



УКРАЇНА

(19) **UA**  
(51) МПК (2006)(11) **83182**(13) **C2**

<b>A61K31/165</b>		<b>C07D213/76</b>	(2006.01)
<b>A61K31/167</b>		<b>C07D213/82</b>	(2006.01)
<b>A61K31/192</b>	(2006.01)	<b>C07D213/85</b>	(2006.01)
<b>A61K31/195</b>	(2006.01)	<b>C07D231/40</b>	(2006.01)
<b>A61K31/341</b>		<b>C07D233/48</b>	(2006.01)
<b>A61K31/415</b>		<b>C07D237/20</b>	(2006.01)
<b>A61K31/4155</b>		<b>C07D237/24</b>	(2006.01)
<b>A61K31/42</b>		<b>C07D239/42</b>	(2006.01)
<b>A61K31/425</b>		<b>C07D239/47</b>	(2006.01)
<b>A61K31/426</b>		<b>C07D241/20</b>	(2006.01)
<b>A61K31/427</b>		<b>C07D241/26</b>	(2006.01)
<b>A61K31/428</b>		<b>C07D241/28</b>	(2006.01)
<b>A61K31/433</b>		<b>C07D261/14</b>	(2006.01)
<b>A61K31/44</b>		<b>C07D277/20</b>	(2006.01)
<b>A61K31/4402</b>		<b>C07D277/46</b>	(2006.01)
<b>A61K31/4436</b>	(2006.01)	<b>C07D277/54</b>	(2006.01)
<b>A61K31/4439</b>	(2006.01)	<b>C07D277/56</b>	(2006.01)
<b>A61K31/444</b>	(2006.01)	<b>C07D277/58</b>	(2006.01)
<b>A61K31/445</b>		<b>C07D277/82</b>	(2006.01)
<b>A61K31/454</b>	(2006.01)	<b>C07D285/135</b>	(2006.01)
<b>A61K31/455</b>		<b>C07D307/66</b>	(2006.01)
<b>A61K31/496</b>		<b>C07D307/68</b>	(2006.01)
<b>A61K31/4965</b>		<b>C07D401/04</b>	(2006.01)
<b>A61K31/497</b>	(2006.01)	<b>C07D403/04</b>	(2006.01)
<b>A61K31/50</b>		<b>C07D405/12</b>	(2006.01)
<b>A61K31/501</b>		<b>C07D409/12</b>	(2006.01)
<b>A61K31/505</b>		<b>C07D409/14</b>	(2006.01)
<b>A61K31/506</b>		<b>C07D413/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)	<b>C07D413/12</b>	(2006.01)
<b>A61P3/04</b>	(2006.01)	<b>C07D413/14</b>	(2006.01)
<b>A61P3/06</b>	(2006.01)	<b>C07D417/04</b>	(2006.01)
<b>A61P3/10</b>	(2006.01)	<b>C07D417/12</b>	(2006.01)
<b>A61P43/00</b>		<b>C07D417/14</b>	(2006.01)
<b>C07D213/75</b>	(2006.01)		

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

### ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

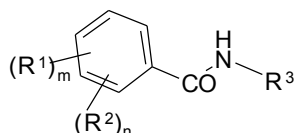
(54) СПОЛУКИ, ЩО ДІЮТЬ НА ГЛЮКОКІНАЗУ

1

(21) 2004020927  
(22) 15.08.2002  
(86) PCT/GB02/03745, 15.08.2002  
(31) 0102764-8  
(32) 17.08.2001  
(33) SE  
(46) 25.06.2008, Бюл.№ 12, 2008 р.  
(72) БОІД СКОТТ, КОЛКЕТТ ПІТЕР ВІЛ'ЯМ РОДНІ,  
ГАРГРІВЗ РОДНІ БРАЙЯН, БАУКЕР С'ЮЗАНН  
СЕКСОН, ДЖЕЙМЗ РОДЖЕР, ДЖОНСТОН  
КРЕЙГ, ДЖОУНЗ КЛІФФОРД ДЕВІД, МАККЕР-  
РЕЧЕР ДАРРЕН, БЛОК МАЙКЛ ГОВАРД  
(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ  
(56) US 4146631; 27.03.1979

2

WO 0119788; 22.03.2001  
WO 0144216; 21.06.2001  
Zhang S.-Q. et al. Synlett. - 2001(5), p. 590-596  
Patent abstracts of Japan. - vol. 1999, No. 6,  
31.03.1999  
Ford F. et al. J. Med. Chem. - 1986. - 29(4), 538-49  
(57) 1. Сполука формули (Ib), або її сіль, сольват  
або проліки

(13) **C2**(11) **83182**(19) **UA**

в якій

$m = 0$  або 1,

$n = 1$  або 2,

$n+m = 2$  або 3,

кожний  $R^1$  незалежно вибраний з групи: OH,  $-(CH_2)_{1-4}OH$ , галоген,  $OCH_3$ ,  $C_2H_5O$ ,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $-NH-C_{1-4}$ алкіл,  $-N$ -ді- $(C_{1-4}$ алкіл), CN, форміл,

кожний  $R^2$  є групою Y-X-,

за умови, що Y-X- не може бути  $CH_3O$ ,  $C_2H_5O$  або  $CH_3C(O)O$ -;

де кожний X є зв'язувальною ланкою, незалежно вибраною з групи:  $-CH_2O$ -,  $-CH_2NH$ -,  $-O$ -,  $CH_2OCH_2CH_2NH$ -,  $CH_2CH_2O$ -,  $-CH_2$ -,  $CH_2NCH_2$ -,  $NHCH_2$ -,  $-C(O)CH_2O$ -,  $-C(O)OCH_2$ ;

кожний Y незалежно вибраний з групи: арил, гетероцикліл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $-(CH_2)_{1-4}CH_3aFa$ , де кожний Y незалежно, необов'язково, заміщений групами  $R^4$  числом до 3; кожний  $R^4$  незалежно вибраний з групи: CN,  $C_{1-4}$ алкіл,  $-OC_{1-6}$ алкіл, OH або

$R^5-X^1$ -, де  $X^1$  незалежно вибраний з групи:  $-O$ -,  $-CO$ -,  $-SO_2$ -,  $-OC(O)$ -, NH,  $-(Me)NCOCH_2$ -,  $-(Me)NCOCH_2$ -,  $-(Me)NCO$ -,  $-CH_2$ - і простий зв'язок;  $R^5$  вибраний з  $C_{1-6}$ алкілу,  $-CH_3aFa$ , фенілу, гетероциклілу або  $C_{3-7}$ циклоалкілу;

і  $R^5$  є необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з галогену або OH;

$R^3$  є гетероциклілом, в якому атом у другому положенні гетероциклільного кільця відносно амідної групи, до якої  $R^3$  приєднаний, є гетероатомом, і де атом у другому положенні гетероциклільного кільця відносно амідної групи є нітрогеном, що є  $sp^2$ -гібридизованим нітрогеном, і  $R^3$  є, необов'язково, заміщеним групами  $R^7$  числом до 2;

кожний  $R^7$  незалежно вибраний з групи  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $(CH_2)_{0-3}$ арил,  $(CH_2)_{0-3}$ гетероцикліл, OH, галоген,  $C_{1-6}$ алкілгалоген,  $OC_{1-6}$ алкіл,  $(CH_2)_{0-3}S(O)_{0-2}R^8$ ,  $SO_3H$ , тіоксо,  $NH_2$ , CN,  $(CH_2)_{0-3}NH_2SO_2R^8$ ,  $(CH_2)_{0-3}COOH$ ,  $(CH_2)_{0-3}O-(CH_2)_{0-3}R^8$ ,  $(CH_2)_{0-3}C(O)(CH_2)_{0-3}R^8$ ,  $(CH_2)_{0-3}C(O)OR^8$ ,  $(CH_2)_{0-3}C(O)NH_2$ ,  $(CH_2)_{0-3}C(O)NH(CH_2)_{0-3}R^8$ ,  $(CH_2)_{0-3}NH(CH_2)_{0-3}R^8$ ,  $(CH_2)_{0-3}NHC(O)(CH_2)_{0-3}R^8$ ,  $(CH_2)_{0-3}C(O)NH_2SO_2R^8$  та  $(CH_2)_{0-3}SO_2NHC(O)R^8$ , де алкільний ланцюг, циклоалкільне кільце або гетероциклільне кільце у  $R^7$ , необов'язково, заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи  $C_{1-4}$ алкіл, OH, галоген, CN,  $NH_2$ , та  $O-C_{1-4}$ алкіл;

$R^8$  вибраний з групи: гідроген,  $C_{1-6}$ алкіл, арил, гетероцикліл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл, OH,  $C_{1-6}$ алкіл-OH,  $COOH$ ,  $C(O)OC_{1-6}$ алкіл,  $N(R^6)C_{1-6}$ алкіл,  $OC_{1-6}$ алкіл,  $C_{0-6}$ алкіл $OC(O)C_{1-6}$ алкіл, де алкільний ланцюг або арильне, гетероциклільне або циклоалкільне кільце у  $R^8$ , як варіант, заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи:  $C_{1-4}$ алкіл, OH, галоген, CN,  $NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$ алкіл,  $-N$ -ді- $(C_{1-4}$ алкіл) та  $O-C_{1-4}$ алкіл;

кожний a незалежно дорівнює 1, 2 або 3,

за умови, що

(i) коли  $R^3$  є 2-піридиллом, а X є відмінним від  $-CH_2$ - або  $-C(O)OCH_2$ -, тоді  $R^3$  не може бути монозамі-

щеним у 5-положенні групою  $R^7$ , вибраною з  $CO$ -OH або  $C(O)OC_{1-6}$ алкілу;

(ii) положення 3, 5 на фенольному кільці (до яких приєднано  $R^1$  та  $R^2$ ) відносно амідного зв'язку є заміщеними, а щонайменше одна з груп у положеннях 3 та 5 є  $R^7$ групою;

(iii) нерозгалужений, незаміщений алкільний ланцюг не може перевищувати  $C_{1-6}$ алкіл у довжину;

(iv) коли  $n+m$  дорівнює 3,  $m$  дорівнює 0 або 1, а  $R^1$  незалежно вибраний з групи: метил, метокси або гідрокси,  $n$  дорівнює 1 або 2, X незалежно вибраний з  $-O$ -,  $-CH_2$ -, Y вибрано з групи: піролідиніл, морфолініл, феніл, тетразоліл, або пропіл, причому Y необов'язково заміщений  $R^4$ , і  $R^4$  незалежно вибраний з метокси та  $C_{1-4}$ алкілу, тоді  $R^3$  не може бути незаміщеним тетразолілом, незаміщеним тіазолом, або тіазолілом, заміщеним етоксикарбонілметилом.

2. Сполука за п. 1 або її сіль, сольват або проліки, де кожний  $R^1$  незалежно вибраний з групи: OH, форміл, галоген,  $C_{1-6}$ алкіл, CN,  $(CH_2)_{1-4}OH$ .

3. Сполука за п. 1 або 2 або її сіль, сольват або проліки, де кожний  $R^2$  є групою Y-X-, кожний X незалежно вибраний з групи:  $-CH_2$ -,  $-O$ -,  $-C(O)OCH_2$ -,  $-C(O)CH_2O$ -, кожний Y незалежно вибраний з групи:  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл, арил, гетероцикліл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл,  $-(CH_2)_{1-4}CH_3aFa$ , причому кожний Y незалежно, необов'язково, заміщено групою  $R^4$ .

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її сіль, сольват або проліки, де кожний  $R^4$  незалежно вибраний з групи:  $CH_3aFa$ , CN,  $C_{1-4}$ алкіл,  $OC_{1-6}$ алкіл,  $CO$ -феніл, OH, або феніл.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 або її сіль, сольват або проліки, де  $R^3$  є нітрогеномісним гетероциклілом, необов'язково, заміщеним однією або двома групами  $R^7$ .

6. Сполука за п. 5 або її сіль, проліки або сольват, де  $R^3$  вибирають з групи: тіазоліл, бензотіазоліл, тіадіазоліл, піридин, піразин, піридазин, піразол, імідазол, піримідин, оксазол та індол.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6 або її сіль, сольват або проліки, де  $R^3$  є незаміщеним або заміщеним одною групою  $R^7$ .

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 або її сіль, сольват або проліки, де кожний  $R^7$  незалежно вибраний з групи: OH, CN,  $NH_2$ ,  $SO_3H$ , тіоксо, галоген,  $C_{1-4}$ алкіл,  $O-C_{1-4}$ алкіл,  $C_{1-4}$ алкілгалоген,  $(CH_2)_{0-1}COOH$ ,  $(CH_2)_{0-1}C(O)OR^8$ ,  $(CH_2)_{0-1}NH(CH_2)_{0-2}R^8$ ,  $(CH_2)_{0-1}NHC(O)(CH_2)_{0-2}R^8$ ,  $(CH_2)_{0-1}C(O)NH(CH_2)_{0-2}R^8$ ,  $-(CH_2)_{0-2}S(O)_{0-2}R^8$ ,  $-(CH_2)_{0-1}N(R^6)SO_2R^8$ ,  $(CH_2)_{0-1}C(O)N(R^6)S(O)_2R^8$  або  $(CH_2)_{0-1}$ гетероцикліл.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8 або її сіль, сольват або проліки, де Y означає феніл, необов'язково, заміщений  $C_{1-4}$ алкілом.

10. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-9 або її сіль, проліки або сольват, разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

11. Застосування сполуки формули (Ib) за будь-яким з пп. 1-9 або її солі, проліків або сольвату для одержання медикаменту для комбінованого лікування або попередження діабету або тучності.

Представлений винахід стосується застосування групи бензамідних сполук при отриманні медикаменту для застосування при лікуванні або попередженні хвороби або медичного стану, опосередкованих глюкокіназою (GLK), що призводить до зменшеного порогу глюкози для секреції інсуліну. На додаток, сполуки, як передбачають, понижуватимуть глюкозу у крові збільшенням поглинання глюкози печінкою. Такі сполуки можуть мати застосування при лікуванні діабету типу 2 та тучності. Винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять вказані бензамідні сполуки, підгрупу нових сполук вказаних бензамідних сполук, та застосування таких сполук у станах, описаних вище.

У панкреатичних  $\beta$ -клітинах та паренхіматозних клітинах печінки головним транспортером глюкози з плазми крізь мембрану є GLUT2. При фізіологічній концентрації глюкози, при якій GLUT2 транспортує глюкозу крізь мембрану, нема обмеження ступеню до загального ступеню поглинання глюкози у цих клітини. Поглинання глюкози обмежено фосфорилуванням глюкози до глюкози-6-фосфату (G-6-P), яке каталізується глюкокіназою (GLK) [1]. GLK має високу (6-10mM)  $K_m$  для глюкози та не інгібується фізіологічними концентраціями G-6-P [1]. Експресію GLK обмежено кількома типами тканин та клітин, найзначніше панкреатичними  $\beta$ -клітинами та клітинами печінки (гепатоцитами) [1]. У цих клітинах активність GLK є ступенем обмеження утилізації глюкози, а тому регулює ступінь глюкози, індукований секрецією інсуліну та синтезом глікогену у печінці. Ці процеси є критичними у підтриманні гомеостазу глюкози у всьому тілі та є дисфункціональними при діабеті [2].

В одному підтипі діабету, ювенільному діабеті типу 2 (MODY-2), діабет викликається втратою GLK функціональних мутацій [3, 4]. Гіперглікемія у пацієнтів MODY-2 походить від порушення утилізації глюкози у підшлунковій залозі та печінці [5]. Порушення утилізації глюкози у підшлунковій залозі пацієнтів MODY-2 призводить до підвищення порогу для стимульованої глюкозою секреції інсуліну. Навпаки, рідке активування мутацій GLK знижує цей поріг, призводячи до спадкової гіперінсулінемії [6, 7]. На додаток до зниженої активності GLK, спостереженої у діабетиків MODY-2, гепатична активність глюкокінази є також зменшеною у діабетиків типу 2 [8]. Суттєво, що глобальна або печінкова селективна надекспресія GLK попереджає або обертає розвиток діабетичного фенотипу у дієтичній та генетичній моделях хвороби [9-12]. Більш того, гостра обробка діабетиків типу 2 фруктозою посилює толерантність глюкози через стимуляцію гепатичної утилізації глюкози [13]. Ця дія, можна вважати, опосередкована індукованим фруктозою посиленням цитозольної активності GLK у гепатоцитах механізмом, описаним нижче [13].

Гепатична активність GLK інгібується через асоціацію з GLK регулятора білку (GLKRP). Комплекс GLK/GLKRP стабілізується приєднанням фруктоза-6-фосфату (F6P) до GLKRP та дестабілізується заміщенням цього цукро-фосфату фруктоза-1-фосфатом (F1P). F1P утворюється опосеред-

кованим фруктокіназою фосфорилуванням дієтичної фруктози. Тому, цілісність комплексу GLK/GLKRP та активність гепатичного GLK регулюється залежно від харчування, оскільки F6P зростає у стані після усмоктування, тоді як F1P переважає у стані після обіду. На відміну від гепатоциту панкреатична  $\beta$ -клітина експресує GLK у відсутність GLKRP. Тому активність  $\beta$ -клітинного GLK регулюється виключно наявністю його субстрату, глюкози. Невеликі молекули можуть активувати GLK безпосередньо або дестабілізувати комплекс GLK/GLKRP. Перший клас сполук, можна думати, стимулюватиме утилізацію глюкози у печінці та підшлунковій залозі, тоді як другий, можна думати, діятиме виключно у печінці. Однак, сполуки з будь-яким профілем, можна думати, будуть терапевтично корисними при лікуванні діабету типу 2, оскільки ця хвороба характеризується порушеною утилізацією глюкози в обох тканинах.

GLK та GLKRP та канал  $K_{ATP}$  експресуються у нейронах гіпоталамусу, регіоні мозку, що є суттєвим у регуляції енергетичного балансу та контролю поглинання їжі [14-18]. Ці нейрони, як показано, експресують оректичні та аноректичні нейропептиди [15, 19, 20] та, як припущено, є чутливими до глюкози нейронами у гіпоталамусі, що інгібуються або збуджуються змінами у зовнішній концентрації глюкози [17, 19, 21, 22]. Здатність цих нейронів відчувати зміни рівнів глюкози є порушеними у різних генетичних та експериментально індукованих моделях тучності [23-28]. Інтрацеребровентрикулярне (icv) вливання аналогів глюкози, які є конкурентними інгібіторами глюкокінази, стимулює поглинання їжі у худих щурів [29, 30]. На відміну, інтрацеребровентрикулярне вливання глюкози пригнічує споживання їжі [31]. Відтак, невеликі молекули активаторів GLK можуть зменшувати поглинання їжі та збільшення маси через центральну дію на GLK. Тому активатори GLK можуть мати терапевтичне застосування при лікуванні розладів харчування, включаючи тучність, на додаток до діабету. Гіпоталамічна дія буде додатковою або синергетичною до дії тих же сполук у печінці та/або підшлунковій залозі у нормалізованому гомеостазі глюкози, для лікування діабету типу 2. Отже, систему GLK/GLKRP можна описувати як потенціальну "діабетичну" мету (корисність як при діабеті, так і тучності).

У [WO 0058293 та WO 01/44216] (Roche), серію бензилкарбамоїльних сполук описано як активатори глюкокінази. Механізм, через який такі сполуки активують GLK, оцінюють вимірюванням безпосередньої дії таких сполук в аналізі, в якому активність GLK пов'язують з виробленням NADH, який у свою чергу вимірюють оптично - дивись деталі аналізу *in vitro*, описаного у прикладі А. Сполуки представленого винаходу можуть активувати GLK безпосередньо або інгібуванням взаємодії GLKRP з GLK. Останній механізм має суттєву перевагу над безпосередніми активаторами GLK у тому, що вони не викликають суворих гіпоглікемічних випадків, передбачуваних після безпосередньої стимуляції. Багато сполук представленого

винаходу можуть виявляти кращу селективність порівняно з відомими активаторами GLK.

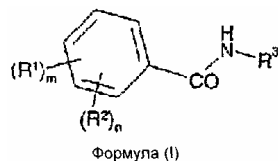
[WO 9622282, WO 9622293, WO 9622294, WO 9622295, WO 9749707 та WO 9749708] розкривають ряд інтермедіатів, використовуваних при отриманні сполук, корисних як вазопресивні засоби, які є структурно подібними до засобів, розкритих у представленому винаході. Структурно подібні сполуки також розкрито у [WO 9641795 та JP 8143565] (антагонізм до вазопресину), у [JP 8301760] (попередження пошкодження шкіри) та у [EP 619116] (остеопатія).

[WO 01/12621] описує отримання ізоксазолі-піримідинів та пов'язаних сполук як інгібіторів N-термінальних кіназ cJUN та фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки.

Cushman et al [Bioorg Med Chem Lett (1991) 1(4), 211-14] описують синтез піридиновмісних стильбенів та амідів та їх оцінки як інгібіторів протеїн-тирозин кінази. Rogers et al [J Med Chem (1981) 24(11) 1284-7] описують мезоїонні пуринові аналоги як інгібітори циклічної АМФ-фосфодіестерази.

[WO 00/26202] описує отримання 2-аміно-тіазольних похідних як протипухлинних засобів. [GB 2331748] описує отримання інсектицидних тіазольних похідних. [WO 96/36619] описує отримання амінотіазольних похідних як засобів поліпшення рухомості травного тракту [US 5466715 та US 5258407] описують отримання 3,4-дизаміщених фенольних імуностимуляторів. [JP 58069812] описує гіпоглікемічні фармацевтичні засоби, що містять бензамідні похідні. [US 3950351] описує 2-бензамідо-5-нітротіазоли, а Cavier et al [Bur J Med Chem - Chim Ther (1978) 13(6), 539-43] обговорюють біологічну цінність цих сполук.

