*-12).** До охолодженого до  $0^\circ\text{C}$  метанолу (10 мл) краплями додали  $\text{SOCl}_2$  (1,21 г; 10,2 ммоль). Сполуку *транс*-**17** (0,65 г; 3,38 ммоль) розчинили в отриманому розчині та залишили перемішуватися за кип'ятіння впродовж 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш упарили за зниженого тиску. Одержаний продукт очис-

тили хроматографічно, використовуючи систему гексан– $\text{EtOAc}$  (2:1) як елюент ( $R_f = 0,53$ ). Вихід – 0,58 г (83%). Прозоре масло.

**Метилловий естер *цис*-3-(4-гідроксифеніл)циклобутанкарбонової кислоти (*цис*-12).** Сполуку *цис*-**12** було одержано з вихідної речовини *цис*-**17** (0,65 г; 3,38 ммоль) за тією ж методикою, що й сполуку *транс*-**12**. Одержаний продукт очистили хроматографічно, використовуючи систему гексан– $\text{EtOAc}$  (2:1) як елюент ( $R_f = 0,53$ ). Вихід – 0,62 г (89%). Біла тверда речовина.

**Загальна процедура синтезу сполук 18 та 19.** До розчину вихідної сполуки **12** (0,052 г; 0,25 ммоль) у ДМФА (5 мл) додали  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,123 г; 0,375 ммоль), а потім – відповідний алкілювальний агент (0,25 ммоль). Отриману суміш залишили перемішуватися за  $60^\circ\text{C}$  впродовж 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури до суміші додали  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл) та екстрагували продукт  $\text{EtOAc}$  ( $3\times 50$  мл). Органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випарували за зниженого тиску. Отриманий продукт розчинили в  $\text{MeOH}$  (10 мл) та додали 2% водний розчин  $\text{NaOH}$  (0,02 г; 0,50 ммоль). Отриману

суміш перемішували за 60 °С впродовж 3 годин, після чого охолодили до кімнатної температури та краплями додали 5% розчин HCl до кислої реакції середовища. До отриманого розчину додали H<sub>2</sub>O (50 мл) та екстрагували продукт EtOAc (3×50 мл). Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та упарили за зниженого тиску. Кінцеві сполуки було очищено шляхом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на зворотній фазі з використанням градієнта CH<sub>3</sub>CN–H<sub>2</sub>O як елюента.

**транс-3-(4-((2-(3-Хлорофеніл)оксазол-4-іл)метокси)феніл)циклобутанкарбонова кислота (транс-18).** Бежева аморфна речовина. Вихід – 0,051 г (53%) з вихідної сполуки *транс-12* (0,052 г; 0,25 ммоль) та 4-(хлорометил)-2-(3-хлорофеніл)-оксазолу (**20**) (0,057 г; 0,25 ммоль).

**цис-3-(4-((2-(3-Хлорофеніл)оксазол-4-іл)метокси)феніл)циклобутанкарбонова кислота (цис-18).** Бежева аморфна речовина. Вихід – 0,066 г (69%) з вихідної сполуки *цис-12* (0,052 г; 0,25 ммоль) та 4-(хлорометил)-2-(3-хлорофеніл)-оксазолу (**20**) (0,057 г; 0,25 ммоль).

**транс-3-(4-((3-(3-Хлорофеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метокси)феніл)циклобутанкарбонова кислота (транс-19).** Бежева аморфна речовина. Вихід – 0,032 г (33%) з вихідної сполуки *транс-12* (0,052 г; 0,25 ммоль) та 5-(хлорометил)-

3-(3-хлорофеніл)-1,2,4-оксадіазолу (**21**) (0,057 г; 0,25 ммоль).

**цис-3-(4-((3-(3-Хлорофеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метокси)феніл)циклобутанкарбонова кислота (цис-19).** Бежева аморфна речовина. Вихід – 0,017 г (18%) з вихідної сполуки *транс-12* (0,052 г; 0,25 ммоль) та 5-(хлорометил)-3-(3-хлорофеніл)-1,2,4-оксадіазолу (**21**) (0,057 г; 0,25 ммоль).