Як особливість винаходу ми представляємо застосування сполуки формули (I) або її солі, сольвату або проліків при отриманні медикаменту для застосування при лікуванні або попередженні хвороби або медичного стану, опосередкованих через GLK:



де

m дорівнює 0, 1 або 2; n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; а m+n>0;

кожний R<sup>1</sup> незалежно вибраний з групи: OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>OH, -CH<sub>3</sub>-aF<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>3</sub>-aF<sub>a</sub>, -OCH<sub>3</sub>-aF<sub>a</sub>, галоген, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл, NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкіл, -N-ді-(C<sub>1-4</sub>алкіл), CN, форміл, феніл або гетероциклі, як варіант, заміщений C<sub>1-6</sub>алкілом;

кожний R<sup>2</sup> є групою

Y-X-,

де кожний X є зв'язувальною ланкою, незалежно вибраною з групи:

-O-Z-, -O-Z-O-Z-, -C(O)O-Z-, -OC(O)-Z-, -S-Z-, -SO-Z-, -SO<sub>2</sub>-Z-, -N(R<sup>6</sup>)-Z-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-Z-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-Z-, -CH=CH-Z-, -C=C-Z-, -N(R<sup>6</sup>)CO-Z-, -CON(R<sup>6</sup>)-Z-,

-C(O)N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>2</sub>-Z-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-Z-, -C(O)-Z-, -Z-, -C(O)-Z-O-Z-, -N(R<sup>6</sup>)-C(O)-Z-O-Z-, -O-Z-N(R<sup>6</sup>)-Z-, -O-C(O)-Z-O-Z- або безпосередній зв'язок; кожний Z представляє незалежно безпосередній зв'язок, C<sub>2-6</sub>алкенілен або групу формули

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(R<sup>6a</sup>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>;

кожний Y незалежно вибрано з групи: арил-Z<sup>1</sup>-, гетероциклі-Z<sup>1</sup>-, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл-Z<sup>1</sup>-, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>3</sub>-aF<sub>a</sub> або -CH(OH)CH<sub>3</sub>-aF<sub>a</sub>; де кожний Y незалежно, як варіант, заміщено групами R<sup>4</sup> числом до 3; кожний R<sup>4</sup> незалежно вибраний з групи: галоген, -CH<sub>3</sub>-aF<sub>a</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>алкіл, -OC<sub>1-6</sub>алкіл, -COOH, -C(O)OC<sub>1-6</sub>алкіл, OH або феніл, як варіант, заміщений C<sub>1-6</sub>алкілом або -C(O)OC<sub>1-6</sub>алкілом, або R<sup>5</sup>-X<sup>1</sup>-, де X<sup>1</sup> є незалежним і визначеним для X вище, а R<sup>5</sup> вибирають з групи: гідроген, C<sub>1-6</sub>алкіл, -CH<sub>3</sub>-aF<sub>a</sub>, феніл, нафтил, гетероциклі або C<sub>3-7</sub>циклоалкіл; R<sup>5</sup>, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -CH<sub>3</sub>-aF<sub>a</sub>, CN, OH, NH<sub>2</sub>, COOH, або -C(O)OC<sub>1-6</sub>алкіл, кожний Z представляє незалежно безпосередній зв'язок, C<sub>2-6</sub>алкенілен або групу формули

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(R<sup>6a</sup>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>;

R<sup>3</sup> вибирають з групи: феніл або гетероциклі, R<sup>3</sup>, як варіант, заміщено одним або більше R<sup>7</sup>;

R<sup>6</sup> незалежно вибраний з групи: гідроген, C<sub>1-6</sub>алкіл або -C<sub>2-4</sub>алкіл-O-C<sub>1-4</sub>алкіл; R<sup>6a</sup> незалежно вибраний з групи: гідроген, галоген, C<sub>1-6</sub>алкіл або -C<sub>2-4</sub>алкіл-O-C<sub>1-4</sub>алкіл;

кожний R<sup>7</sup> незалежно вибраний з групи:

C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>арил, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>гетероциклі, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>C<sub>3-7</sub>циклоалкіл, OH, C<sub>1-6</sub>алкіл-OH, галоген, C<sub>1-6</sub>алкіл-галоген, OC<sub>1-6</sub>алкіл, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>8</sup>, SH, SO<sub>3</sub>, тіоксо, NH<sub>2</sub>, CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>C(O)OR<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>NHC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>C(O)NHSO<sub>2</sub>-R<sup>8</sup> та (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>SO<sub>2</sub>NHC(O)-R, де алкільний ланцюг, циклоалкільне кільце або гетероциклільне кільце у R<sup>7</sup>, як варіант, заміщено одним або більше із замісників, незалежно вибраних з групи: C<sub>1-4</sub>алкіл, OH, галоген, CN, NH<sub>2</sub>, N-C<sub>1-4</sub>алкіламіно, N,N-ді-C<sub>1-4</sub>алкіламіно та O-C<sub>1-4</sub>алкіл;

R<sup>8</sup> вибирають з групи: гідроген, C<sub>1-6</sub>алкіл, арил, гетероциклі, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл, OH, C<sub>1-6</sub>алкіл-OH, COOH, C(O)OC<sub>1-6</sub>алкіл, N(R<sup>6</sup>)C<sub>1-6</sub>алкіл, OC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>0-6</sub>алкілOC(O)C<sub>1-6</sub>алкіл, C(OH)(C<sub>1-6</sub>алкіл)C<sub>1-6</sub>алкіл; де алкільний ланцюг або арильне, гетероциклільне або циклоалкільне кільце у R<sup>8</sup>, як варіант, заміщено одним або більше із замісників, незалежно вибраних з групи: C<sub>1-4</sub>алкіл, OH, галоген, CN, NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>алкіл, -N-ді-(C<sub>1-4</sub>алкіл) та O-C<sub>1-4</sub>алкіл;

кожний a незалежно дорівнює 1, 2 або 3;

p дорівнює цілому числу між 0 та 3;

q дорівнює цілому числу між 0 та 3;

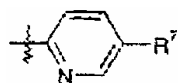
a+p+q<4.


за умови, що коли R<sup>3</sup> представляє 2-піридил, а X не представляє -Z-, -C(O)-Z-O-Z-, -N(R<sup>6</sup>)-C(O)-Z-O-Z- або -O-Z-N(R<sup>6</sup>)-Z-, тоді R<sup>3</sup> не може бути монозаміщеним у позиції 5 групою R<sup>7</sup>, що вибрано з групи: COOH або C(O)O-C<sub>1-6</sub>алкіл.

Для уникнення невизначеності нумерація у вищезазначених умовах стосується зв'язку аміду,

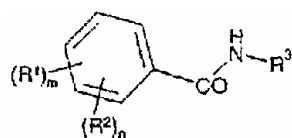


приєднаного до піридинового кільця, відтак  $R^3$  в цих умовах стосується групи такої структури:



і причому  репрезентує точку приєднання до амідної групи у формулі (I)

Згідно з наступною особливістю винаходу запропоновано застосування сполуки формули (Ia) або її солі при отриманні медикаменту для застосування при лікуванні або попередженні хвороби або медичного стану, опосередкованих GLK:



Формула (Ia)

де

$m$  дорівнює 0, 1 або 2;

$n$  дорівнює 1, 2, 3 або 4;

та  $n+m > 0$ ;

кожний  $R^1$  незалежно вибраний з групи OH,  $(CH_2)_{1-4}OH$ ,  $CH_3-aF_a$ ,  $(CH_2)_{1-4}CH_3-aF_a$ ,  $OCH_3-aF_a$ , галоген,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $NH_2$ ,  $M(C_{1-6}алкіл)C_{1-6}алкіл$ , CN, феніл або гетероцикліл, як варіант, заміщений  $C_{1-6}$ алкілом;

кожний  $R_2$  є групою

$Y-X$

причому кожний  $X$  є зв'язувальною ланкою, незалежно вибраною з групи:

$-O(CH_2)_{0-3}-$ ,  $-(CH_2)_{0-3}O-$ ,  $-C(O)O(CH_2)_{0-3}-$ ,  $-S(CH_2)_{0-3}-$ ,  $-SO(CH_2)_{0-3}-$ ,  $-SO_2(CH_2)_{0-3}-$ ,  $-NHCO-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-N(CH_2)_{0-3}-$ ,  $-N(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-3}-$ ,  $-(CH_2)_{1-4}-$ ,  $-CH=CH(CH_2)_{0-2}-$ ,  $-OC(CH_2)_{0-2}-$ ,  $-NHCO-$ ,  $-CONH-$ ;

кожний  $Y$  незалежно вибрано з групи: феніл $(CH_2)_{0-2}$ , нафтил $(CH_2)_{0-2}$ , гетероцикліл $(CH_2)_{0-2}$ ,  $C_{3-7}$ циклоалкіл $(CH_2)_{0-2}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл,  $OC_{1-6}алкіл$ ,  $C_{2-6}алкеніл$ ,  $C_{2-6}алкініл$ , або  $CH(OH)CH_3-aF_a$ ;

кожний  $Y$  незалежно, як варіант, заміщено одним або більше  $R^4$ ; кожний  $R^4$  незалежно вибраний з групи: галоген,  $CH_3-aF_a$ ,  $OCH_3-aF_a$ , CN,  $NH_2$ ,  $C_{1-6}алкіл$ ,  $OC_{1-6}алкіл$ ,  $COOH$ ,  $(CH_2)_{0-3}COOH$ ,  $O(CH_2)_{0-3}COOH$ ,  $C(O)OC_{1-6}алкіл$ ,  $C_{1-6}алкілC(O)OC_{1-6}алкіл$ ,  $CO$ -феніл,  $CONH_2$ ,  $CONH$ -феніл,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2C_{1-6}алкіл$ , OH, або феніл, як варіант, заміщений одним або більше  $R^5$ , або  $R^{6b}$ -X-;

$R^5$  вибирають з групи: гідроген,  $C_{1-6}алкіл$  або  $C(O)OC_{1-6}алкіл$ ,

$R^{6b}$  вибирають з групи: гідроген,  $C_{1-6}алкіл$ ,  $CH_3-aF_a$  феніл, нафтил, гетероцикліл або  $C_{3-7}$ циклоалкіл;  $R^{6b}$ , як варіант, заміщено галогеном,  $C_{1-6}алкілом$ ,  $CH_3-aF_a$ , CN,  $NH_2$ ,  $COOH$  та  $COOC_{1-6}алкілом$ ;

кожний  $a$  незалежно дорівнює 1, 2 або 3;

$R^3$  вибирають з групи: феніл або гетероцикліл,  $R^3$ , як варіант, заміщено одним або більше  $R^7$ ; кожний  $R^7$  незалежно вибраний з групи:

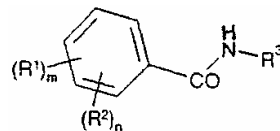
$C_{1-6}алкіл$ ,  $C_{2-6}алкеніл$ ,  $C_{2-6}алкініл$ , гетероцикліл,  $(CH_2)_{0-3}C_{3-7}циклоалкіл$ , OH,  $C_{1-6}алкіл-OH$ , галоген,  $C_{1-6}алкіл-галоген$ ,  $OC_{1-6}алкіл$ ,  $SC_{1-6}алкіл$ , SH,  $SO_3$ ,

$NH_2$ , CN,  $NHCHO$ ,  $NSO_2C_{1-6}алкіл$ ,  $(CH_2)_{0-3}COOH$ ,  $(CH_2)_{0-3}C(O)OC_{1-6}алкіл$ ,  $(CH_2)_{0-3}CONH_2$ ,  $(CH_2)_{0-3}CON(CH_2)_{0-3}R^8$ ,  $(CH_2)_{0-3}NH(CH_2)_{0-3}R^8$ ,  $(CH_2)_{0-3}NHC(O)(CH_2)_{0-3}R^8$ ;

$R^8$  вибирають з групи: гідроген,  $C_{1-6}алкіл$ ,  $C_{3-7}циклоалкіл$ , OH,  $C_{1-6}алкіл-OH$ ,  $COOH$ ,  $C(O)O-C_{1-6}алкіл$ ,  $N(C_{0-6}алкіл)C_{1-6}алкіл$ ,  $O(C_{0-6}алкіл)C_{1-6}алкіл$ ,  $C_{0-6}алкілOC(O)C_{1-6}алкіл$ ,  $C(OH)(C_{1-6}алкіл)C_{1-6}алкіл$ ;

за умови, що коли  $R^3$  представляє піридин, тоді  $R^7$  не представляє  $COOH$  або  $COOC_{1-6}алкіл$ .

Згідно з наступною особливістю винаходу запропоновано сполуку формули (Ib) або її сіль, сольват або проліки;



Формула (Ib)

де

$m$  дорівнює 0, 1 або 2;

$n$  дорівнює 1, 2 або 3;

а  $n+m$  дорівнює 2 або 3;

кожний  $R^1$  незалежно вибраний з групи: OH,  $(CH_2)_{1-4}OH$ ,  $-CH_3-aF_a$ ,  $-(CH_2)_{1-4}CH_3-aF_a$ ,  $-OCH_3-aF_a$ , галоген,  $OCH_3$ ,  $C_2H_5O$ ,  $CH_3C(O)O-$ ,  $C_{1-6}алкіл$ ,  $C_{2-6}алкеніл$ ,  $C_{2-6}алкініл$ ,  $-NH-C_{1-4}алкіл$ ,  $-N$ -ді- $(C_{1-4}алкіл)$ , CN, форміл, феніл або гетероцикліл, як варіант, заміщений  $C_{1-6}алкілом$ ;

кожний  $R^2$  є групою  $Y-X$

за умови, що  $Y-X$  не може бути  $CH_3O$ ,  $C_2H_5O$  або  $CH_3C(O)O-$ ; де кожний  $X$  є зв'язувальною ланкою, незалежно вибраною з групи:

$-O-Z-$ ,  $-O-Z-O-Z-$ ,  $-C(O)O-Z-$ ,  $-OC(O)-Z-$ ,  $-S-Z-$ ,  $-SO-Z-$ ,  $-SO_2-Z-$ ,  $-N(R^6)-Z-$ ,  $-N(R^6)SO_2-Z-$ ,  $-SO_2N(R^6)-Z-$ ,  $-CH=CH-Z-$ ,  $-OC-Z-$ ,  $-N(R^6)CO-Z-$ ,  $-CON(R^6)-Z-$ ,  $-C(O)N(R^6)S(O)_2-Z-$ ,  $-S(O)_2N(R^6)C(O)-Z-$ ,  $-C(O)-Z-$ ,  $-Z-$ ,  $-C(O)-Z-O-Z-$ ,  $-N(R^6)-C(O)-Z-O-Z-$ ,  $-O-Z-N(R^6)-Z-$ ,  $-O-C(O)-Z-O-Z-$  або безпосередній зв'язок, за винятком того, де  $Z$  представляє  $C_{1-6}алкіл$ ; кожний  $Z$  представляє незалежно безпосередній зв'язок,  $C_{2-6}алкенілен$  або групу формули

$-(CH_2)_p-C(R^{6a})_2-(CH_2)_q-$ ;

кожний  $Y$  незалежно вибрано з групи: арил- $Z^1$ , гетероцикліл- $Z^1$ ,  $C_{3-7}циклоалкіл-Z^1$ ,  $C_{1-6}алкіл$ ,  $C_{2-6}алкеніл$ ,  $C_{2-6}алкініл$ ,  $-(CH_2)_{1-4}CH_3-aF_a$  або  $-CH(OH)CH_3-aF_a$ ; де кожний  $Y$  незалежно, як варіант, заміщено групами числом до 3 груп  $R^4$ ; кожний  $R^4$  незалежно вибраний з групи галоген,  $-CH_3-aF_a$ , CN,  $NH_2$ ,  $C_{1-4}алкіл$ ,  $-OC_{1-6}алкіл$ ,  $-COOH$ ,  $-C(O)OC_{1-6}алкіл$ , OH або феніл, як варіант, заміщений  $C_{1-6}алкілом$  або  $-C(O)OC_{1-6}алкілом$ ,

або  $R^5-X^1$ , де  $X^1$  є незалежним і визначеним для  $X$  вище, а  $R^5$  вибирають з групи: гідроген,  $C_{1-6}алкіл$ ,  $-CH_3-aF_a$ , феніл, нафтил, гетероцикліл або  $C_{3-7}циклоалкіл$ ;  $R^5$ , як варіант, заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген,  $C_{1-6}алкіл$ ,  $-OC_{1-6}алкіл$ ,  $-CH_3-aF_a$ , CN, OH,  $NH_2$ ,  $COOH$ , або  $-C(O)OC_{1-6}алкіл$ ,

кожний  $Z$  представляє незалежно безпосередній зв'язок,  $C_{2-6}алкенілен$  або групу формули

$-(CH_2)_p-C(R^{6a})_2-(CH_2)_q-$ ;

$R^3$  представляє гетероцикліл, де атом у позиції 2 гетероциклільного кільця стосовно амідної

групи, до якої  $R^3$  приєднано, є гетероатомом, а коли атом у позиції 2 гетероциклічного кільця стосовно амідної групи є нітрогеном, він є нітрогеном з гібридизацією  $SP^2$ ,  $R^3$ , як варіант, заміщено групами числом до 2 груп  $R^7$ ;

$R^6$  незалежно вибраний з групи: гідроген,  $C_{1-6}$ алкіл або  $-C_{2-4}$ алкіл- $O$ - $C_{1-4}$ алкіл;

$R^{6a}$  незалежно вибраний з групи: гідроген, галоген,  $C_{1-6}$ алкіл або  $-C_{2-4}$ алкіл- $O$ - $C_{1-4}$ алкіл; кожний  $R^7$  незалежно вибраний з групи:

$C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $(CH_2)_{0-3}$ арил,  $(CH_2)_{0-3}$ гетероцикліл,  $(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ циклоалкіл,  $OH$ ,  $C_{1-6}$ алкіл- $OH$ , галоген,  $C_{1-6}$ алкіл-галоген,  $OS_{1-6}$ алкіл,  $(CH_2)_{0-3}S(O)_{0-2}R^8$ ,  $SH$ ,  $SO_3$ , тіоксо,  $NH_2$ ,  $CN$ ,  $(CH_2)_{0-3}NHSO_2R^8$ ,  $(CH_2)_{0-3}COOH$ ,  $(CH_2)_{0-3}O-(CH_2)_{0-3}R^8$ ,  $(CH_2)_{0-3}C(O)(CH_2)_{0-3}R^8$ ,  $(CH_2)_{0-3}C(O)OR^8$ ,  $(CH_2)_{0-3}C(O)NH_2$ ,  $(CH_2)_{0-3}C(O)NH(CH_2)_{0-3}R^8$ ,  $(CH_2)_{0-3}NH(CH_2)_{0-3}R^8$ ,  $(CH_2)_{0-3}NHC(O)(CH_2)_{0-3}R^8$ ,  $(CH_2)_{0-3}C(O)NHSO_2R^8$  та  $(CH_2)_{0-3}SO_2NHC(O)R^8$ , де алкільний ланцюг, циклоалкільне кільце або гетероциклічне кільце у  $R^7$ , як варіант, заміщено одним або більше із замісників, незалежно вибраних з групи:  $C_{1-4}$ алкіл,  $OH$ , галоген,  $CN$ ,  $NH_2$ ,  $N$ - $C_{1-4}$ алкіламіно,  $N,N$ -ді- $C_{1-4}$ алкіламіно та  $O$ - $C_{1-4}$ алкіл;

$R^8$  вибирають з групи: гідроген,  $C_{1-6}$ алкіл, арил, гетероцикліл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл,  $OH$ ,  $C_{1-6}$ алкіл- $OH$ ,  $COOH$ ,  $C(O)OS_{1-6}$ алкіл,  $N(R^6)C_{1-6}$ алкіл,  $OS_{1-6}$ алкіл,  $SO_6$ алкіл $OS(O)C_{1-6}$ алкіл,  $C(OH)(C_{1-6}$ алкіл) $C_{1-6}$ алкіл; де алкільний ланцюг або арил, гетероцикліл чи циклоалкільне кільце у  $R^8$ , як варіант, заміщено одним або більше із замісників, незалежно вибраних з групи:  $C_{1-4}$ алкіл,  $OH$ , галоген,  $CN$ ,  $NH_2$ ,  $-NH$ - $C_{1-4}$ алкіл,  $-N$ -ді- $(C_{1-4}$ алкіл) та  $O$ - $C_{1-4}$ алкіл;

кожний  $a$  незалежно дорівнює 1, 2 або 3;

$p$  дорівнює цілому числу між 0 та 3;

$q$  дорівнює цілому числу між 0 та 3;

а  $p+q < 4$ .

за умови, що

(i) коли  $R^3$  представляє 2-піридил, а  $X$  не представляє  $-Z-$ ,  $-C(O)-Z-O-Z-$ ,  $-N(R^6)-C(O)-Z-O-Z-$  або  $-O-Z-N(R^6)-Z-$ , тоді  $R^3$  не може бути монозаміщеним у позиції 5 групою  $R^7$ , що вибрано з групи:  $COOH$  або  $C(O)OS_{1-6}$ алкіл;

(ii) позиції 3,5 на фенільному кільці (до яких приєднано  $R^1$  та  $R^2$ ) стосовно амідного зв'язку є заміщеними, і щонайменше одною групою у позиції 3 та 5 є  $R^2$ ;

(iii) нерозгалужений, незаміщений  $C_{1-6}$ алкільний ланцюг не може перевищувати  $C_{1-6}$ алкіл у довжину;

(iv) коли  $n$  дорівнює 2 або 3, тоді тільки одна група  $X$  може бути  $-NHC(O)-$ ;

(v) коли  $R^3$  представляє піридил, а  $R^7$  представляє галоген або метил, тоді фенільне кільце, до якого приєднано  $R^2$ , не може бути заміщеним групою  $R^2$  у позиції 2 стосовно амідного зв'язку, де  $X$  представляє  $-C(O)NH-$ , а  $Y$  представляє, як варіант, заміщений феніл, як варіант, заміщений тієніл або, як варіант, заміщений піридил;

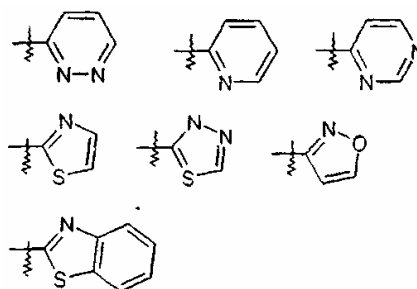
(vi) коли  $n+m$  дорівнюють 2,  $m$  дорівнює 0 або  $m$  дорівнює 1, а  $R^1$  представляє  $OH$ ,  $n$  дорівнює 1, а  $X$  представляє  $-NHC(O)-$ , або  $n$  дорівнює 2, а  $X$  незалежно вибраний з групи:  $-C(O)NH-$ ,  $-NHC(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-S(O_2)NH-$  або безпосередній зв'язок, де одна група  $X$  представляє  $-NHC(O)-$ ,  $Y$  вибраний з групи: феніл, циклогексил, 4,5-дигідро-5-оксо-

піразоліл, тієніл, 1,3-дигідро-1,3-діоксо-ізоіндолініл, 2-оксо-1-бензопіран або піридил, а  $Y$ , як варіант, заміщено  $R^4$ , тоді  $R^3$  не може бути незаміщеним тіазолом, 4,5-дигідро-5-оксо-піразолілом, заміщеним трихлорфенілом, 4,5,6,7-тетрагідро-бензо[*b*]тіофеном заміщеним етоксикарбонілом або піридилом, як варіант, незалежно моно або дизаміщеним метилом, етоксикарбоніламіно; та

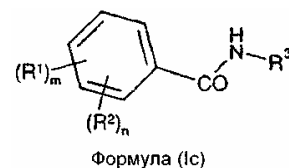
(vii) коли  $n+m$  дорівнює 3,  $m$  дорівнює 0 або 2,  $R^1$  незалежно вибраний з групи: метил, метокси або гідрокси,  $n$  дорівнює 1, 2 або 3,  $X$  незалежно вибраний з групи:  $-O-$ ,  $-S(O_2)NH-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S(O_2)-$ ,  $-CH_2$  або безпосередній зв'язок,  $Y$  вибраний з групи: піролідиніл, морфоліно, феніл, тетразоліл або пропіл, де  $Y$ , як варіант, заміщено  $R^4$ , а  $R^4$  вибраний з групи: дигідрокси, метокси,  $C_{1-4}$ алкіл, тоді  $R^3$  не може бути незаміщеним тетразолілом, незаміщеним тіазолілом або тіазолілом, заміщеним етоксикарбонілметилом.

Для уникнення невизначеності  $C_{6}$ алкіл представляє  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$ .

Для уникнення невизначеності приклади  $R^3$ , де  $R^3$  представляє гетероцикліл, а атом у позиції 2 гетероциклічного кільця  $R^3$  стосовно амідної групи, до якої приєднано  $R^3$ , є  $sp^2$ -гібридизованим нітрогеном, включають:



де  $\frac{1}{2}$  репрезентує точку приєднання до амідної групи. Згідно з наступною особливістю винаходу запропоновано сполуку формули (Ic) або її сіль;



де

$m$  дорівнює 0, 1 або 2;

$n$  дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

а  $n+m > 0$ ;

кожний  $R^1$  незалежно вибраний з групи:  $OH$ ,  $(CH_2)_{1-4}OH$ ,  $CH_3-aFa$ ,  $(CH_2)_{1-4}CH_3-aFa$ ,

$OSCH_3-aFa$ , галоген,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $NH_2$ ,  $N(C_{1-6}$ алкіл) $C_{1-6}$ алкіл,  $CN$ , феніл або гетероцикліл, як варіант, заміщений  $C_{1-6}$ алкілом;

кожний  $R^2$  є групою

$Y-X-$

причому кожний  $X$  є зв'язувальною ланкою, незалежно вибраною з групи:

$-O(CH_2)_{0-3}-$ ,  $-(CH_2)_{0-3}O-$ ,  $-C(O)O(CH_2)_{0-3}-$ ,  $-S(CH_2)_{0-3}-$ ,  $-SO(CH_2)_{0-3}-$ ,  $-O_2(CH_2)_{0-3}-$ ,  $-NHSO_2-$ ,  $-$

$\text{SO}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2)_{0-3}-$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{0-2}-$ ,  $-\text{C}=\text{C}(\text{CH}_2)_{0-2}-$ ,  $-\text{NHCO}-$ ,  $-\text{CONH}-$ ;

кожний Y незалежно вибрано з групи: феніл $(\text{CH}_2)_{0-2}$ , нафтил $(\text{CH}_2)_{0-2}$ , гетероцикліл $(\text{CH}_2)_{0-2}$ ,  $\text{C}_3$ -7циклоалкіл $(\text{CH}_2)_{0-2}$ ,  $\text{C}_2$ -6алкіл,  $\text{C}_2$ -6алкеніл,  $\text{C}_2$ -6алкініл, або  $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{-aF}_a$ ; кожний Y незалежно, як варіант, заміщено одним або більше  $\text{R}^4$ ;

кожний  $\text{R}^4$  незалежно вибраний з групи, галоген,  $\text{CH}_3\text{-aF}_a$ ,  $\text{OCH}_3\text{-aF}_a$ , CN,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкіл,  $\text{OC}_{1-6}$ алкіл,  $\text{COOH}$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{COOH}$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{COOH}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ алкіл,  $\text{C}_{1-6}$ алкіл $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ алкіл,  $\text{CO}$ -феніл,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONH}$ -феніл,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ алкіл, OH, або феніл, як варіант, заміщений одним або більше  $\text{R}^5$ , або  $\text{R}^{6b}\text{-X}$ ;

$\text{R}^5$  вибирають з групи: гідроген,  $\text{C}_{1-6}$ алкіл або  $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ алкіл,

$\text{R}^{6b}$  вибирають з групи: гідроген,  $\text{C}_{1-6}$ алкіл,  $\text{CH}_3\text{-aF}_a$  феніл, нафтил, гетероцикліл або  $\text{C}_3$ -7циклоалкіл;  $\text{R}^{6b}$ , як варіант, заміщено галогеном,  $\text{C}_{1-6}$ алкілом,  $\text{CH}_3\text{-aF}_a$ , CN,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{COOH}$  та  $\text{COOC}_{1-6}$ алкілом;

кожний a незалежно дорівнює 1, 2 або 3;

$\text{R}^3$  представляє гетероцикліл, та є, як варіант, заміщеним одним або більше  $\text{R}^7$ ;

кожний  $\text{R}^7$  незалежно вибраний з групи:

$\text{C}_{1-6}$ алкіл,  $\text{C}_2$ -6алкеніл,  $\text{C}_2$ -6алкініл, гетероцикліл,  $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}_3$ -7циклоалкіл, OH,  $\text{C}_{1-6}$ алкіл-OH, галоген,  $\text{C}_{1-6}$ алкіл-галоген,  $\text{OC}_{1-6}$ алкіл,  $\text{SC}_{1-6}$ алкіл, SH,  $\text{SO}_3$ ,  $\text{NH}_2$ , CN,  $\text{NHCHO}$ ,  $\text{NSO}_2\text{C}_{1-6}$ алкіл,  $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{COOH}$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ алкіл,  $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{CONH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{CON}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{R}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{R}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-3}\text{R}^8$ ;

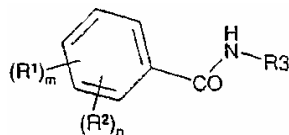
$\text{R}^8$  вибирають з групи: гідроген,  $\text{C}_{1-6}$ алкіл,  $\text{C}_3$ -7циклоалкіл, OH,  $\text{C}_{1-6}$ алкіл-OH,  $\text{COOH}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ алкіл,  $\text{N}(\text{C}_{0-6}$ алкіл) $\text{C}_{1-6}$ алкіл,  $\text{O}(\text{C}_{0-6}$ алкіл) $\text{C}_{1-6}$ алкіл,  $\text{C}_{0-6}$ алкіл $\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ алкіл,  $\text{C}(\text{OH})(\text{C}_{1-6}$ алкіл) $\text{C}_{1-6}$ алкіл; за умови, що

(i) коли  $\text{R}^3$  представляє тіазол, а  $\text{R}^7$  представляє нітро, тоді щонайменше один  $\text{R}^2$  не представляє -O-пропен;

(ii) коли  $\text{R}^3$  представляє піримідин або піридин, тоді  $\text{R}^1$  не представляє OH;

(iii) коли  $\text{R}^3$  представляє піридин, тоді  $\text{R}^7$  не представляє  $\text{COOH}$  або  $\text{COOC}_{1-6}$ алкіл.

Подальшою особливістю винаходу є сполука формули (Id) або її сіль, сольват чи проліки;



Формула (Id)

де  $\text{R}^3$  представляє феніл, як варіант, заміщений одним або більше  $\text{R}^7$ ;

m, n,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , X, Y,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ , та a визначено вище для сполуки формули (I)

Сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic), або (Id) можуть утворювати солі, які знаходяться в рамках винаходу. Фармацевтично прийнятні солі є переважними, хоча інші солі можуть бути корисними при, наприклад, виділенні або очистці сполуки.

Коли m дорівнює 2, кожний  $\text{R}^1$  може бути однаковим чи відмінним; переважно обидві групи  $\text{R}^1$

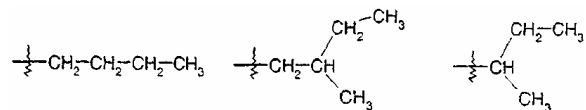
є однаковими. Коли n дорівнює 2, 3 або 4, кожний  $\text{R}^2$  може бути однаковим чи відмінним від будь-якого іншого  $\text{R}^2$ ; переважно щонайменше два  $\text{R}^2$  є відмінними.  $\text{R}^1$  та/або  $\text{R}^2$  можуть бути приєднаними у позиціях -2, -3, -4, -5 або -6.

Термін "арил" стосується фенілу, нафтилу або частково насиченого дициклічного карбоциклічного кільця, що містить 8-12 атомів карбону, переважно 8-10 атомів карбону. Приклади частково насиченого дициклічного карбоциклічного кільця включають: 1,2,3,4-тетрагідронафтил, інданіл, інденіл, 1,2,4a,5,8,8a-гексагідронафтил або 1,3a-дигідропентален.

Термін "галоген" включає хлор, бром, флуор та йод; переважно хлор, бром та флуор; особливо переважно флуор.

Вираз " $-\text{CH}_2\text{-aF}_a$ " де a дорівнює цілому числу між 1 та 3, стосується метилу, в якому 1, 2 або усі 3 атоми гідрогену заміщено атомами флуору. Приклади включають: трифлуорметил, дифлуорметил та флуорметил. Аналогічно визначають групу  $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_2\text{-aF}_a$ , приклади включають: 2,2-дифлуоретил та 3,3,3-трифлуорпропіл.

Термін "алкіл" включає лінійні та розгалужені алкіли. Наприклад, " $\text{C}_{1-4}$ алкіл" включає пропіл, ізопропіл та трет-бутил. Для уникнення невизначеності алкільний ланцюг може бути приєднаним до залишку молекули на закінченні алкільного ланцюга або у середині алкільного ланцюга, тобто термін "алкіл" включає такі структури:



де

$\frac{1}{x}$  репрезентує точку приєднання до залишку молекули.

"Гетероцикліл" представляє насичене, частково насичене або ненасичене, моноциклічне або конденсоване дициклічне кільце, що містить 3-12 атоми, з яких щонайменше один атом вибрано з нітрогену, сульфору або кисню, де група  $-\text{CH}_2-$  може, як варіант, бути заміщеною  $-\text{C}(\text{O})-$ , або атоми сульфору у гетероциклічному кільці можуть бути окисненими до  $\text{S}(\text{O})$  або  $\text{S}(\text{O})_2$ . Гетероциклічне кільце може, якщо не вказане інше, бути зв'язаним через карбон або нітроген, якщо зв'язування через нітроген не призводить до зарядженого четвертного нітрогену.

Пераважно "гетероцикліл" представляє насичене, частково насичене або ненасичене, моноциклічне або конденсоване дициклічне кільце, де кожне кільце містить 5 або 6 атомів, з яких 1-3 атоми є атомами нітрогену, сульфору або кисню, яке може, якщо не вказане інше, бути зв'язаним через карбон або нітроген, де група  $-\text{CH}_2-$  може, як варіант, бути заміщеною  $-\text{C}(\text{O})-$ , або атоми сульфору у гетероциклічному кільці можуть бути окисненими до  $\text{S}(\text{O})$  або  $\text{S}(\text{O})_2$ .

Прикладами та придатними значеннями терміну "гетероцикліл" є тіазолідиніл, піролідиніл, піролініл, 2-піролідоніл, 2,5-діоксопіролідініл, 2-бензоксазоліпоніл, 1,1-діоксотетрагідротієніл, 2,4-

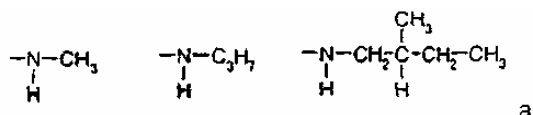
діоксоімідазолідиніл, 2-оксо-1,3,4-(4-триазолініл), 2-оксазолідиноніл, 5,6-дигідроурациліл, 1,3-бензодіоксоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 2-азадицикло[2,2,1]гептил, 4-тіазолідоніл, морфоліно, 2-оксотетрагідрофураніл, тетрагідрофураніл, 2,3-дигідробензофураніл, бензотієніл, ізоксазоліл, тетрагідропіраніл, піперидил, 1-оксо-1,3-дигідроізоіндоліл, піперазиніл, тіоморфоліно, 1,1-діоксотіоморфоліно, тетрагідропіраніл, 1,3-діоксоланіл, гомопіперазиніл, тієніл, ізоксазоліл, імідазоліл, піроліл, тіазоліл, тіадіазоліл, ізотіазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,3-триазоліл, піраніл, індоліл, піримідил, тіазоліл, піразиніл, піридазиніл, піридил, 4-піридоніл, хіноліл та 1-ізохіноліл.

Переважно термін "гетероцикліл" стосується моноциклічних гетероциклічних кілець з 5-або 6-членними системами, як-то ізоксазоліл, піролідініл, 2-піролідоніл, 2,5-діоксопіролідініл, морфоліно, тетрагідрофураніл, піперидил, піперазиніл, тіоморфоліно, тетрагідропіраніл, тієніл, імідазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,3,4-триазоліл, індоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, піразиніл, піридазиніл та піридил.

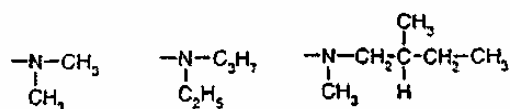
Переважні приклади 5/6 та 6/6 дициклічних кільцевих систем включають бензофураніл, бензімідазоліл, бензтіофеніл, бензтіазоліл, бензизотіазоліл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, піридоімідазоліл, піримідоімідазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, хіназолініл, фталазиніл, цинолініл та нафтиридиніл.

Термін "циклоалкіл" стосується насиченого карбоциклічного кільця, що містить 3-12 атомів карбону, переважно 3-7 атомів карбону. Приклади C<sub>3</sub>-циклоалкілу включають циклогептил, циклогексил, циклопентил, циклобутил або циклопропіл, переважно циклопропіл, циклопентил або циклогексил.

Приклади C<sub>1-6</sub>алкілу включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, втор-бутил, трет-бутил та 2-етил-бутил; приклади C<sub>1-6</sub>алкіл-ОН включають гідроксиметилен та гідроксіетилен, приклади C<sub>1-6</sub>алкіл-галогену включають хлорметилен флуорметилен, хлоретилен та флуоретилен; приклади C<sub>2-6</sub>алкенілу включають: етеніл, 2-пропеніл, 2-бутеніл або 2-метил-2-бутеніл; приклади C<sub>2-6</sub>алкінілу включають: етиніл, 2-пропініл, 2-бутиніл, або 2-метил-2-бутиніл, приклади -O-C<sub>1-6</sub>алкілу включають метокси, етоксипрокси та трет-бутоксипрокси; приклади -C(O)OC<sub>1-6</sub>алкілу включають метоксикарбоніл, етоксикарбоніл та трет-бутоксикарбоніл; приклади -NH-C<sub>1-4</sub>алкілу включають:



приклади -N-ді-(C<sub>1-6</sub>алкілу):



Для уникнення невизначеності у визначенні зв'язувальної ланки X правий бік групи приєднаний до фенільного кільця, а лівий бік приєднаний до Y. Така ж орієнтація стосується зв'язувальної ланки

X<sup>1</sup>, отже правий бік групи X<sup>1</sup> приєднаний до Y, а лівий бік приєднаний до R<sup>5</sup>.

Слід розуміти, що деякі зі сполук вищезазначених формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), чи сполук нижченаведених формул (II), (IIk) можуть бути у формі оптично активних або рацемічних формах завдяки наявності одного чи більше асиметричних атомів карбону, винахід стосується будь-яких таких оптично активних або рацемічних форм, які виявляють властивість стимулювати GLK безпосередньо або інгібуванням взаємодії GLK/GLKRP. Синтез оптично активних форм можна проводити стандартними способами органічної хімії, що добре відомі у рівні техніки, наприклад, синтезом з оптично активних вихідних матеріалів або розділенням рацемічної форми. Слід також розуміти, що деякі сполуки мають таутомерні форми, і що винахід також стосується будь-якої та усіх таутомерних форм сполук винаходу, які активують GLK.

Переважні сполуки вищенаведених формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), та (Id) вище, та сполуки нижченаведених формул (II)-(IIk) є сполуками, яких стосується будь-що одне або більше з наступного:

- (1) m дорівнює 0 чи 1;
- n дорівнює 1 або 2; переважно n дорівнює 2;
- більш переважно m дорівнює 0, а n дорівнює 2.

(2) R<sup>1</sup> та/або R<sup>2</sup> приєднано у позиції 2 та/або позиції 3 та/або позиції 5; коли n+m дорівнює 3, групи знаходяться переважно у позиціях 2-, 3- та 5-; коли n+m дорівнює 2, групи знаходяться переважно у позиціях 2- та 5- або 3- та 5-; більш переважно усього є дві групи, заміщені у позиціях 3- та 5-.

(3) кожний R<sup>1</sup> незалежно вибраний з групи: OH, форміл, CH<sub>3</sub>-aF<sub>a</sub> (переважно CF<sub>3</sub>), OCH<sub>3</sub>-aF<sub>a</sub>, галоген, C<sub>1-6</sub>алкіл, NH<sub>2</sub>, CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>OH або гетероцикліл, як варіант, заміщений C<sub>1-6</sub>алкілом;

Переважно R<sup>1</sup> вибирають з групи:

OH, форміл, CH<sub>3</sub>-aF<sub>a</sub> (переважно CF<sub>3</sub>), OCH<sub>3</sub>-aF<sub>a</sub> (переважно OCF<sub>3</sub>), галоген, C<sub>1-4</sub>алкіл (переважно метил), NH<sub>2</sub>, CN та (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>OH; Більш переважно R<sup>1</sup> вибирають з групи OH, форміл, NH<sub>2</sub>, галоген (переважно хлор) або (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>OH.

(4) кожний R<sup>2</sup> є групою Y-X-

причому кожний X незалежно вибраний з групи'

-Z-, -CH=CH-Z-, -O-Z-, -C(O)-Z-, -C(O)O-Z-, -OC(O)-Z-, -C(O)-Z-O-Z-, -O-C(O)-Z-O-Z-, -S-Z-, -SO-Z-, -SO<sub>2</sub>-Z-, -N(R<sup>6</sup>)-Z-, -N(R<sup>6</sup>)CO-Z-, -CON(R<sup>6</sup>)-Z-, -N(R<sup>6</sup>)-C(O)-Z-O-Z-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-Z-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-Z- або -O-Z-N(R<sup>6</sup>)-Z-;

переважно кожний X вибирають з групи:

-Z-, -CH=CH-Z-, -O-Z-, -C(O)-Z-, -C(O)O-Z-, -C(O)-Z-O-Z-, -O-C(O)-Z-O-Z-, -N(R<sup>6</sup>)-Z-, -N(R<sup>6</sup>)CO-Z-, -N(R<sup>6</sup>)-C(O)-Z-O-Z- або -O-Z-N(R<sup>6</sup>)-Z-;

зверх того переважно кожний X вибирають з групи:

-Z-, -CH=CH-Z-, -O-Z-, -C(O)-Z-, -C(O)O-Z-, -C(O)-Z-O-Z-, -N(R<sup>5</sup>)-Z-, або -N(R<sup>5</sup>)CO-Z-;

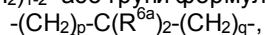
Більш переважно кожний X вибирають з групи -CH=CH-Z-, -O-Z- або -C(O)-Z-.

кожний Z незалежно вибраний з групи:

безпосередній зв'язок, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>, або групи формули -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(R<sup>6a</sup>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>,

де  $R^{6a}$  незалежно вибраний з групи: гідроген та  $C_{1-4}$ алкіл;

переважно з групи: безпосередній зв'язок,  $-(CH_2)_{1-2}$ - або групи формули



де  $R^{6a}$  незалежно вибраний з групи: гідроген та  $C_{1-4}$ алкіл, а  $p$  та  $q$  дорівнюють незалежно 0 або 1;

більш переважно з групи: безпосередній зв'язок,  $-CH_2-$  або  $-C(CH_3)_2-$ .