#### Біологічна частина

Агоністичну активність сполук було визначено за допомогою стабільної лінії СНО-клітин, яка експресує людський рецептор GPR40 (стабільна СНО-GPR40 лінія клітин, створена в НВП «Єнамін» за раніше описаним протоколом [11]). Клітини було витримано протягом 1 години з кальцієвим флуоресцентним барвником Fluo-8 Calcium Assay kit, Abcam, ab112129 та протестовано з використанням приладу FLIPR Tetra High Throughput Cellular Screening System (Molecular Devices Corp.). Для визначення агоністичної активності вимірювали максимальну зміну флуоресценції щодо базової лінії. Відомий селективний агоніст FFA1 (GPR-40) – сполуку GW9508 (Selleckchem, S8014) було протестовано разом із досліджуваними сполуками як позитивний контроль.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### References

- DeFronzo, R. A.; Ferrannini, E.; Groop, L.; Henry, R. R.; Herman, W. H.; Holst, J. J.; Hu, F. B.; Kahn, C. R.; Raz, I.; Shulman, G. I.; Simonson, D. C.; Testa, M. A.; Weiss, R. Type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Dis. Primers* **2015**, *1* (1), 15019. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>.
- Eizirik, D. L.; Pasquali, L.; Snop, M. Pancreatic  $\beta$ -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2020**, *16* (7), 349–362. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0355-7>.
- Zheng, Y.; Ley, S. H.; Hu, F. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2018**, *14* (2), 88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>.
- International Diabetes Federation Home page. <https://idf.org> (Accessed Aug 3, 2020).
- Burant, C. F. Activation of GPR40 as a Therapeutic Target for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* **2013**, *36* (Supplement 2), S175–S179. <https://doi.org/10.2337/dcS13-2037>.
- Ahrén, B. Islet G protein-coupled receptors as potential targets for treatment of type 2 diabetes. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8* (5), 369–385. <https://doi.org/10.1038/nrd2782>.
- Itoh, Y.; Kawamata, Y.; Harada, M.; Kobayashi, M.; Fujii, R.; Fukusumi, S.; Ogi, K.; Hosoya, M.; Tanaka, Y.; Uejima, H.; Tanaka, H.; Maruyama, M.; Satoh, R.; Okubo, S.; Kizawa, H.; Komatsu, H.; Matsumura, F.; Noguchi, Y.; Shinohara, T.; Hinuma, S.; Fujisawa, Y.; Fujino, M. Free fatty acids regulate insulin secretion from pancreatic  $\beta$  cells through GPR40. *Nature* **2003**, *422* (6928), 173–176. <https://doi.org/10.1038/nature01478>.
- Mancini, A. D.; Poitout, V. GPR40 agonists for the treatment of type 2 diabetes: life after 'TAKing' a hit. *Diabetes Obes. Metab.* **2015**, *17* (7), 622–629. <https://doi.org/10.1111/dom.12442>.
- Chen, C.; Li, H.; Long, Y.-Q. GPR40 agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus: The biological characteristics and the chemical space. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26* (23), 5603–5612. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.10.074>.
- Defossa, E.; Wagner, M. Recent developments in the discovery of FFA1 receptor agonists as novel oral treatment for type 2 diabetes mellitus. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24* (14), 2991–3000. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.05.019>.
- Zahanich, I.; Kondratov, I.; Naumchyk, V.; Kheylik, Y.; Platonov, M.; Zozulya, S.; Krasavin, M. Phenoxymethyl 1,3-oxazoles and 1,2,4-oxadiazoles as potent and selective agonists of free fatty acid receptor 1 (GPR40). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25* (16), 3105–3111. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.06.018>.
- Liu, J.; Wang, Y.; Ma, Z.; Schmitt, M.; Zhu, L.; Brown, S. P.; Dransfield, P. J.; Sun, Y.; Sharma, R.; Guo, Q.; Zhuang, R.; Zhang, J.; Luo, J.; Tonn, G. R.; Wong, S.; Swaminath, G.; Medina, J. C.; Lin, D. C. H.; Houze, J. B. Optimization of GPR40 Agonists for Type 2 Diabetes. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5* (5), 517–521. <https://doi.org/10.1021/ml400501x>.
- Houze, J. B.; Zhu, L.; Sun, Y.; Akerman, M.; Qiu, W.; Zhang, A. J.; Sharma, R.; Schmitt, M.; Wang, Y.; Liu, J.; Liu, J.; Medina, J. C.; Reagan, J. D.; Luo, J.; Tonn, G.; Zhang, J.; Lu, J. Y.-L.; Chen, M.; Lopez, E.; Nguyen, K.; Yang, L.; Tang, L.; Tian, H.; Shuttleworth, S. J.; Lin, D. C. H. AMG 837: A potent, orally bioavailable GPR40 agonist. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (2), 1267–1270. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.10.118>.
- Christiansen, E.; Urban, C.; Grundmann, M.; Due-Hansen, M. E.; Hagesaether, E.; Schmidt, J.; Pardo, L.; Ullrich, S.; Kostenis, E.; Kassack, M.; Ulven, T. Identification of a Potent and Selective Free Fatty Acid Receptor 1 (FFA1/GPR40) Agonist with Favorable Physicochemical and in Vitro ADME Properties. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (19), 6691–6703. <https://doi.org/10.1021/jm2005699>.
- Sasaki, S.; Kitamura, S.; Negoro, N.; Suzuki, M.; Tsujihata, Y.; Suzuki, N.; Santou, T.; Kanzaki, N.; Harada, M.; Tanaka, Y.; Kobayashi, M.; Tada, N.;