а кожний  $Y$  незалежно вибрано з групи:

$C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл, арил- $Z^1$ -, гетероцикліл- $Z^1$ -,  $C_{3-7}$ циклоалкіл $(CH_2)_{0-2}$ -,  $-(CH_2)_{1-4}CH_3$ -а $F_a$ ;

переважно кожний  $Y$  вибирають з групи:

$C_{1-6}$ алкіл (переважно розгалужений  $C_{2-6}$ алкіл, як-то ізопропіл, ізобутил, тощо),  $C_{2-6}$ алкеніл, феніл- $Z^1$ - чи гетероцикліл- $Z^1$ -;

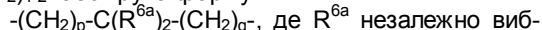
Більш переважно кожний  $Y$  вибирають з групи:

$-CH_3$ ,  $-C_2H_5$ , проп-2-іл, ізо-пропіл, 1-метил-пропіл, 2-метил-пропіл, аліл, феніл, 2-етил-бутиніл, феніл- $Z^1$ -, циклопропіл- $Z^1$ -, цикlopентил- $Z^1$ -, морфоліно- $Z^1$ -, піперидиніл- $Z^1$ -, піперазиніл- $Z^1$ -, піролідиніл- $Z^1$ -, тетрагідро-2H-піраніл- $Z^1$ -, ізоксазоліл- $Z^1$ -, оксазоліл- $Z^1$ -, піридил- $Z^1$ -, тіазоліл- $Z^1$ -, тієніл- $Z^1$ - або ізоіндолініл- $Z^1$ -;

кожний  $Z^1$  незалежно вибраний з групи:

безпосередній зв'язок,  $-(CH_2)_{1-2}$  або група формули  $-(CH_2)_p-C(R^{6a})_2-(CH_2)_q-$ , де  $R^{6a}$  незалежно вибраний з групи: гідроген та  $C_{1-4}$ алкіл;

переважно з групи: безпосередній зв'язок,  $-(CH_2)_{1-2}$ - або група формули



де  $R^{6a}$  незалежно вибраний з групи: гідроген та  $C_{1-2}$ алкіл, а  $p$  та  $q$  дорівнюють незалежно 0 або 1;

зверх того переважно з групи:

безпосередній зв'язок,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-$  або  $-(CH_2)_2-$ ;

більш переважно з групи:

безпосередній зв'язок,  $-CH_2-$  або  $-(CH_2)_2-$ , де у всьому у вищенаведеному  $Y$  незалежно, як варіант, заміщено  $R^4$ .

(5) кожний  $R^2$  є групою  $Y-X$ -,  $Z$  у визначенні для  $X$  представляє безпосередній зв'язок, а  $Z^1$  у визначенні для  $Y$  є групою формули  $-(CH_2)_p-C(R^{6a})_2-(CH_2)_q-$ .

(6) кожний  $R^4$  незалежно вибраний з групи:

галоген,  $CH_3$ -а $F_a$  (ідеально  $CF_3$ ),  $OSCH_3$ -а $F_a$  (ідеально  $OCF_3$ ),  $CN$ ,  $C_{1-6}$ алкіл,  $O-C_{1-6}$ алкіл,  $COOH$ ,

$C(O)OC_{1-6}$ алкіл,  $(CH_2)_{0-3}COOH$ ,  $O(CH_2)_{0-3}COOH$ ,  $CO$ -феніл,  $CONH_2$ ,  $CONH$ -феніл,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2C_{1-6}$ алкіл,  $OH$ , або феніл, як варіант, заміщений одним або більше  $R^5$ , де  $R^5$  вибирають з групи: гідроген,  $C_{1-6}$ алкіл або  $C(O)OC_{1-6}$ алкіл;

Переважно кожний  $R^4$  вибирають з групи:

галоген,  $CN$ ,  $C_{1-6}$ алкіл,  $OC_{1-6}$ алкіл або  $COOH$ .

(7) кожний  $R^5$  вибирають з групи:

$C_{1-6}$ алкіл, феніл, гетероцикліл або  $C_{3-7}$ циклоалкіл;

Переважно кожний  $R^5$  вибирають з групи:

$C_{1-6}$ алкіл, тетрагідрофураніл, імідазоліл, ізоксазоліл, піразиніл, піримідиніл, тієніл, 1,3-бензодіоксол, циклопропіл, циклобутил, цикlopентил або циклогексил;

Більш переважно кожний  $R^5$  вибирають з групи:

$CH_3$ ,  $C_2H_5$ , проп-2-іл, тетрагідрофураніл, імідазоліл, ізоксазоліл, піразиніл, піримідиніл, тієніл, 1,3-бензодіоксоліл або цикlopентил;

(8) кожний  $X^1$  незалежно вибрано з групи:

безпосередній зв'язок,  $-Z$ -,  $-O-C(O)-Z$ -,  $-C(O)-O-Z$ -,  $-C(O)-Z$ -,  $-N(R^6)-C(O)-Z$ -,  $-C(O)-N(R^6)-Z$ -,  $-S(O_2)-Z$ -,  $-N(R^6)SO_2-Z$  або  $-SO_2N(R^6)-Z$ ;

Переважно кожний  $X^1$  незалежно вибраний з групи:

безпосередній зв'язок,  $-Z$ -,  $-O-C(O)-Z$ -,  $-C(O)-Z$ -,  $N(R^6)-C(O)-Z$  або  $-S(O_2)-Z$ ;

Більш переважно кожний  $X^1$  незалежно вибраний з групи:

безпосередній зв'язок,  $-CH_2-$ ,  $-O-C(O)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-N(CH_3)-C(O)-CH_2-$  або  $-S(O)_2-$ ;

(9) необов'язкові замісники на  $R^5$  незалежно вибрані з групи:

$OH$ ,  $CN$ ,  $NH_2$ ,  $C_{1-6}$ алкіл,  $OC_{1-6}$ алкіл або галоген;

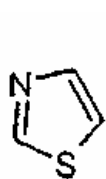
Переважно необов'язкові замісники на  $R^5$  незалежно вибрані з групи:  $OH$ ,  $C_{1-6}$ алкіл,  $O-C_{1-6}$ алкіл або галоген;

Більш необов'язкові замісники на  $R^5$  незалежно вибрані з групи:

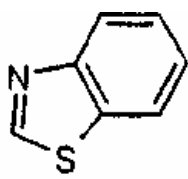
$OH$ ,  $CH_3$ , трет-бутил,  $OSCH_3$ , хлор або флуор;

(10)  $R^3$  представляє гетероцикліл (переважно нітрогено-вмісний гетероцикліл), як варіант, заміщений одним або більше  $R^7$ ;

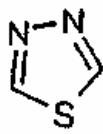
Переважно  $R^3$  представляє гетероцикліл вибраний з груп:



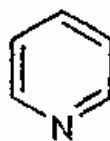
тіазол



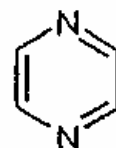
бензотіазол



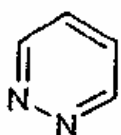
тіадіазол



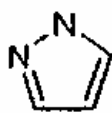
піридин



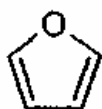
піразин



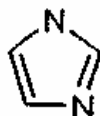
піридазин



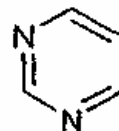
піразол



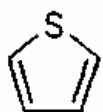
фуран



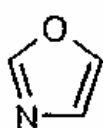
імідазол



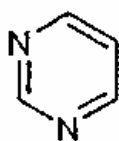
піримідин



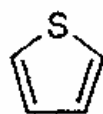
тіофен



оксазол



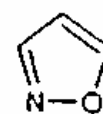
піримідин



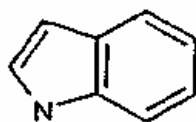
тіофен



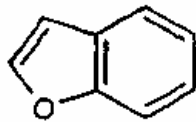
оксазол



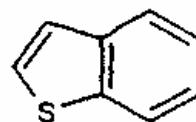
ізоксазол



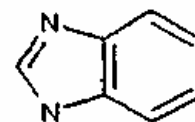
індол



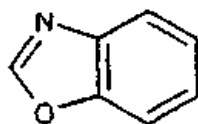
бензофуран



бензотіофен



бензімідазол



Більш переважно  $R^3$  вибирають з групи:  
тіазол, тіадіазол, піридин, піразин, піридазин,  
піразол, піримідин, ізоксазол, фуран, бензотіазол,  
бензімідазол та бензоксазол.

Зверх того переважно  $R^3$  вибирають з групи:  
тіазол, бензотіазол, тіадіазол, піридин, піра-  
зин, піридазин, піразол, імідазол, піримідин, окса-  
зол та індол.

Більш переважно  $R^3$  вибирають з групи:  
піридин, тіазол або тіадіазол.

У наступному втіленні винаходу,  $R^3$  вибирають  
з групи:

бензотіазол, тіазол, тіадіазол, піридин, піра-  
зин, піридазин, піразол, піримідин, ізоксазол та  
фуран.

(11)  $R^3$  не заміщено або заміщено одним  $R^7$ .

(12) кожний  $R^7$  незалежно вибраний з групи:

ОН, CN,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_3$ , тіоксо, галоген,  $\text{C}_{1-6}$ алкіл,  
 $\text{C}_{1-6}$ алкіл-ОН,  $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл,  $\text{C}_{1-6}$ алкіл-галоген,  $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{COOH}$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{R}^8$ ,  
 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-3}\text{R}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{R}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{R}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$  або  $(\text{CH}_2)_{0-3}$ гетероциклі;

переважно  $R^7$  вибирають з групи:

ОН, CN,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_3$ , тіоксо, галоген,  $\text{C}_{1-4}$ алкіл,  
 $\text{C}_{1-4}$ алкіл-ОН,  $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкіл,  $\text{C}_{1-4}$ алкіл-галоген,  $(\text{CH}_2)_{0-1}\text{COOH}$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-1}\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^8$ ,  
 $(\text{CH}_2)_{0-1}\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-1}\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{R}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$  або  $(\text{CH}_2)_{0-1}$ гетероциклі (пере-  
важно гетероциклі вибирають з групи: фуранілі,  
морфоліно, 5-оксо-оксадіазолілі або тетразолілі),  
зверх того переважно  $R^7$  вибирають з групи:  
 $\text{COOH}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ алкіл,  $(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^8$  або  $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ ;

більш переважно  $R^7$  вибирають з групи:  
 $\text{COOH}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ алкіл або  
 $(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^8$ ,

(13)  $R^8$  вибирають з групи:

гідроген, ОН,  $\text{COOH}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкіл,  $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл, -  
 $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл,  $\text{C}_{0-6}$ алкіл $\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ алкіл,  $\text{N}(\text{R}^6)\text{C}_{1-6}$ алкіл, арил, гетероциклілі або  $\text{C}_{3-7}$ циклоалкілі;

Переважно  $R^8$  вибирають з групи:

гідроген, ОН,  $\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_3$ , ізопропілі, 2-метил-  
бутил, пент-3-ил,  $-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ ,  
 $\text{NH}$ -ізопропілі,  $\text{NH}$ -трет-бутил,  $\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ , фенолі,

ізоксазоліл, піразоліл, піридил, тієніл, циклопропіл або циклобутил;

(14) Переважні необов'язкові замісники на  $R^8$  незалежно вибрані з групи:

ОН, CN,  $NH_2$ , галоген або  $C_{1-6}$ алкіл;

Більш переважні необов'язкові замісники на  $R^8$  незалежно вибрані з групи. ОН, галоген чи  $C_{1-6}$ алкіл;

Більш переважні необов'язкові замісники на  $R^8$  незалежно вибрані з групи:

ОН, хлор, флуор та  $CH_3$ .

Наприклад, особливо переважні сполуки винаходу є сполуками, де:

m дорівнює 0, а n дорівнює 2, дві групи  $R^2$  приєднано у позиції 2- та 5- або 3- та 5-(ідеально позиції 3- та 5-), а X представляє  $-O(CH_2)_{0-2}-$  (ідеально  $-OCH_2-$ ); або

m дорівнює 0, а n дорівнює 2, дві групи  $R^2$  приєднано у позиції 2- та 5- або 3- та 5-(ідеально позиції 3- та 5-), X представляє  $-O(CH_2)_{0-2}-$  (ідеально  $-O-$  або  $-OCH_2-$ ), а Y представляє бензил, як варіант, заміщений галогеном (як-то флуор або хлор, ідеально флуор) або  $C_{1-6}$ алкіл; або

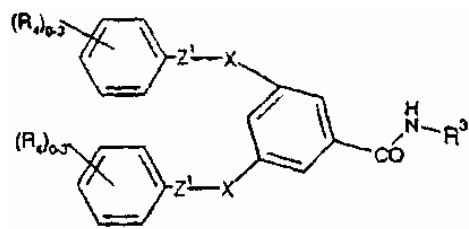
m дорівнює 0, а n дорівнює 2, дві групи  $R^2$  приєднано у позиції 2- та 5- або 3- та 5-(ідеально позиції 3- та 5-), X представляє  $-O(CH_2)_{0-2}-$  (ідеально  $-O-$  або  $-OCH_2-$ ), а  $R^3$  представляє гетероцикліл, як варіант, заміщений  $R^7$ ; або

m дорівнює 0, а n дорівнює 2, дві групи  $R^2$  приєднано у позиції 2- та 5- або 3- та 5-(ідеально позиції 3- та 5-), X представляє  $-O-$  або  $-O(CH_2)_{0-2}-$  (ідеально  $-O-$  або  $-OCH_2-$ ), Y представляє феніл, як варіант, заміщений галогеном (як-то флуор або хлор, ідеально флуор) або  $C_{1-6}$ алкіл, а  $R^3$  представляє гетероцикліл, як варіант, заміщений  $R^7$ ; або

m дорівнює 1, а n дорівнює 1, групи  $R^1$  та  $R^2$  приєднано у позиції 2- та 5- або 3- та 5-(ідеально позиції 3- та 5-),  $R^1$  представляє галоген (як-то флуор, хлор), а X представляє  $-O(CH_2)_{0-2}-$  (ідеально  $-O-$  або  $-OCH_2-$ ).

Згідно з наступною особливістю винаходу запропоновано наступні переважні групи сполук винаходу:

(I) сполука формули (II)



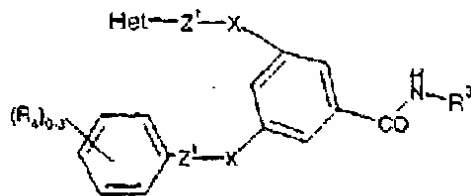
Формула (II)

де:

X,  $Z^1$ ,  $R^3$  та  $R^4$  визначено вище для сполуки формули (I);

або її сіль, сольват або проліки.

(II) сполука формули (IIa)



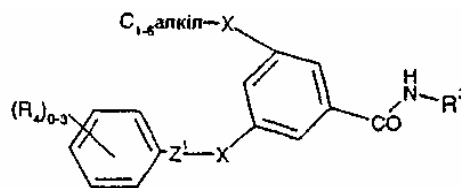
Формула (IIa)

де:

Het представляє моноциклічний гетероцикліл, як варіант, заміщений групами числом до 3, вибраними з  $R^4$ , а

X,  $Z^1$ , R та  $R^4$  визначено вище для сполуки формули (I); або її сіль, сольват або проліки.

(III) сполука формули (IIb)



Формула (IIb)

де:

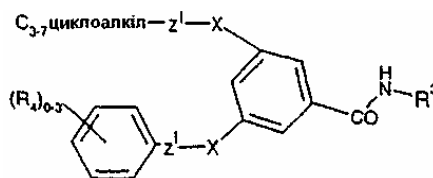
$C_{1-6}$ алкіл, як варіант, заміщено групами числом до 3, вибраними з  $R^4$ , переважно незаміщено;

$C_{1-6}$ алкіл, як варіант, містить подвійний зв'язок, переважно  $C_{1-6}$ алкіл не містить подвійного зв'язку; а

X,  $Z^1$ ,  $R^3$  та  $R^4$  визначено вище для сполуки формули (I);

або її сіль, сольват або проліки.

(IV) сполука формули (IIc)



Формула (IIc)

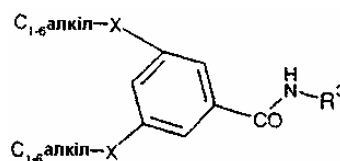
де:

$C_{3-7}$ циклоалкіл, як варіант, заміщений групами числом до 3, вибраними з R, а

X, Z,  $R^3$  та  $R^4$  визначено вище для сполуки формули (I);

або її сіль, сольват або проліки.

(V) сполука формули (IId)



Формула (IId)

де:



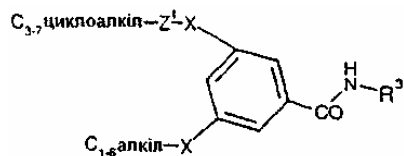
C<sub>1-6</sub>алкілі незалежно, як варіант, заміщені групами числом до 3, вибраними з R<sup>4</sup>, переважно один з C<sub>1-6</sub>алкілів є незаміщеним,

C<sub>1-6</sub>алкілі незалежно, як варіант, містять подвійний зв'язок, переважно тільки один з C<sub>1-6</sub>алкілів містить подвійний зв'язок, переважно жодний C<sub>1-6</sub>алкіл не містить подвійного зв'язку, а

X, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> визначено вище для сполуки формули (I);

або її сіль, сольват або проліки.

(VI) сполука формули (Ile)



Формула (Ile)

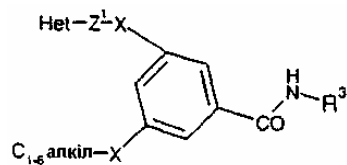
де:

C<sub>3-7</sub>циклоалкіл та C<sub>1-6</sub>алкіл незалежно, як варіант, заміщено групами числом до 3, вибраними з R<sup>4</sup>, переважно C<sub>1-6</sub>алкіл є незаміщеним; C<sub>1-6</sub>алкіл, як варіант, містить подвійний зв'язок, переважно C<sub>1-6</sub>алкіл не містить подвійного зв'язку; а

X, Z<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> визначено вище для сполуки формули (I);

або її сіль, сольват або проліки.

(VII) сполука формули (IIe)



Формула (IIe)

де:

Het представляє моноциклічний гетероциклі, Het та C<sub>1-6</sub>алкіл незалежно, як варіант, заміщені групами числом до 3, вибраними з R<sup>4</sup>, переважно C<sub>1-6</sub>алкіл є незаміщеним;

C<sub>1-6</sub>алкіл, як варіант, містить подвійний зв'язок, переважно C<sub>1-6</sub>алкіл не містить подвійного зв'язку; а

X, Z<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> визначено вище для сполуки формули (I);

або її сіль, сольват або проліки.

Подальша переважна група сполук (VII) включає сполуки формули (IIf)

де:

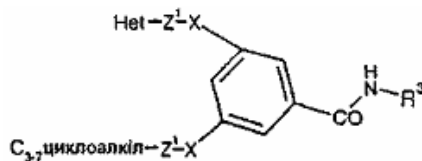
Het представляє насичений моноциклічний гетероциклі;

X представляє -Z-, переважно -CH<sub>2</sub>-; R<sup>4</sup> представляє R<sup>5</sup>-X<sup>1</sup>-;

X<sup>1</sup> визначено для сполуки формули (I);

R<sup>5</sup> представляє C<sub>1-6</sub>алкіл, феніл, гетероциклі, кожний з яких, як варіант, заміщено як визначено для сполуки формули (I);

(VIII) сполука формули (IIg)



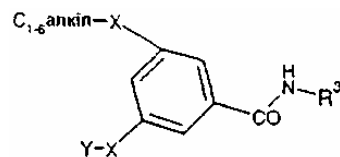
Формула (IIg)

де:

Het представляє моноциклічний гетероциклі, Het та C<sub>3-7</sub>циклоалкілі незалежно, як варіант, заміщено групами числом до 3, вибраними з R<sup>4</sup>, а

X, Z<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> визначено вище для сполуки формули (I); або її сіль, сольват або проліки.

(IX) сполука формули (IIh)



Формула (IIh)

де:

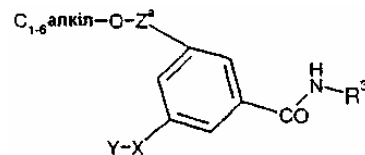
Y представляє арил-Z-, де арил переважно представляє частково насичене дициклічне карбоциклічне кільце;

Y та C<sub>1-6</sub>алкіл незалежно, як варіант, заміщено групами числом до 3, вибраними з R, переважно C<sub>1-6</sub>алкіл є незаміщеним,

C<sub>1-6</sub>алкіл, як варіант, містить подвійний зв'язок, переважно C<sub>1-6</sub>алкіл не містить подвійного зв'язку; а

X, Z<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> визначено вище для сполуки формули (I); або її сіль, сольват або проліки.

(X) сполука формули (IIj)



Формула (IIj)

де:

X вибирають з групи -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-Z- або -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-Z-, переважно X представляє -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-Z-;

Z описано вище, переважно Z представляє пропілен, етилен або метилен, більш переважно Z представляє метилен;

Z<sup>a</sup> вибирають з групи: безпосередній зв'язок або група формули -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(R<sup>6a</sup>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-;

переважно Z<sup>a</sup> вибирають з групи: C<sub>1-2</sub>алкілен або безпосередній зв'язок, переважно Z<sup>a</sup> представляє безпосередній зв'язок;

R<sup>6a</sup> вибирають з групи: C<sub>1-4</sub>алкіл або гідроген, переважно метил або гідроген,

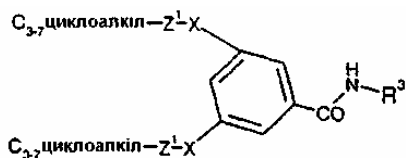
Y вибирають з групи: арил-Z<sup>1</sup>- або гетероцикліл-Z<sup>1</sup>-;

Y та C<sub>1-6</sub>алкіл незалежно, як варіант, заміщено групами числом до 3, вибраними з R<sup>4</sup>,



$C_{1-6}$ алкіл, як варіант, містить подвійний зв'язок, переважно  $C_{1-6}$ алкіл не містить подвійного зв'язку, а

$Z^1$ ,  $R^3$  та  $R^4$  визначено вище для сполуки формули (I);  
або її сіль, сольват або проліки.  
(XI) сполука формули (IIk)



Формула (IIk)

де:  $C_{3-7}$ циклоалкіл незалежно, як варіант, заміщено групами числом до 3, вибраними з  $R^4$ , а  $X$ ,  $Z$ ,  $R^3$  та  $R^4$  визначено вище для сполуки формули (I);

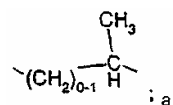
або її сіль, сольват або проліки.

Подальші переважні групи сполук винаходу у будь-якій з груп (I)-(XI) вище є тими, де:

$X$  незалежно вибраний з групи:  $-O-Z$ ,  $SO_2N(R^6)-Z$  або  $-N(R^6)-Z$ ;

$Z$  представляє безпосередній зв'язок або  $-CH_2-$ ;

$Z^1$  вибирають з групи: безпосередній зв'язок,  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$  або



$R^3$  визначено вище для сполуки формули (I);  
або її сіль, сольват або проліки.

Подальші переважні групи сполук винаходу у будь-якій з груп (I)-(XI) вище є тими, де:

$R^3$  заміщено щонайменше одним  $R^7$  (переважно одним  $R^7$ );

$R^7$  є групою формули  $(CH_2)_{0-3}NH(CH_2)_{0-3}R^8$ ,  $(CH_2)_{0-3}N(R^6)S(O)_2R^8$  або  $(CH_2)_{0-3}$ гетероциклілом (переважно 5-оксо-1,2,4-оксадіаксол-3-іл або -тетразол-5-іл);

$R^3$ ,  $R^6$  та  $R^8$  визначено вище для сполуки формули (I);

або її сіль, сольват або проліки.

Сполуки винаходу можна вживати у формі проліків. Проліки є біопередником або фармацевтично прийнятною сполукою, здатною руйнуватися у тілі з утворенням сполуки винаходу (як-то естерної або амідної сполуки винаходу, зокрема, здатним гідролізуватися *in vivo* естером). Різні форми проліків відомі у рівні техніки. Приклади таких похідних проліків, [див.:

a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol.42, p.309-396, edited by K. Widder, et al (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen;

c) H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p.113-191 (1991);

d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

e) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); та

f) N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984)].

Зміст цитованих вище документів надано тут як посилання.

Приклади проліків є такими. Здатні гідролізуватися *in vivo* естерні сполуки винаходу, що містять карбокси- або гідроксигрупу є, наприклад, фармацевтично прийнятним естером, який гідролізується у тілі людини або тварини з утворенням материнської кислоти або спирту. Придатні фармацевтично-прийнятні естери для карбоксигрупи включають  $C_{1-6}$ алкоксиметилкові естери наприклад, метоксиметильні,  $C_{1-6}$ алканойлоксиметилкові естери наприклад, півалоїлоксиметилкові, фталідилові естери,  $C_{1-6}$ циклоалкоксикарбонілокси- $C_{1-6}$ алкілові естери наприклад, 1-циклогексилкарбонілоксиметилкові; 1,3-діоксолен-2-онілметилкові естери, наприклад, 5-метил-1,3-діоксолен-2-онілметилкові; та  $C_{1-6}$ алкоксикарбонілоксиметилкові естери.

Здатні гідролізуватися *in vivo* естерні сполуки винаходу, що містять гідроксигрупу, включають неорганічні естери як-то фосфатні естери (включаючи фосфорамідні циклічні естери) та  $\alpha$ -ацилоксиалкілові етери та пов'язані сполуки, як результат розкладання гідролізом *in vivo* естеру з утворенням материнської гідроксигрупи. Приклади  $\alpha$ -ацилоксиалкілових етерів включають ацетоксиметокси та 2,2-диметилпропіонілокси-метокси. Вибір здатної гідролізуватися *in vivo* утворюючої естер групи для гідрокси включає алканойл, бензойл, фенілацетил та заміщені бензойл та фенілацетил, алкоксикарбоніл (з утворенням алкілкарбонатних естерів), діалкілкарбамоїл та N-(діалкіламіноетил)-N-алкілкарбамоїл (з утворенням карбаматів), діалкіламіноацетил та карбоксіацетил.

Придатними фармацевтично-прийнятними солями сполук винаходу є, наприклад, кислотно-адитивні солі сполуки винаходу, які є достатньо основними, наприклад, кислотно-адитивні солі, наприклад, неорганічних або органічних кислот, наприклад, гідрохлоридної, гідробромідної, сульфатної, фосфатної, трифлуороцтової, лимонної або малеїнової кислот. На додаток, придатними фармацевтично-прийнятними солями похідних бензоксазину винаходу, які є достатньо кислотними, є солі лужних металів, наприклад, натрію або калію, солі лужно-земельного металу, наприклад, кальцію або магнію, солі амонію або солі з органічними основами, які дають фізіологічно прийнятні катіони, наприклад, солі з метиламіном, диметиламіном, триметиламіном, піперидином, морфоліном або трис-(2-гідроксietил)аміном.

Подальшою особливістю винаходу є фармацевтична композиція, що містить сполуку формул (I)-(Id) або (II) до (IIk), яку визначено вище, або її сіль, сольват або проліки, разом з фармацевтично-прийнятним розріджувачем або носієм.

Згідно з ще одним аспектом винаходу запропоновано сполуку формул (Ib)-(Id), або (II) до (IIk), яку визначено вище, для застосування як медика-

менту; за умови, що коли  $R^3$  представляє 2-піридил, а  $X$  не представляє  $-Z-$ ,  $-C(O)-Z-O-Z-$ ,  $-N((R^6)-C(O)-Z-O-Z-$  або  $-O-Z-N(R^6)-Z-$ , тоді  $R^3$  не може бути моно-замісним у позиції 4 групою  $R^7$ , що вибрано з груп:  $COOH$  або  $C(O)OC_{1-6}alk$ .

Зверху того згідно з винаходом запропоновано сполуку формули (Ib)-(Id), або (II) до (IIk) для застосування при отриманні медикаменту для лікування хвороби, опосередкованої GLK, особливо діабету типу 2.

Сполуку для такого застосування формують як належну фармацевтичну композицію.

Згідно з ще одним аспектом представленого винаходу запропоновано спосіб лікування опосередкованої GLK хвороби, особливо діабету, застосуванням ефективної кількості сполуки формули (Ib)-(Id), або (II) до (IIk), або її солі, сольвату або проліків, ссавцю, що потребує такого лікування.

Конкретні хвороби, які можна лікувати сполукою або композицією винаходу включають: зниження глюкози у крові при цукровому діабеті типу 2 без серйозного ризику гіпоглікемії (та потенціально для лікування діабету типу 1), дисліпідемію, тучність, резистентність до інсуліну, метаболічний синдром X, послаблену толерантність до глюкози.

Як обговорено вище, систему GLK/GLKRP можна описувати як потенціальну "діабетичну" мету (корисність як при діабеті, так і тучності). Відтак, згідно з ще одним аспектом винаходу запропоновано застосування сполуки формули (Ib)-(Id), або (II)-(IIk), або її солі, сольвату або проліків, при отриманні медикаменту для застосування при комбінованому лікуванні або попередженні діабету та тучності.

Згідно з ще одним аспектом винаходу запропоновано застосування сполуки формули (Ib)-(Id), або (II) до (IIk), або її солі, сольвату або проліків, при отриманні медикаменту для застосування при лікуванні або попередженні тучності.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано спосіб комбінованого лікування тучності та діабету застосуванням ефективної кількості сполуки формул (Ib)-(Id), або (II)-(IIk), або її солі, сольвату або проліків ссавцю, що потребує такого лікування.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано спосіб лікування тучності застосуванням ефективної кількості сполуки формули ((Ib)-(Id), або (II)-(IIk), або її солі, сольвату або проліків ссавцю, що потребує такого лікування.

Композиції винаходу можуть бути у формі, придатній для перорального застосування, (наприклад, як таблетки, коржі, тверді чи м'які капсули, водні або масляні суспензії, емульсії, дисперсивні порошки або гранули, сиропи або еліксири), для місцевого застосування (наприклад, як креми, мазі, гелі, або водні чи масляні розчини або суспензії), для застосування інгаляцією (наприклад, як мілко подрібнений порошок або рідкий аерозоль), для застосування вдиханням (наприклад, як мілко подрібнений порошок), або для парентерального застосування (наприклад, як стерильний водний або масляний розчин для внутрішньовеного, підшкірного, внутрішньом'язового або внутрішньом'язового дозування або як супозиторії для ректального дозування).

Композиції винаходу можна отримувати звичайними способами, використовуючи звичайні фармацевтичні ексципієнти, добре відомі у рівні техніки. Відтак, композиції, призначені для перорального застосування, можуть містити, наприклад, один або більше барвників, заміників цукру, ароматизаторів та/або консервантів.

Придатні фармацевтично прийнятні ексципієнти для композиції таблеток включають, наприклад, інертні розріджувачі, як-то лактоза, натрій карбонат, кальцій фосфат або кальцій карбонат, гранулятори та дезинтегратори, як-то кукурудзяний крохмаль або алгінова кислота; зв'язуючі, як-то крохмаль; мастильні засоби, як-то магній стеарат, стеаринова кислота або тальк; консерванти, як-то етил- або пропіл-п-гідроксибензоат, та антиоксиданти, як-то аскорбінова кислот. Композиції таблеток можуть бути непокритими або покритими для модифікації їх дезинтеграції та наступної абсорбції активного інгредієнту у шлунково-кишковому тракті, або для поліпшення їх стабільності та/або зовнішнього вигляду, у будь-якому випадку, використовуючи звичайні засоби та способи покриття, добре відомі у рівні техніки.

Композиції для перорального застосування можуть бути у формі твердих желатинових капсул, в яких активний інгредієнт є змішаним з інертним твердим розріджувачем, як-то, кальцій карбонат, кальцій фосфат або каолін, або м'яких желатинових капсул, в яких активний інгредієнт є змішаним з водою або олією, як-то арахісова олія, рідкий парафін, або оливкова олія.

Водні суспензії звичайно містять активний інгредієнт у формі дрібного порошку разом з одним або більше засобами суспендування, як-то натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрій алгінат, полівінілпіролідон, камедь трагаканту та камедь акації; диспергувальні або змочувальні засоби, як-то лецитин або продукти конденсації алкіленоксиду з жирними кислотами (наприклад, поліоксіетиленстеарат), або продукти конденсації етиленоксиду з довго-ланцюговими аліфатичними спиртами, наприклад, гептадекаетиленоксицетанол, або продукти конденсації етиленоксиду з частковими естерами, похідними від жирних кислот та гекситолу, як-то поліоксіетилен моноолеат сорбіту, або продукти конденсації етиленоксиду з довго-ланцюговими аліфатичними спиртами, наприклад, гептадекаетиленоксицетанол, або продукти конденсації етиленоксиду з частковими естерами, похідними від жирних кислот та гекситолу, як-то поліоксіетилен моноолеат сорбіту, або продукти конденсації етиленоксиду з частковими естерами, похідними від жирних кислот та ангідридів гекситолу, наприклад, моноолеат поліетиленсорбіту. Водні суспензії можуть також містити один або більше консервантів (як-то етил- або пропіл-п-гідроксибензоат, антиоксидантів (як-то аскорбінова кислот), барвників, ароматизаторів, та/або підсолоджувачів (як-то сахароза, сахарин або аспартам).

Масляні суспензії можна формувати суспендуванням активного інгредієнту у рослинній олії (як-то арахісова олія, оливкова олія, кунжутна олія або кокосова олія) або у мінеральному маслі (як-то

рідкий парафін). Масляні суспензії можуть також містити загущувач, як-то бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Замінники цукру, як-то вищенаведені, та ароматизатори можна додавати для забезпечення приємного перорального препарату. Ці композиції можна консервувати додаванням антиоксиданту, як-то аскорбінова кислот.

Дисперсивні порошки та гранули, придатні для отримання водної суспензії додаванням води, звичайно містять активний інгредієнт разом з диспергуювальним або змочувальним засобом, суспендувальним засобом та одним або більше консервантами. Придатні диспергуювальні або змочувальні засоби та засоби суспендування згадані вище. Додаткові ексципієнти, як-то замінники цукру, ароматизатори та барвники, також можуть бути присутніми.

Фармацевтичні композиції винаходу можуть також бути у формі емульсії олія-у-воді. Масляною фазою може бути рослинна олія, як-то оливкова олія або арахісова олія, або мінеральне масло, як-то наприклад, рідкий парафін або суміш будь-чого з них. Придатними емульгаторами можуть бути, наприклад, природні камеді, як-то камедь акації або камедь трагаканту, природні фосфатиди, як-то сої, лецитин, естери або часткові естери, похідні від жирних кислот та ангідридів гекситолу (наприклад, моноолеат сорбіту) та продукти конденсації вказаних часткових естерів з етиленоксидом, як-то моноолеат поліоксіетиленсорбіту. Емульсії можуть також містити замінники цукру, ароматизатори та консерванти.

Сиропи та еліксири можна формувати з підсопджувачами, як-то гліцерин, пропіленгліколь, сорбіт, аспартам або сахароза, вони можуть також містити болезаспокійливі засоби, консервант, ароматизатор та/або барвник.

Фармацевтичні композиції можуть також бути у формі стерильних придатних для ін'єкцій водних або масляних суспензій, які можна формувати відомими способами, використовуючи один або більше з прийнятих диспергуювальних або змочувальних засобів та засобів суспендування, які згадано вище. Стерильний придатний для ін'єкцій препарат може також бути стерильним придатним для ін'єкцій розчином або суспензією у нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, розчином у 1,3-бутандіолі.

Композиції для застосування інгаляцією можуть бути у формі звичайного аерозолу під тиском для подачі активного інгредієнту як аерозолу, що містить мілко подрібнені тверді частки або рідкі краплі. Звичайні аерозольні пропеленти, як-то летючі флуоровані вуглеводні або вуглеводні, можна використовувати, а аерозольний пристрій легко пристосувати для подачі вимірної кількості активного інгредієнту.

Подальшу інформацію про композицію читач знайде у [Chapter 25.2 у Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990].

Кількість активного інгредієнту, який скомбіновано з одним або більше ексципієнтами з утворенням одиничної дозованої форми обов'язково за-

лежатиме від особи, яку лікують, та певного шляху застосування. Наприклад, композиції, призначені для перорального застосування людиною звичайно містять, наприклад, від 0,5мг до 2г активного агенту, сполученого з прийнятною та зручною кількістю ексципієнтів, яка може варіювати приблизно від 5 до приблизно 98% від загальної маси композиції. Дозовані одиничні форми звичайно містять приблизно 1мг-500мг активного інгредієнту. Подальшу інформацію про шляхи застосування та режими дозування читач знайде у [Chapter 25.3, Volume 5 Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990].

Величина дози сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (Id) для терапевтичних або профілактичних цілей природно варіюватиме згідно з природою та суворістю станів, віком та статтю тварин або пацієнта та шляху застосування, згідно з добре відомими принципами медицини.

При застосуванні сполуку формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) або (Id) для терапевтичних або профілактичних цілей слід звичайно вживати так, щоб отримувати добову дозу у межах, наприклад, 0,5-75мг на кг мас тіла, якщо треба, у поділених дозах. Взагалі, нижчі дози слід вживати при застосуванні парентерального шляху. Відтак, наприклад, для внутрішньовеного застосування слід звичайно використовувати дозу у межах, наприклад, 0,5-30мг на кг мас тіла. Подібно, для застосування інгаляцією, слід використовувати дозу у межах, наприклад, 0,5-25мг на кг мас тіла. Пероральне застосування є однак переважним.

Підвищення активності GLK, описане тут, можна застосовувати як окрему терапію, або можна додавати, на додаток до об'єкту представленого винаходу, одну або більше інших речовин та/або засобів лікування. Такого комплексного лікування можна досягти одночасним, послідовним або окремим застосуванням індивідуальних компонентів лікування. Одночасне лікування може відбуватися єдиною таблеткою або окремими таблетками. Наприклад, при лікуванні цукрового діабету хемотерапія може включати такі головні види лікування:

- 1) Інсулін та аналоги інсуліну;
- 2) Стимулятори секреції інсуліну, включаючи сульфонілсечовини (наприклад, глібенкламід, гліпізид) та обідні регулятори глюкози (наприклад, репаглінід, натеглінід);
- 3) Сенсibilізатори інсуліну, включаючи агоністи PPAR $\gamma$  (наприклад, піоглітазон та росиглітазон);
- 4) Засоби, що пригнічують гепатичну виробку глюкози (наприклад, метформін)
- 5) Засоби, призначені для зменшення поглинання глюкози з кишкового (наприклад, акарбоз);
- 6) Засоби призначені для лікування ускладнень тривалої гіперглікемії;
- 7) Засоби проти тучності (наприклад, сибутрамін та орлістат);
- 8) Антидисліпідемічні засоби, як-то, інгібітори редуктази HMG-CoA (статири, наприклад, правастатин); агоністи PPAR $\alpha$  (фібрати, наприклад, гемофіброзил), секвестранти жовчних кислот (холестирамін); інгібітори поглинання холестерину (рослинні етаноли, синтетичні інгібітори); інгібітори

поглинання жовчних кислот (IBATi) та нікотинова кислота та аналоги (ніацин та композиції з уповільненим вивільненням);

9) Антигіпертензивні засоби як-то, Р-блокатори (наприклад, атенолол, індерал); інгібітори АСЕ (наприклад, лізиноприл); Кальцій-антагоністи (наприклад, ніфедипін), Антагоністи рецептору ангіотензину (наприклад, кандеспртан),  $\alpha$ -антагоністи та діуретики (наприклад, фуросемід, бензтіазид);

10) Модулятори гомеостазу як-то, антитромботики, активатори фібринолізу та антитромбоцитні засоби; антагоністи тромбіну; інгібітори фактору Ха; інгібітори фактору VIIa; антитромбоцитні засоби (наприклад, аспірин, клопідогрел); антикоагулянти (гепарин та аналоги низької молекулярної маси, хірудин) та варфарин; та

11) Антизапальні засоби, як-то нестероїдні антизапальні ліки (наприклад, аспірин) та стероїдні антизапальні засоби (наприклад, кортизон).

Згідно з ще одним аспектом представленого винаходу запропоновано індивідуальні сполуки, отримані як кінцеві продукти у представлених нижче прикладах та їх солі, сольвати та проліки.

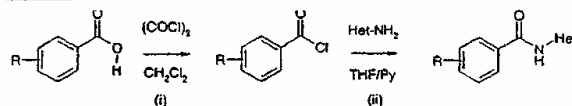
Сполуку винаходу, або її сіль можна отримувати будь-яким способом, відомим як прийнятний для отримання таких сполук або структурно пов'язаних сполук. Такі способи ілюстровані наступними репрезентативними схемами (Шляхи 1-18), в яких варіативні групи мають будь-які значення, що визначено для формули (I), якщо не вказане інше. Функціональні групи можна захищати та позбавляти захисту, використовуючи звичайні способи. Приклади захисних груп, як-то захисних груп аміногруп та груп карбонових кислот (а також засобів утворення та кінцевого позбавлення захисту), [дивись T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Second Edition, John Wiley & Sons, New York, 1991].

Конденсацію кислоти з гетероциклічним аміном (Шлях 1) використовують при отриманні спо-

лук винаходу або при отриманні інтермедіатів кінцевих продуктів. Одну або більше наступних реакцій (як-то гідроліз естеру, Шляхи 2a та 2b) можна далі проводити на цих інтермедіатах. Реакцію утворення амідів (Шлях 1) найкраще завершують хлорангідридом, який звичайно отримують, використовуючи оксалілхлорид. Однак, альтернативні способи для утворення хлорангідриду (як-то зшитим зі смолою трифенілфосфіном з тетрахлоридом карбону та дихлорметаном) можна застосовувати також. Додатково, можна використовувати альтернативні способи утворення амідного зв'язку (як-то засіб пептидного сполучення, як-то EDC або HATU, з добавкою, як-то DIPEA чи DMAP, або без неї).

Залишкові препаративні шляхи (Шляхи 2-18) включають наступні маніпуляції зі сполукою з амідним зв'язком. Наступні препаративні шляхи підсумовані у Шляхах 19-29. Приклади шляхів 1-29 запропоновано у прикладах нижче. Реагенти та умови надано тільки для ілюстрації, звичайно можна застосовувати альтернативні способи.