- Funami, M.; Tanaka, T.; Yamamoto, Y.; Fukatsu, K.; Yasuma, T.; Momose, Y. Design, Synthesis, and Biological Activity of Potent and Orally Available G Protein-Coupled Receptor 40 Agonists. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (5), 1365–1378. <https://doi.org/10.1021/jm101405t>.
16. Christiansen, E.; Due-Hansen, M. E.; Urban, C.; Merten, N.; Pfeleiderer, M.; Karlsen, K. K.; Rasmussen, S. S.; Steensgaard, M.; Hamacher, A.; Schmidt, J.; Drewke, C.; Petersen, R. K.; Kristiansen, K.; Ullrich, S.; Kostenis, E.; Kassack, M. U.; Ulven, T. Structure–Activity Study of Dihydrocinnamic Acids and Discovery of the Potent FFA1 (GPR40) Agonist TUG-469. *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1* (7), 345–349. <https://doi.org/10.1021/ml100106c>.
17. McKeown, S. C.; Corbett, D. F.; Goetz, A. S.; Littleton, T. R.; Bigham, E.; Briscoe, C. P.; Peat, A. J.; Watson, S. P.; Hickey, D. M. B. Solid phase synthesis and SAR of small molecule agonists for the GPR40 receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (6), 1584–1589. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.12.084>.
18. Garrido, D. M.; Corbett, D. F.; Dwornik, K. A.; Goetz, A. S.; Littleton, T. R.; McKeown, S. C.; Mills, W. Y.; Smalley, T. L.; Briscoe, C. P.; Peat, A. J. Synthesis and activity of small molecule GPR40 agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16* (7), 1840–1845. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.01.007>.
19. Wang, Y.; Liu, J.; Dransfield, P. J.; Zhu, L.; Wang, Z.; Du, X.; Jiao, X.; Su, Y.; Li, A.-r.; Brown, S. P.; Kasparian, A.; Vimolratana, M.; Yu, M.; Pattaropong, V.; Houze, J. B.; Swaminath, G.; Tran, T.; Nguyen, K.; Guo, Q.; Zhang, J.; Zhuang, R.; Li, F.; Miao, L.; Bartberger, M. D.; Correll, T. L.; Chow, D.; Wong, S.; Luo, J.; Lin, D. C. H.; Medina, J. C. Discovery and Optimization of Potent GPR40 Full Agonists Containing Tricyclic Spirocycles. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4* (6), 551–555. <https://doi.org/10.1021/ml300427u>.
20. Marson C. M. New and unusual scaffolds in medicinal chemistry. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 5514–5533. <https://doi.org/10.1039/C1CS15119C>.

Received: 22. 08. 2020

Revised: 11. 10. 2020

Accepted: 17. 10. 2020