#### Шлях 1

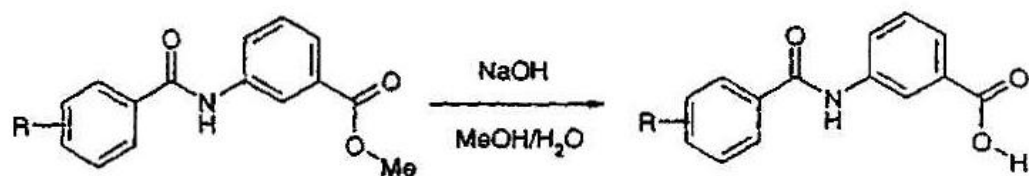
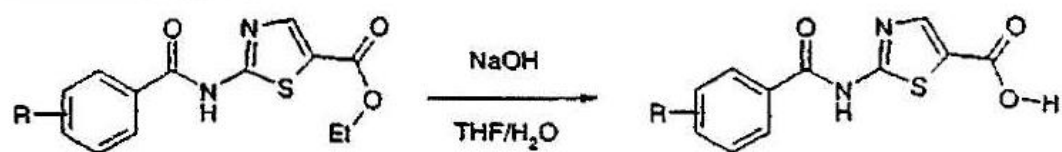
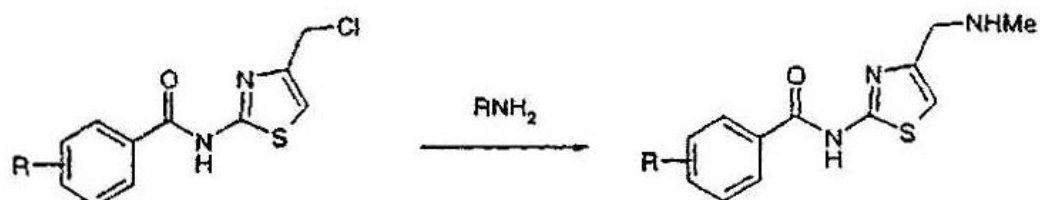
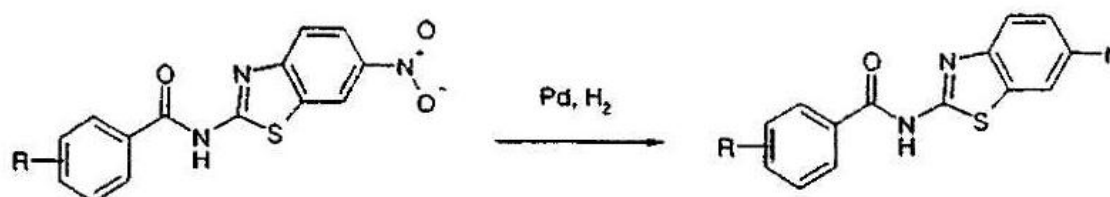
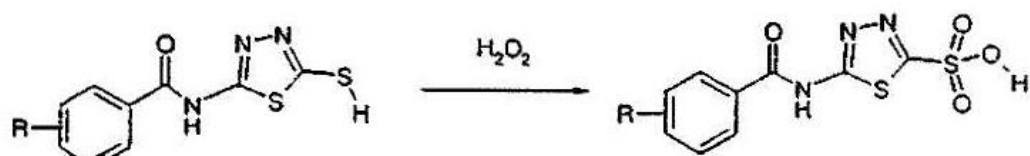


Інші реакції утворення амідів включають

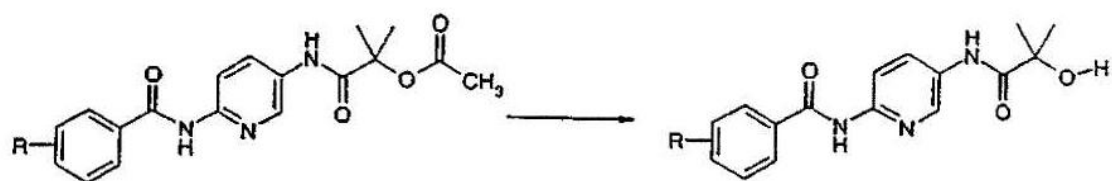
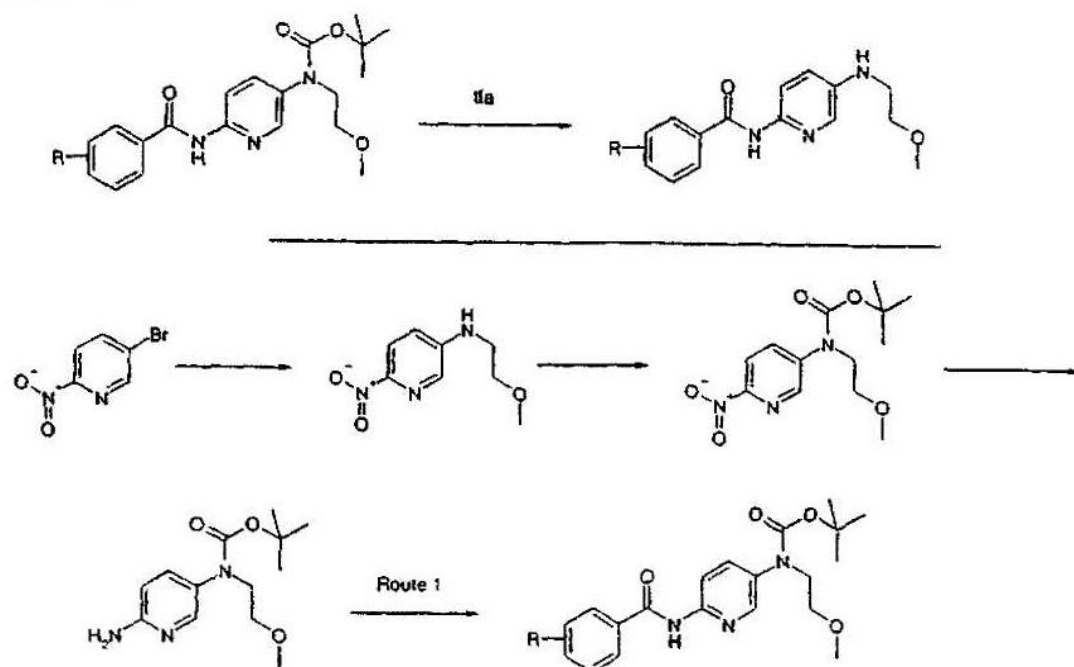
Ia: Оксалілхлорид у присутності придатного розчинника або основ;

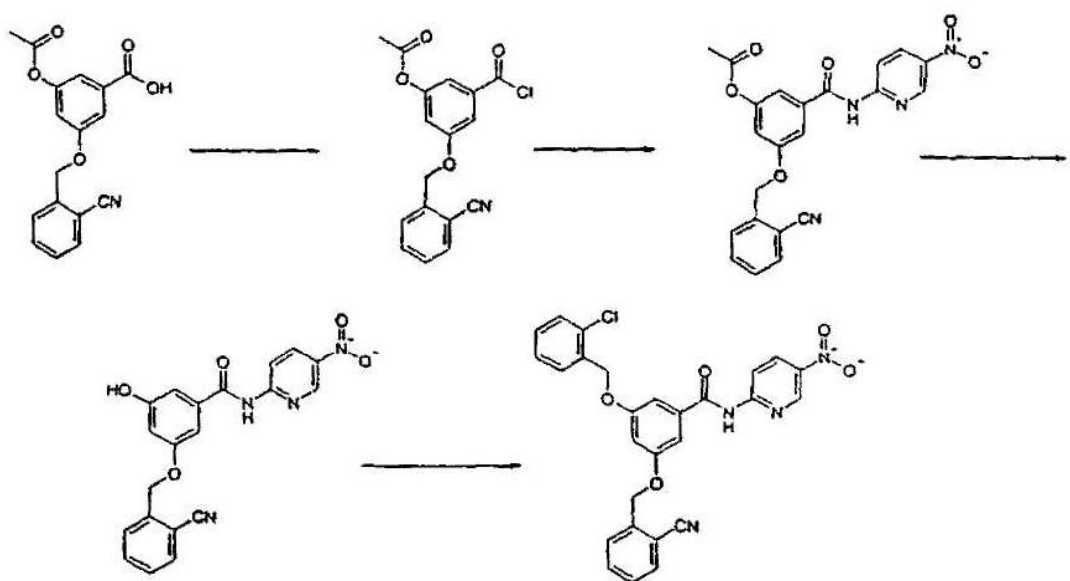
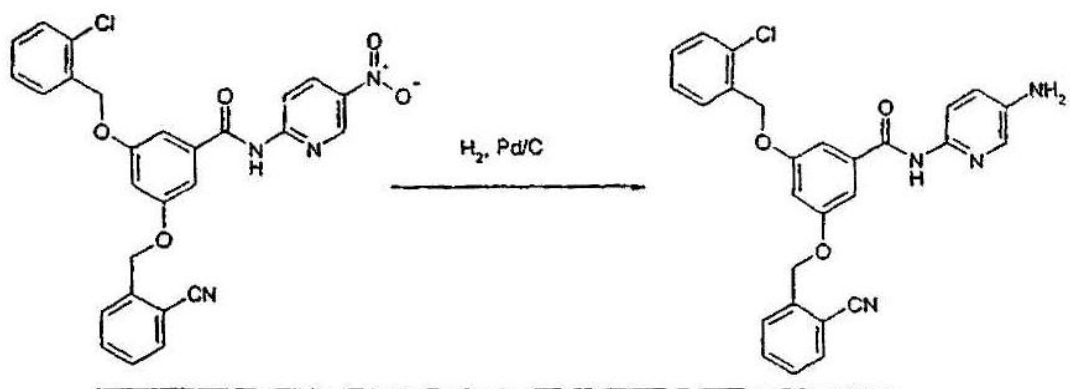
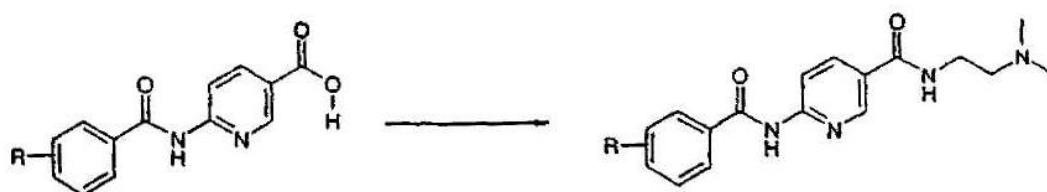
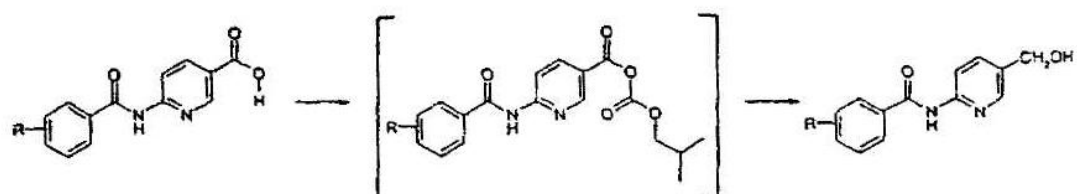
Ib: реагенти сполучення, як-то HATU або EDAC у присутності придатного розчинника або основи; та

Ic: POCB/Піридин, згідно з [Dirk T.S. Rijkers, Hans P.H.M. Adams, H. Coenraad Hemker, Godefridus I. Tesser; Tetrahedron, 1995, 51(41), ppl 1235-11250].

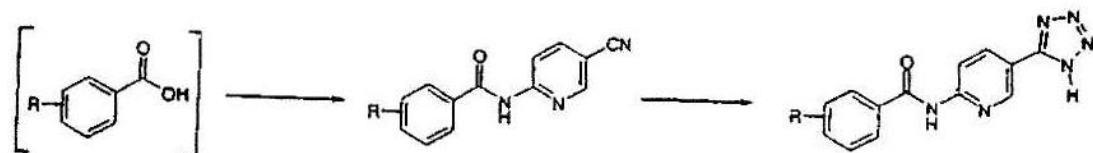
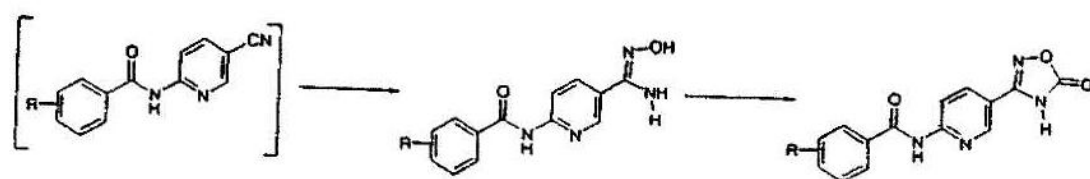
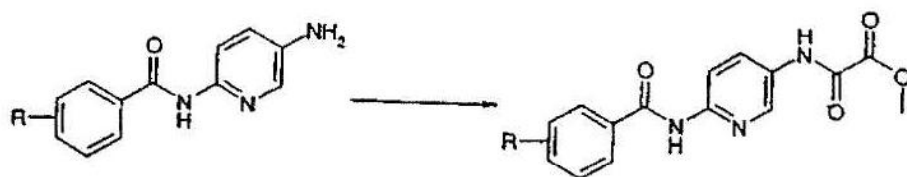
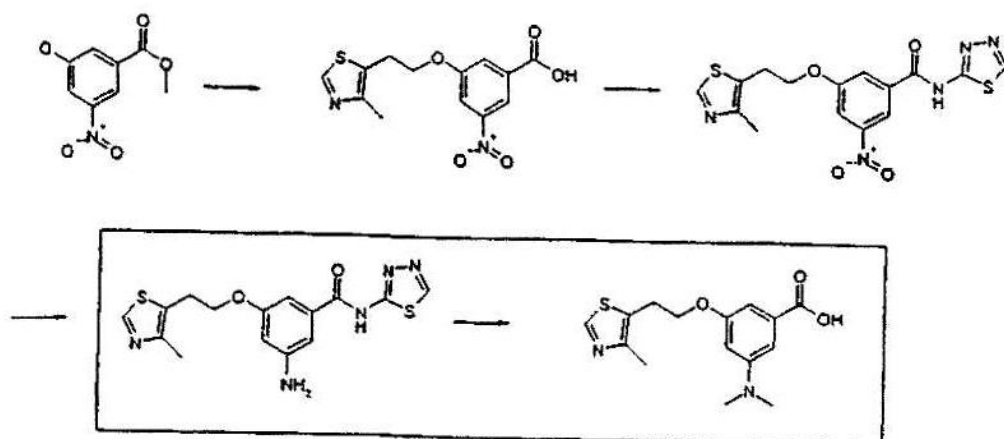
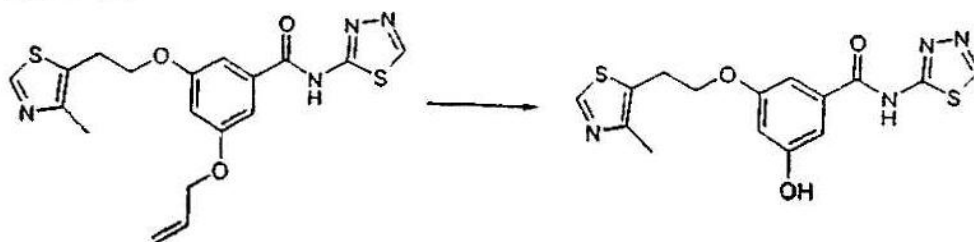
Шлях 2а та 2bШлях 3Шлях 4Шлях 5

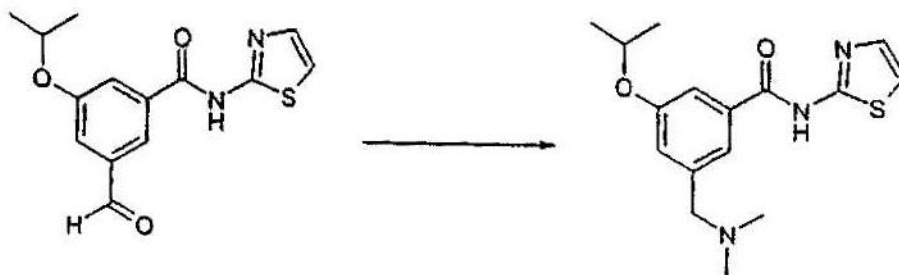
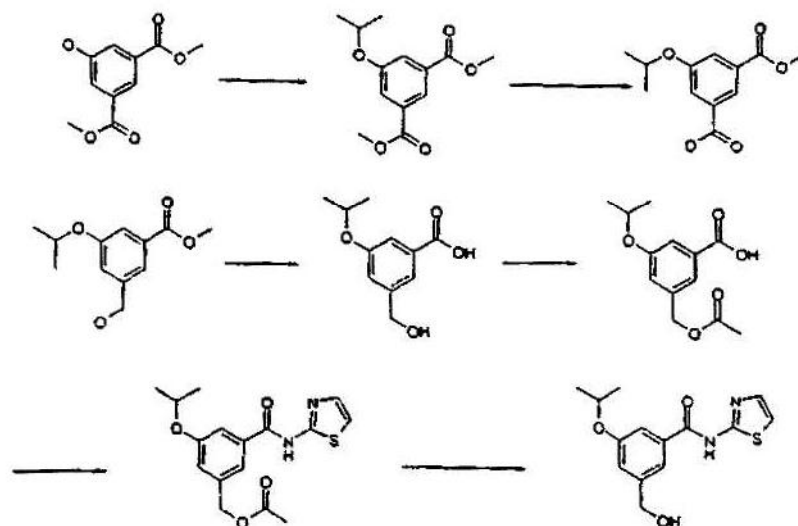
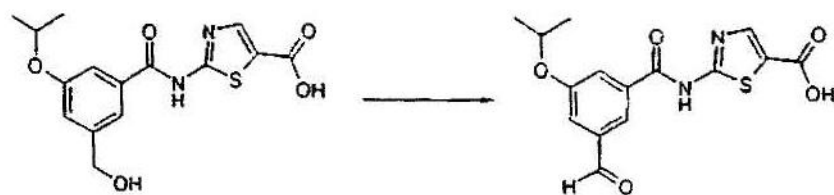


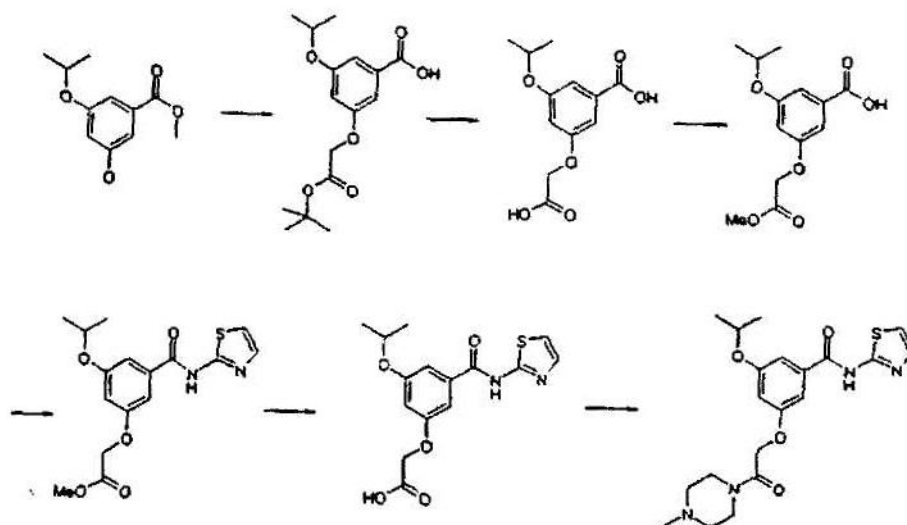
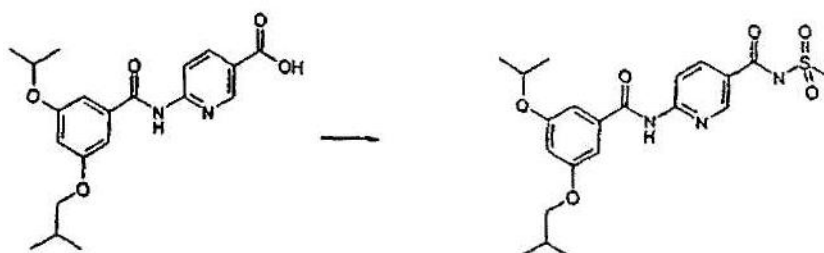
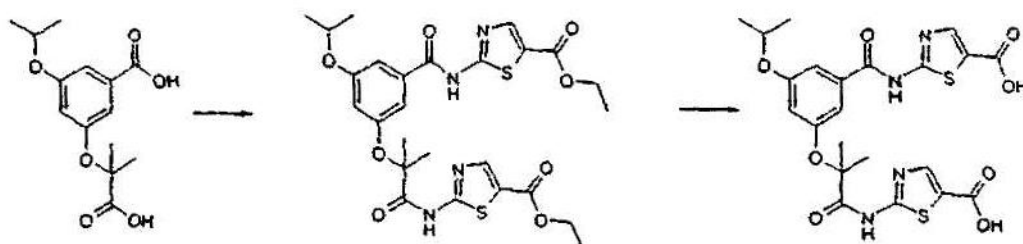
Шлях 9Шлях 10Шлях 11

Шлях 12Шлях 13Шлях 14



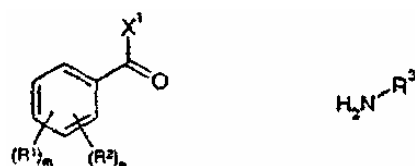
Шлях 15Шлях 16Шлях 17Шлях 18Шлях 19Шлях 20

Шлях 21Шлях 22Шлях 23Шлях 24Шлях 25

**Шлях 26****Шлях 27****Шлях 28****Шлях 29**

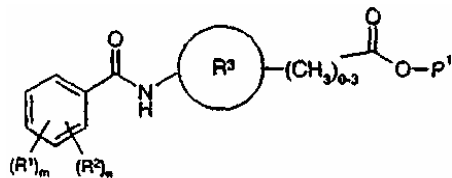
Способи синтезу сполук формули (I) запропоновано як подальшу особливість винаходу. Відтак, згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано спосіб отримання сполуки формули (I), який включає:

(а) реакцію сполуки формули (IIIa) зі сполукою формули (IIIb),



Формула (IIIa) Формула (IIIb) де  $X^1$  представляє відщеплювану групу; або

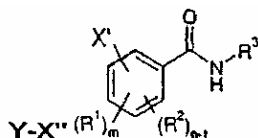
(b) для сполуки формули (I), де  $R^3$  є заміщеним  $-(CH_2)_{0-3}COOH$ , позбавлення захисту сполуки формули (IIIc),



Формула (IIIc),

де  $P^1$  представляє захисну групу;

(c) для сполуки формули (I), де  $n$  дорівнює 1, 2, 3 або 4, реакцію сполуки формули (IIIд) зі сполукою формули (IIIe),

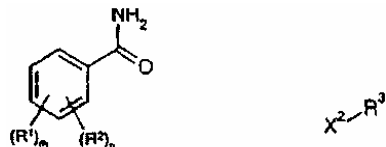


Формула (IIIд) Формула (IIIe)

де  $X^1$  та  $X^2$  включає групи як коли реагують разом утворюють групу  $X$ ;

(d) для сполуки формули (I), де  $n$  дорівнює 1, 2, 3 або 4, а  $X$  або  $X^1$  представляє  $-SO-Z-$  або  $-SO_2-Z-$ , окиснення відповідної сполуки формули (I), де  $X$  або  $X^1$  відповідно представляє  $-S-Z-$ ;

(e) реакцію сполуки формули (IIIf) зі сполукою формули (IIIg),



Формула (IIIf) Формула (IIIg)

де  $X^2$  представляє відщеплювану групу; або та після цього, якщо необхідно:

i) перетворення сполук формули (I) в іншу сполуку формули (I);

ii) видалення будь-якої захисної групи;

iii) утворення її солі, проліків або сольвату.

Специфічні умови реакції для вищенаведених реакцій є такими:

Спосіб а) - як описано вище для Шлях 1);

Спосіб б) - як описано вище для Шлях 2);

Спосіб с) - приклади цього способу є такими:

(i) для утворення групи, коли  $X$  представляє групу  $-O-Z-$ ,  $X^1$  представляє групу формули  $HO-Z-$ , а  $X^2$  представляє відщеплювану групу (альтернативно  $X^1$  є групою формули  $L_2-Z-$ , де  $L_2$  представляє відщеплювану групу, а  $X^2$  представляє гідроксигрупу), сполуки формули (IIIд) та (IIIe) реагують разом у придатному розчиннику, як-то ДМФ або ТГФ, з основою, як-то натрій гідрід або калій трет-бутоксид, при температурі у межах  $0-100^\circ C$ , як

варіант, використовуючи каталіз металом, як-то паладій на вугіллі або йодид купруму;

(ii) для утворення групи, коли  $X$  представляє  $N(R_6)-Z-$ ,  $X^1$  представляє групу формули  $H-(R_6)N-Z-$ , а  $X^2$  представляє відщеплювану групу (альтернативно  $X^1$  є групою формули  $L_2-Z-$ , де  $L_2$  представляє відщеплювану групу, а  $X^2$  представляє групою формули  $-N(R_6)-H$ ), сполуки формули (IIIд) та (IIIe) реагують разом у придатному розчиннику, як-то ТГФ, спирт або ацетонітрил, використовуючи відновник, як-то натрій ціаноборогідрид або натрій трисацетоксиборогідрид при кімнатній температурі;

(iii) для утворення групи, коли  $X$  представляє  $-SO_2N(R_6)-Z-$ ,  $X^1$  представляє групу формули  $H-N(R_6)-Z-$ , де  $L_2$  представляє відщеплювану групу, а  $X^2$  представляє активовану сульфонілгрупу, як-то групу формули  $-SO_2-Cl$ , сполуки формули (IIIд) та (IIIe) реагують разом у придатному розчиннику, як-то метиленхлорид, ТГФ або піридин, у присутності основи, як-то триетиламін або піридин при кімнатній температурі; СК:

(iv) для утворення групи, коли  $X$  представляє  $-N(R_6)SO_2-Z-$ ,  $X^1$  представляє активовану сульфонілгрупу, як-то групу формули  $Cl-SO_2-Z-$ , а  $X^2$  представляє групу формули  $-N(R_6)-L_2$ , де  $L_2$  представляє відщеплювану групу, сполуки формули (IIIд) та (IIIe) реагують разом у придатному розчиннику, як-то метиленхлорид, ТГФ або піридин, у присутності основи, як-то триетиламін або піридин, при кімнатній температурі;

(v) для утворення групи, коли  $X$  представляє  $-C(O)N(R_6)-Z-$ ,  $X^1$  є групою формули  $H-N(R_6)-Z-$  причому  $L_2$  представляє відщеплювану групу, а  $X^2$  представляє активовану карбонільну групу, як-то групу формули  $-C(O)-Cl$ , сполуки формули (IIIд) та (IIIe) реагують разом у придатному розчиннику, як-то ТГФ або метиленхлорид, у присутності основи, як-то триетиламін або піридин при кімнатній температурі;

(vi) для утворення групи, коли  $X$  представляє  $-N(R)C(O)-Z-$ ,  $X^1$  представляє активовану карбонільну групу, як-то групу формули  $Cl-C(O)-Z-$ , а  $X^2$  представляє групу формули  $-N(R_6)-L_2$ , де  $L_2$  представляє відщеплювану групу, сполуки формули (IIIд) та (IIIe) реагують разом у придатному розчиннику, як-то ТГФ або метиленхлорид, у присутності основи, як-то триетиламін або піридин при кімнатній температурі;

(vii) для утворення групи, коли  $X$  представляє  $-CH=CH-Z-$ , можна використовувати реакцію Віттага або реакцію Уодсворта-Емманса Хорнера. Наприклад,  $X^1$  закінчується альдегідною груп, а  $Y-X^2$  представляє фосфінове похідне формули  $Y-CH_2-PH_3$ , які можуть реагувати разом у сильній основі, як-то натрій гідрід або калій трет-бутоксид, у придатному розчиннику, як-то ТГФ при температурі між кімнатною температурою та  $100^\circ C$ .

Спосіб d) - окиснення сполуки формули (I), де  $X$  або  $X^1$  представляють  $-S-Z-$ , добре відомі у рівні техніки, наприклад, реакцією з метаклорпербензойною кислотою (MCPBA) є присутність придатного розчинника, як-то дихлорметан, при зовнішній температурі. Якщо використовують надлишок MCPBA отримують сполуку формули (I), де  $X$  представляє  $-S(O_2)-$ .

Спосіб е) - реакцію формули (IIIf) зі сполукою формули (IIlg) можна проводити у полярному розчиннику, як-то ДМФ або неполярному розчиннику, як-то ТГФ з сильною основою, як-то натрій гідрид або калій трет-бутоксид, при температурі між 0 та 100°C, як варіант, використовуючи каталіз металом, як-то паладій на вугіллі або йодид купруму.

При отриманні цим способом, може бути переважним застосування захисної групи для функціональної групи у R<sup>2</sup>. Захисні групи можна видаляти будь-яким зручним способом, як описано у літературі або відомо фахівцям, який прийнятний для видалення застосованої захисної групи, такі способи вибирають так, щоб видаляти захисні групи з мінімальним порушенням груп будь-де у молекулі.

Специфічні приклади захисних груп надано нижче для зручності, в них "нижчий" означає, що група переважно має 1-4 атоми карбону. Слід розуміти, що ці приклади не повні. Де надано специфічні приклади способів видалення захисних груп вони подібно не є повними. Застосування захисних груп та не згаданих конкретно способів позбавлення захисту знаходиться в рамках винаходу.

Захисна група карбоксигрупи може бути залишком естер-утворюючого аліфатичного або ароматичного спирту або естер-утворюючого силанолу (вказаний спирт чи силанол переважно містять 1-20 атомів карбону). Приклади захисних груп карбоксигрупи включають лінійні або розгалужені (1-12C)алкіли (наприклад, ізопропіл, трет-бутил); нижчі алкокси-нижчі алкіли (наприклад, метоксиметил, етоксиметил, ізобутоксиметил; нижчі аліфатичні ацилокси-нижчі алкіли, (наприклад, ацетоксиметил, пропіонілоксиметил, бутирилоксиметил, півалоілоксиметил); нижчі алкоксикарбонілокси-нижчі алкіли (наприклад, 1-метоксикарбонілоксиметил, 1-етоксикарбонілоксиметил); арил-нижчі алкіли (наприклад, п-метоксибензил, о-нітробензил, п-нітробензил, бензгідріл та фталідил); три(нижчий алкіл)силіли (наприклад, триметилсиліл та трет-бутилдиметилсиліл); три(нижчий алкіл)силіл-нижчі алкіли (наприклад, триметилсилілетил); та (2-6C)алкеніли (наприклад, аліл та вінілетил).

Способи, особливо прийнятні для видалення захисних груп карбоксигрупи включають наприклад, каталізований кислотою, металом або ферментом гідроліз.

Приклади захисних груп гідроксигрупи включають нижчі алкеніли (наприклад, аліл); нижчі алканолі (наприклад, ацетил); нижчі алкоксикарбоніли (наприклад, трет-бутоксикарбоніл); нижчі алкенілоксикарбоніли (наприклад, алілоксикарбоніл); арил-нижчі алкоксикарбоніли (наприклад, бензоілоксикарбоніл, п-метоксибензилоксикарбоніл, о-нітробензилоксикарбоніл, 2-нітробензилоксикарбоніл); нижчі триалкіл/арилсиліли (наприклад, триметилсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл); арил-нижчі алкіли (наприклад, бензил); та триарил-нижчі алкіли (наприклад, трифенілметил).

Приклади захисних груп аміногрупи включають форміл, аралкіли (наприклад, бензил та заміщений бензил, наприклад, п-метоксибензил, нітробе-

нзил та 2,4-диметоксибензил, та трифенілметил); ди-п-анізілметил та фурилметилю; нижчі алкоксикарбоніли (наприклад, трет-бутоксикарбоніл); нижчі алкенілоксикарбоніли (наприклад, алілоксикарбоніл); арил-нижчі алкоксикарбоніли (наприклад, бензилоксикарбоніл, п-метоксибензилоксикарбоніл, о-нітробензилоксикарбоніл, п-нітробензилоксикарбоніл); триалкілсиліли (наприклад, триметилсиліл та трет-бутилдиметилсиліл); алкілідени (наприклад, метиліден); бензилідени та заміщені бензилідени.

Способи, прийнятні для видалення захисних груп гідроксигрупи та аміногрупи, включають, наприклад, каталізований кислотою, металом або ферментом гідроліз, або фотолітичні для таких груп, як о-нітробензилоксикарбоніл, або флуоридними іонами для силілів.

Приклади захисних груп для амідних груп включають аралкоксиметил (наприклад, бензилоксиметил та заміщений бензилоксиметил); алкоксиметил (наприклад, метоксиметил та триметилсилілетоксиметил); триалкіл/арилсиліли (наприклад, триметилсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл); триалкіл/арилсилілоксиметил (наприклад, трет-бутилдиметилсилілоксиметил, трет-бутилдифенілсилілоксиметил); 4-алкоксифеніл (наприклад, 4-метоксифеніл), 2,4-ди(алкокси)феніл (наприклад, 2,4-диметоксифеніл), 4-алкоксибензил (наприклад, 4-метоксибензил); 2,4-ди(алкокси)бензил (наприклад, 2,4-ди(метокси)бензил), та алк-1-еніл (наприклад, аліл, бут-1-еніл та заміщений вініл наприклад, 2-фенілвініл).

Аралкоксиметили можна вводити в амідні групи реагуванням останньої групи з прийнятим аралкоксиметилхлоридом, їх видаляють каталітичним гідруванням. Алкоксиметили, триалкіл/арилсиліли та триалкіл/силілоксиметили можна вводити реагуванням амідів з прийнятим хлоридом, а видаляти кислотою; або у випадку силілу, флуоридними іонами. Алкоксифеніли та алкоксибензили легко вводять арилуванням або алкілуванням прийнятим галогенідом, а видаляють окисненням церію-амонію нітратом. Кінцево алк-1-еніли можна вводити реагуванням амідів з прийнятим альдегідом, а видаляти кислотою.

Наступні приклади наведені для ілюстрації і не призначені для обмеження рамок цього застосування. Кожна представлена сполука репрезентує особливий та незалежний аспект винаходу. У наступних необмежувальних прикладах, якщо не вказане інше:

(i) випарювання проводять роторним випарюванням у вакуумі та обробку проводять після видалення залишкових твердих продуктів, як-то за допомогою сушки, фільтруванням;

(ii) операції проводять при кімнатній температурі, у межах 18-25°C, та в атмосфері інертного газу, як-то аргон або азот;

(iii) виходи надано тільки для ілюстрації, вони та не обов'язково є досяжними;

(iv) структури кінцевих продуктів формули (I) підтверджено ядерним (звичайно протонним) магнітним резонансом (ЯМР) та мас-спектральними

способами; значення хімічних зсувів протонного магнітного резонансу вимірюють на дельта-шкалі, а мультиплетність піків показують таким чином: s, синглет; d, дублет; t, триплет; m, мультиплет; br, широкий, q, квіртет, quin, квінтет;

(v) інтермедіати звичайно не повністю охарактеризовано, а чистоту оцінюють тонкошаровою хроматографією (ТШХ), високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ), інфра-червоним (ІЧ) або ЯМР-аналізом;

(vi) хроматографію проводять на діоксиді силіцію (Силікагель Мерск 60, 0,040-0,063мм, 230-400меш); та

(vi) Патрони Biotage стосуються попередньо запакованих патронів з діоксидом силіцію (від 40г до 400г), елюють, використовуючи насос Biotage та фракційну колекторну систему, Biotage UK Ltd, Hertford, Herts, UK.

Скорочення

АДДП азодикарбоніл)дипіперидин;

ДХМ дихлорметан;

DEAD діетилдіазокарбоксилат;

ДІАД ді-і-пропілазодикарбоксилат;

ДІПЕА ді-ізопропінілетиламін

ДМСО диметилсульфоксид;

ДМФ диметилформамід;

ДтАД ді-трет-бутил азодикарбоксилат;

ЕДАК/ЕДК І-(3-диметиламінопропіл)-3-

етилкарбодіімід гідрохлорид,

ГАТУ О-(7-азабензотриазо)-1-іл)-N,N,N',N'-

тетраметилуранію гексафлуорфосфат,

РХ-МС рідинна хроматографія/мас спектро-

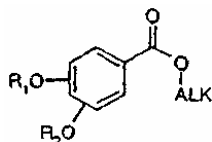
скопі;

РХПТ рідинна хроматографія помірного тиску;

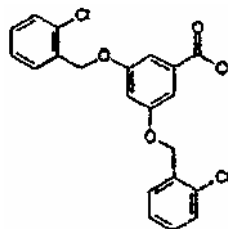
ТГФ тетрагідрофуран.

Загальні способи алкілювання моно- та ді-гідроксибензоатних естерів:

Наступні загальні способи алкілювання стосуються нижченаведених прикладів



Загальний спосіб А - синтез симетричних дієтерів (R1=R2)

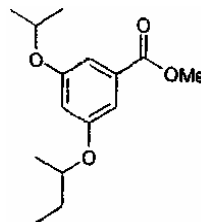


Сполука (а)

Метил 3,5-дигідроксибензоат (74,1г, 0,44М) розчиняють у диметилформаміді (400мл), додають калій карбонат (152г, 1,10М), перемішують протягом 15 хвилин далі додають 2-хлорбензилхлорид (117мл, 0,92М) та нагрівають при 100°C в атмосфері аргону. Після 3 годин реакційну суміш охоло-

джують до зовнішньої температури, концентрують у вакуумі, розбавляють водою (800мл), екстрагують етилацетатом (2x600мл). Органічні екстракти промивають розсолем (300мл), сушать сульфатом магнію, фільтрують, концентрують у вакуумі, отримуючи коричневе масло, яке розтирають у суміші діетиловий етер/ізогексан з утворенням сполуки (а) як білуватого твердого продукту (195г, 100%); <sup>1</sup>H ЯМР (d6-ДМСО, δ значення): 3,81 (3H, s); 5,18 (4H, s); 6,98 (1H, m); 7,16 (1H, d); 7,36 (4H, m); 7,50 (2H, m); 7,58 (2H, m).

Загальний спосіб В - синтез несиметричних дієтерів (R1≠R2)

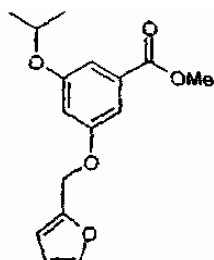


Сполука (b)

Метил 3,5-дигідроксибензоат (16,8г, 0,1моль) розчиняють у диметилформаміді (180мл), додають порошковий калій карбонат (27,6г, 0,2моль), а потім 2-йодпропан (10мл, 0,1моль), та утворену суспензію перемішують протягом ночі при зовнішній температурі в атмосфері аргону. Реакційну суміш розбавляють водою (11) та екстрагують діетиловим етером (2x200мл). Органічні екстракти промивають послідовно водою та розсолем, сушать сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі, отримуючи блідо-золотаве масло, як розтирають у толуолі та фільтрують для видалення непрореагуваного етерного вихідного матеріалу. Фільтрат концентрують у вакуумі та залишок хроматографують (патрони Biotage 2x90г, елюючи ізогексаном, що містить етилацетат (10% за об'ємом, збільшення до 15% за об'ємом) з утворенням метил 3-гідрокси-5-ізопропілоксибензоату як безбарвного твердого продукту (5,3г, 25%), <sup>1</sup>H ЯМР (d6-ДМСО, δ значення): 1,2 (6H, d); 3,8 (3H, s); 4,6 (1H, гепт), 6,55 (1H, m); 6,85 (1H, m), 6,95 (1H, m); 9,8 (1H, s).

Метил 3-гідрокси-5-ізопропілоксибензоат (1,5г, 7,2ммоль) розчиняють у диметилформаміді (10мл), додають калій карбонат (2,5г, 18ммоль), а потім 2-бромбутан (1,2мл, 11ммоль), та утворену суспензію перемішують протягом 7 годин при 80°C в атмосфері аргону. Реакційну суміш охолоджують до зовнішньої температури, розбавляють сумішшю гексан/етилацетат (1:1 за об'ємом) та промивають послідовно водою та розсолем, сушать сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі, отримуючи безбарвне масло, яке хроматографують (флеш-колонка на діоксиді силіцію (20г), елюючи ізогексаном, що містить етилацетат (5% за об'ємом) з утворенням метил 3-(2-бутилокси)-5-ізопропілоксибензоату як безбарвне масло (1,06г); <sup>1</sup>H ЯМР (d6-ДМСО, δ значення): 0,9 (3H, t); 1,2 (3H, d + 6H, d); 1,6 (2H, m); 3,85 (3H, s); 4,4 (1H, гепт); 4,55 (1H, гепт); 6,7 (1H, m), 7,0 (2H, m); m/z 267 (M+H)+.

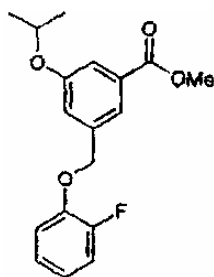
Загальний спосіб С - синтез несиметричних дієтерів ( $R_1=R_2$ ):



Сполука (с)

Метил 3-гідрокси-5-ізопропілоксибензоат (0,5г, 2,4ммоль) розчиняють у дихлорметані (10мл) та охолоджують до 0°C при перемішуванні в атмосфері аргону; розчин обробляють послідовно трифенілфосфіном (прищеплено на полімер, 1,19г, 3,6ммоль), фурфуриловим спиртом (0,23мл, 2,7ммоль) та додають краплями у дихлорметані (4мл) ді-трет-бутил азодикарбоксилат (ДтАД, 0,082г, 3,5ммоль), і утворений розчин перемішують протягом 1,5 годин. Реакцію контролюють за допомогою ВЕРХ та додають наступні реагенти, доки вихідний фенол витрачається - загалом реагентами, що додають, є трифенілфосфін (прищеплено на полімер, 2,38г, 3екв), фурфуриловий спирт (0,53мл, 2,5екв) та ДтАД (1,64г, 3екв). Реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищують хроматографією (флеш-колонка на діоксиді силіцію, елюючи ізогексаном, що містить етилацетат (5% за об'ємом) з утворенням метил 3-(2-фурилметокси)-5-ізопропілоксибензоату як безбарвне масло, (0,225г);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $d_6$ -ДМСО,  $\delta$  значення): 1,25 (6H, d); 3,85 (3H, s); 4,65 (1H, гепт); 5,1 (2H, s); 6,45 (1H, m); 6,6 (1H, m); 6,85 (1H, m); 7,05 (1H, m); 7,15 (1H, m) 7,75 (1H, m).

Загальний спосіб D - синтез несиметричних дієтерів:



Сполука (d)

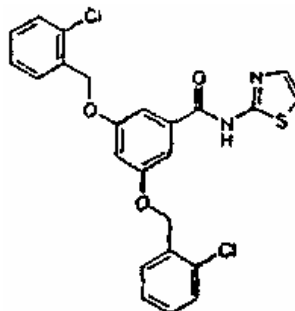
Ді-ізо-пропіл азодикарбоксилат (ДІАД, 0,74мл, 3,7мМ) додають до метил (5-ізопропокси-3-метанол)-бензоату (0,56г, 2,5мМ), трифенілфосфіну (0,98г, 3,7мМ) та 2-флуорфенолу (0,24мл, 2,7мМ) у ДХМ (40мл) в атмосфері аргону при зовнішній температурі. Після 10 хвилин концентрують, очищують на силікагелі (10-15% EtOAc/ізогексан) з отриманням заголовної сполуки як блідо-жовтого масла, яке стверджується у високому вакуумі (0,71г, 90%);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $d_6$ -ДМСО): 1,26 (d, 6H), 3,82 (s, 3H), 4,64 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 6,92 (m,

1H), 7,09 (m, 1H), 7,16-7,26 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,58 (s, 1H)

Вищенаведені загальні способи надано тільки для ілюстрації; слід розуміти що альтернативні умови що можна використовувати включають, як варіант застосування альтернативних розчинників (як-то ацетон або тетрагідрофуран), альтернативних стехіометричних співвідношень реагентів, альтернативних температур реакцій та альтернативних способів очистки. Усі аналітичні дані (ЯМР та/або МС) узгоджуються із запропонованими структурами.

Приклад А

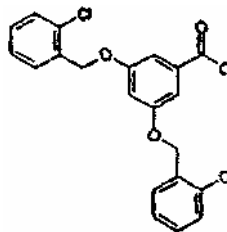
Шлях 1: 2-[3,5-Ді-(2-хлорбензилокси)бензоїл)аміно]-тіазол



Діізопропілетиламін (ДІПЕА, 0,34мл, 2,0мМ) далі N,N-диметиламінопіридин (ДМАП, 12мг, 0,1мМ) додають до розчину 2-амінотіазолу (0,10г, 1,0мМ) та 3,5-ді-(2-хлорбензилокси)-бензойного хлорангідриду (0,42г, 1,0мМ) у дихлорметані (10мл) в атмосфері аргону при зовнішній температурі. Після 80 хвилин реакційну суміш фільтрують, промивають дихлорметаном та сушать у високому вакуумі з утворенням потрібної сполуки як безбарвного твердого продукту (0,20г, 41%);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $d_6$ -ДМСО): 5,24 (4H, s), 6,93 (1H, s), 7,26 (1H, d), 7,36-7,43 (6H, m); 7,50 (2H, m); 7,55 (1H, d); 7,61 (2H, m), 1<sub>2-6</sub>0 (1H, br s)

Альтернативні умови, що можна використовувати, включають, як варіант застосування альтернативного розчиннику, як-то тетрагідрофуран застосування піридину як розчиннику, з додаванням ДМАП або ДІПЕА або без нього; розчинення хлорангідридного компонента у розчиннику за вибором, та додавання амінного компонента до цього.

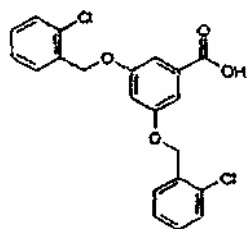
Необхідний 3,5-Ді-(2-хлорбензилокси)-бензойний хлорангідрид (с), отримують так:



Сполука (a)

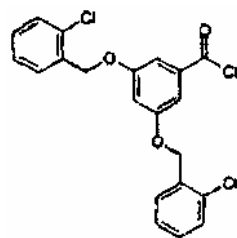
Метил 3,5-дигідроксибензоат (74,1г, 0,44М) розчиняють у диметилформаміді (400мл), додають калій карбонат (152г, 1,10М), перемішують протягом 15 хвилин, далі додають 2-хлорбензилхлорид

(117мл, 0,92М) та нагрівають при 100°C в атмосфері аргону. Після 3 годин реакційну суміш охолоджують до зовнішньої температури, концентрують у вакуумі, розбавляють водою (800 мл), екстрагують етилацетатом (2x600мл). Органічні екстракти промивають розсолем (300мл), сушать сульфатом магнію, фільтрують, концентрують у вакуумі, отримуючи коричневе масло, яке розтирають у суміші діетиловий етер/ізогексан з утворенням сполуки (а) як білуватого твердого продукту (195г, 100%), <sup>1</sup>H ЯМР (d6-ДМСО, δ значення): 3,81 (3H, s); 5,18 (4H, s); 6,98 (1H, m), 7,16 (1H, d); 7,36 (4H, m); 7,50 (2H, m); 7,58 (2H, m).



Сполука (b)

2М Натрій гідроксид (700мл, 1,40М) додають до розчину сполуки (а), метил 3,5-ді-(2-хлорбензилокси)бензоату (195г, 0,45М) у метанолі (600мл)/тетрагідрофурані (150мл) та перемішують протягом 6 годин при 55°C. Органічні продукти далі видаляють у вакуумі, підкислюють до рН 3-4 з концентрованою гідрохлоридною кислотою, осад фільтрують, промивають водою та сушать у високому вакуумі при 60°C. Сполуку (b) отримують як безбарвний твердий продукт (·2/3NaCl) (199г, 100%); <sup>1</sup>H ЯМР (d6-ДМСО, δ значення): 5,18 (4H, s); 6,93 (1H, m); 7,15 (1H, d); 7,37 (4H, m); 7,49 (2H, m); 7,58 (2H, m).

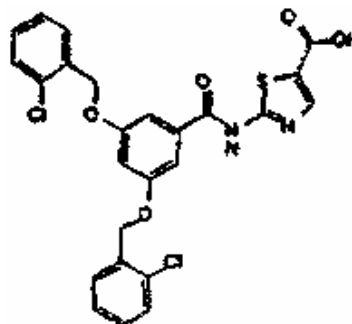


Сполука (c)

Оксалілхлорид (7,91мл, 91мМ) додають до суспензії сполуки (b), 3,5-ді-(2-хлорбензилокси)бензойної кислоти·2/3NaCl (18,3г, 45,4мМ) у дихлорметані (500мл), що містить диметилформамід (4 краплі) в атмосфері аргону при зовнішній температурі. Після 16 годин реакційну суміш фільтрують в атмосфері аргону, концентрують у вакуумі, далі переганяють з толуолом (2x) з утворенням потрібної сполуки як білуватого твердого продукту (17,5г, 100%); <sup>1</sup>H ЯМР (d6-ДМСО, δ значення): 5,18 (4H, s); 6,94 (1H, m), 7,16 (1H, d); 7,35 (4H, m), 7,50 (2H, m), 7,58 (2H, m)

Приклад В

Шлях 2a: 2-[3,5-ді-(2-хлорбензилокси)бензоїл]амінотіазол-5-карбонова кислота

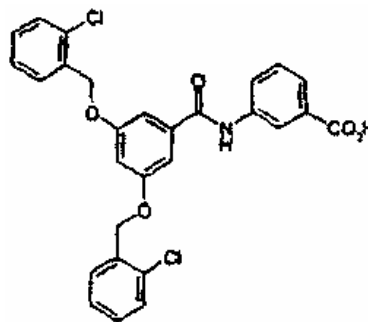


Розчин етил 2-[3,5-ді-(2-хлорбензилокси)бензоїл]амінотіазол-5-карбоксилату (158мг, 0,28ммоль) у ТГФ (2мл) обробляють розчином натрій гідроксиду (0,57мл 2М, 1,4ммоль), та реакційну суміш перемішують при 40-50°C, доки не досягають повного гідролізу (з контролем ТШХ приблизний час реакції 2 години). Утворений розчин охолоджують, розбавляють водою (5мл) та підкислюють до рН 1, використовуючи концентровану НСІ. Так утворений осад відфільтровують, промивають (водою) та сушать з утворенням потрібної сполуки як безбарвного твердого продукту, 130мг, <sup>1</sup>H ЯМР δ (d6-ДМСО): 5,25 (4H, s), 7,0 (1H s); 7,4 (6H, m), 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 8,2 (1H, d).

Необхідний вихідний матеріал отримують шляхом, аналогічним наданому у прикладі А

Приклад С

Шлях 2b; [3,5-ді-(2-хлорбензилокси)бензоїл]амінобензол-3-карбонова кислота



Суспензію метил [3,5-ді-(2-хлорбензилокси)бензоїл]амінобензол-3-карбоксилату (455мг, 1,04ммоль) у ТГФ обробляють розчином натрій гідроксиду (0,85мл 2М, 1,7ммоль), та реакційну суміш перемішують при зовнішній температурі, з контролем ТШХ. Метанол (3 краплі) та далі розчин натрій гідроксиду (2x0,85мл 2М, 3,4ммоль) додають, доки не досягають повного гідролізу. Утворений розчин розбавляють водою (30мл) та підкислюють до рН 1 (2М НСІ); осад відфільтровують, промивають (водою) та сушать з утворенням потрібної сполуки як безбарвного твердого продукту, 328мг, <sup>1</sup>H ЯМР δ (d6-

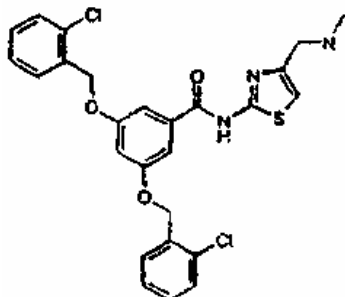


57

ДМСО): 5,25 (4H, s); 7,0 (1H, s), 7,4 (6H, m), 7,5 (2H, m), 7,6 (2H, m), 8,2 (1H, d).

Необхідний метиловий естер як вихідний матеріал отримують способом, аналогічним наданому у прикладі А.

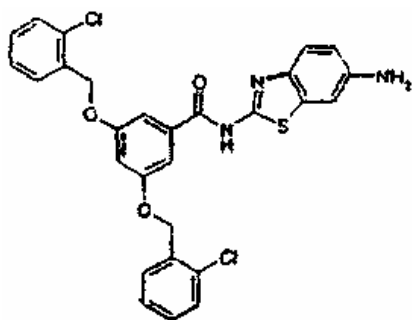
Приклад D  
Шлях 3, 2-[3,5-Ді-(2-хлорбензилокси)бензоїл]аміно-4-метиламінометилтіазол



2-[3,5-Ді-(2-хлорбензилокси)бензоїл]аміно-4-хлорметилтіазол (56мг, 0,10мМ) розчиняють у 33% метиламіні у метилованому спирті (4мл) та перемішують при зовнішній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, розтирають у метанолі, фільтрують та сушать у високому вакуумі з утворенням потрібної сполуки як безбарвного твердого продукту (30мг, 57%); <sup>1</sup>H ЯМР (d6-ДМСО, δ значення): 2,63 (3H, m); 4,16 (2H, m); 5,24 (4H, s); 6,99 (1H, s); 7,38-7,44 (7H, m); 7,52 (2H, m); 7,62 (2H, m); 9,06 (1H, br s); 12,75 (1H, br s).

2-[3,5-Ді-(2-хлорбензилокси)бензоїл]аміно-4-хлорметилтіазол отримують з 3,5-ді-(2-хлорбензилокси)бензоїлхлориду (отриманого способом, описаним у прикладі А) та 2-аміно-4-хлорметилтіазолу (JACS, 1946, 68, 2155; отриманого шляхом 1, описаним у прикладі А).

Приклад E  
Шлях 4, 2-[3,5-Ді-(2-хлорбензилокси)бензоїл]аміно-6-амінобензотіазол



2-[3,5-Ді-(2-хлорбензилокси)бензоїл]аміно-6-нітробензотіазол (235мг, 0,40мМ) розчиняють в етилацетаті (40мл), етанолі (20мл) та диметилформаміді (5мл). 5% Паладій на вугіллі (46мг) додають в атмосфері аргону і реакційну суміш перемішують в атмосфері водню протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрують через броунмілерит, концентрують у вакуумі, розтирають у метанолі з утворенням потрібної сполуки як блідо-жовтого

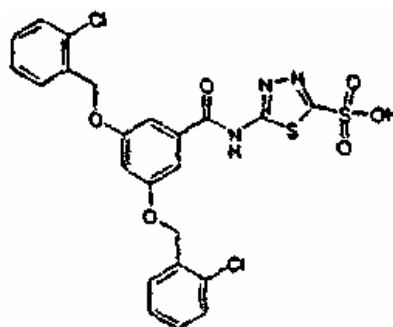
83182

58

твердого продукту (140мг, 63%); <sup>1</sup>H ЯМР (d6-ДМСО, δ значення): 5,19 (2H, br s); 5,23 (4H, s); 6,72 (1H, dd); 6,93 (1H, m); 7,03 (1H, m); 7,35-7,44 (7H, m); 7,51 (2H, m); 7,61 (2H, m); 12,46 (1H, br s).

2-[3,5-Ді-(2-хлорбензилокси)бензоїл]аміно-6-нітробензотіазол отримують з 3,5-ді-(2-хлорбензилокси)бензоїлхлориду (отримано способом, описаним у прикладі А) та 2-аміно-6-нітробензотіазолу (отримано шляхом 1, описаним у прикладі А). <sup>1</sup>H ЯМР (d6-ДМСО, δ значення): 5,27 (4H, s); 7,03 (1H, s); 7,38-7,46 (4H, m); 7,49-7,55 (4H, m); 7,65 (2H, m); 7,93 (1H, d); 8,30 (1H, dd); 9,09 (1H, m); 13,28 (1H, brs).

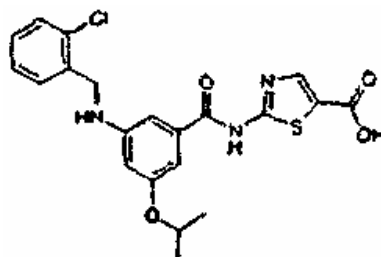
Приклад F  
Шлях 5, 5-[3,5-ди-(2-хлорбензилокси)бензоїл]аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-сульфонова кислота



5-[3,5-Ді-(2-хлорбензилокси)бензоїл]аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-тіол (200мг, 0,38мМ) суспендується у 2М NaOH (5мл), охолоджують (льодяна баня) та додають краплями 30% водний гідроген пероксид (0,16мл, 1,54мМ), далі дають нагрітися до зовнішньої температури Після 40 годин реакційну суміш фільтрують, промивають водою далі метаном і сушать у високому вакуумі з утворенням потрібної сполуки як безбарвного твердого продукту (122мг, 57%); <sup>1</sup>H ЯМР (d6-ДМСО, δ значення): 5,20 (4H, s); 6,68 (1H, m); 7,37 (4H, m); 7,45 (2H, m); 7,50 (2H, m); 7,62 (2H, m). МС (М-Н<sup>+</sup>) 564, 566.

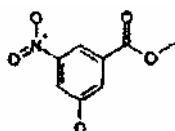
5-[3,5-Ді-(2-хлорбензилокси)бензоїл]аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-тіол отримують з 3,5-ді-(2-хлорбензилокси)бензоїлхлориду та 5-аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-тіолу (Maybndge) шляхом 1, як описано у прикладі А. <sup>1</sup>H ЯМР (d6-ДМСО, δ значення): 5,21 (4H, s); 6,98 (1H, m); 7,34-7,40 (6H, m); 7,50 (2H, m); 7,59 (2H, m). МС (М-Н<sup>+</sup>) 516, 518.

Приклад G  
Шлях 6, 2-((3-ізопропілокси-5-(2-хлорбензиламіно)бензоїл)аміно)-5-тіазолкарбонова кислота



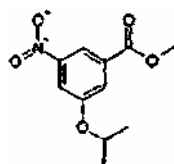
2-Хлорбензальдегід (0,012мл, 0,11мМ) додають до 2-[(3-ізопропокси-5-амінобензоїл)аміно]-5-тіазолкарбонової кислоти (29мг 0,09мМ) та молекулярних сит 4А (90мг) у метанолі в атмосфері інертного газу при кімнатній температурі. Після 1 годин додають натрій ціаноборогідрид (7мг, 0,11мМ) та реакційну суміш перемішують протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрують, концентрують у вакуумі, залишок перемішують з водою і екстрагують етилацетатом (3х10мл). Органічні екстракти промивають розсолем (20 мл), сушать сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі з утворенням потрібної сполуки як блідо-жовтого твердого продукту (22мг, 55%),  $^1\text{H}$  ЯМР ( $d_6$ -ДМСО,  $\delta$  значення): 1,22 (6H, d); 4,36 (2H, m); 4,58 (1H, m); 6,24 (1H, s); 6,47 (1H, m); 6,84 (2H, m); 7,26 (3H, m); 7,37 (2H, m); 7,45 (1H, m); 7,76 (1H, br s) MS  $[\text{M}-\text{CO}_2\text{H}]^-$  400, 402.

2-[(3-ізопропілокси-5-амінобензоїл)аміно]-5-тіазолкарбонову кислоту отримують так:



Сполука (d)

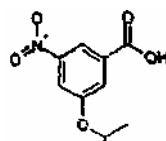
3-Нітро-5-гідрокси бензойну кислоту (6,1г, 33,3мМ) розчиняють у метанолі (150мл), концентровану сульфатну кислоту (2,0мл) додають, та розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 5 діб. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, насичений водний натрій гідрокарбонат (60мл) додають обережно та водний шар екстрагують етилацетатом (200мл). Органічний шар промивають розсолем (80мл), сушать сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі з утворенням сполуки (d) як блідо-жовтого твердого продукту (6,0г, 91%),  $^1\text{H}$  ЯМР ( $d_6$ -ДМСО,  $\delta$  значення) 3,85 (3H, s); 7,67 (1H, m); 7,75 (1H, m); 8,05 (1H, m); 10,38 (1H, brs).



Сполука (e)

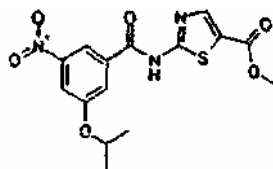
2-Йодпропан (0,54мл, 5,4мМ) додають до розчину метил 3-нітро-5-гідроксибензоату (1,06г, 5,4мМ) та калій карбонату (1,12г, 8,1мМ) у диметилформаміді (15мл) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівають при 60°C протягом 1 години і додають додатково 2-йодпропан (0,32мл, 3,2мМ) та нагрівання продовжують ще 1 годину. Реакційну суміш далі концентрують у вакуумі, додають воду (50мл) та етилацетат (100мл). Органічний шар відокремлюють та промивають розсолем (40мл), сушать сульфатом магнію, фільтрують, концентрують у вакуумі з утворенням сполуки (e) як рухомого коричневого

масла,  $^1\text{H}$  ЯМР ( $d_6$ -ДМСО,  $\delta$  значення) 1,30 (6H, s); 3,90 (3H, s); 4,84 (1H, m); 7,76 (1H, m); 7,89 (1H, m); S,16(1H, m).



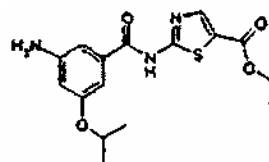
Сполука (f)

2М Натрій гідроксид (12,3мл, 24,7мМ) додають до розчину метил (3-нітро-5-ізопропокси)бензойної кислоти (1,18г, 4,9 мМ) у метанолі (60мл) та перемішують протягом 5 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш далі концентрують у вакуумі, підкислюють до pH 1-2 з 2М гідрохлоридною кислотою, осад фільтрують, промивають водою та сушать у високому вакуумі силікагелем. Сполуку (f) отримують як білуватий твердий продукт (1,04г, 94%),  $^1\text{H}$  ЯМР ( $d_6$ -ДМСО,  $\delta$  значення) 1,30 (6H, s); 4,81 (1H, m); 7,74 (1H, m); 7,85 (1H, m); 8,14 (1H, m) ( $\text{M}-\text{H}^+$ ) 224.



Сполука (g)

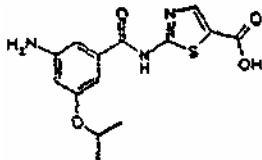
Оксалілхлорид (0,75мл, 8,6мМ) додають до 3-нітро-5-ізопропоксибензойної кислоти (1,03г, 4,3мМ) у дихлорметані (50мл), що містить диметилформамід (2 краплі) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Після 3 годин реакційну суміш концентрують у вакуумі та переганяють з толуолом з утворенням оранжевого масла, яке розчиняють у дихлорметані (40мл). Етил 2-амінотіазол-5-карбоксилат (0,89г, 5,1мМ), діізопропілетиламін (1,77г, 10,3мМ) та N,N-диметиламінопіридин (50мг, 0,43мМ) додають та перемішують протягом 1 годин в атмосфері аргону. Після цього реакційну суміш концентрують у вакуумі і блідо-коричневий залишок очищають на силікагелі, використовуючи 15-20% етилацетат/ізогексан як елюент. Сполуку (g) отримують у вигляді блідо-жовтого твердого продукту (1,56г, 92%);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $d_6$ -ДМСО,  $\delta$  значення) 1,32 (6H, d); 4,88 (1H, m); 7,87 (1H, s); 8,05 (1H, s); 8,14 (1H, s); 8,45 (1H, s).



Сполука (h)

10% Паладій на вугіллі (20мг) додають в атмосфері аргону до розчину етил 2-[(3-ізопропокси-5-нітро)бензоїламіно]-5-тіазолкарбоксилату (209мг, 0,53мМ) в етилацетаті (35мл). Водень уводять та

реакційну суміш перемішують енергійно протягом 15 годин перед фільтруванням через бромцелюзит та концентрування у вакуумі з утворенням сполуки (h) як блідо-жовтого твердого продукту (160мг, 83%),  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{d}_6\text{-DMCO}$ ,  $\delta$  значення): 1,25 (6H, d); 1,29 (3H, t); 4,28 (2H, q); 4,58 (1H, m); 5,31 (2H, br s); 6,33 (1H, m), 6,81 (1H, m), 6,87 (1H, s); 8,17 (1H, s).

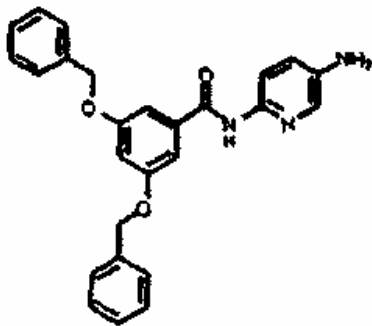


Сполука (k)

2М Натрій гідроксид (0,3мл, 0,57мМ) додають до розчину етил 2-[(3-ізопропокси-5-аміно)бензоїламіно]-5-тіазолкарбоксилату (40мг, 0,11мМ) у суміші тетрагідрофуран (1,2мл)/метанол (0,5мл) та нагрівають при 50°C протягом 5 годин далі при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш далі концентрують у вакуумі, підкислюють до pH 4-5 2М гідрохлоридною кислотою, осад фільтрують, промивають водою та сушать у високому вакуумі силікагелем. Сполуку (k) отримують як червоно-коричневий твердий продукт (35мг, 100%),  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{d}_6\text{-DMCO}$ ,  $\delta$  значення): 1,27 (6H, d); 4,63 (1H, m); 6,58 (1H s), 7,05 (1H, s), 7,16 (1H, s), 8,14 (1H,s).

Приклад Н

Шлях 7; 2-[(3,5-добензилоксибензоїл)аміно]-5-амінопіридин

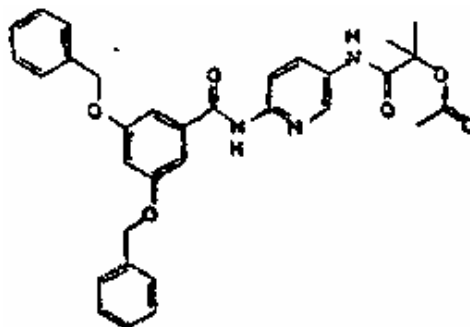


До перемішаного розчину 2-[(3,5-добензилоксибензоїл)аміно]-5-нітропіридину (910мг) у ДМФ (6мл) додають порошок цинку (1300мг) та розчин гексагідрату хлориду феруму (1700мг) у воді (6мл). Утворену суміш перемішують при 120°C протягом 3 годин. Дають охолонути до зовнішньої температури. Суміш екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають водою (50мл), розсоллом (50мл), сушать сульфатом магнію, далі летючий матеріал видаляють випарюванням до твердого продукту, який сушать у високому вакуумі протягом 24 годин при 100°C з утворенням заголовної сполуки (518мг) як твердого продукту,  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6\text{-DMCO}$ ): 5,17 (m, 6H), 6,80 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,26 до 7,46 (m, 12H), 7,71 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 10,28 (br s, 1H). МС  $\text{EP}^+$  426,52 (M+H) $^+$ .

Необхідний вихідний матеріал 6-[(3,5-добензилоксибензоїл)аміно]-3-нітропіридину отримують способом, аналогічним наданому у прикладі А {шлях 1), з 2-аміно-5-нітропіридину,  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6\text{-DMCO}$ ): 5,18 (s, 4H), 6,90 (s, 1H), 7,29-7,50 (m, 12H), 8,42 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 9,23 (s, 1H), 11,46 (brs, 1H). МС  $\text{EP}^+$  456,12 (M+H) $^+$ .

Приклад І

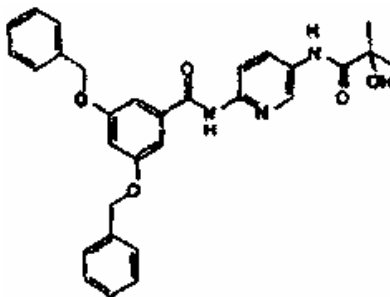
Шлях 8: N-(6-[(3,5-добензилоксибензоїл)аміно]-піридин-3-іл)-2-ацетокси-2-метил-пропіонамід



До перемішаного розчину 2-[(3,5-добензилоксибензоїл)аміно]-5-амінопіридину (200мг) у ТГФ (2мл) та піридині (2мл) додають розчин 2-ацетоксиізобутирилхлориду (98мг) у ТГФ (1мл). Суміш перемішують при зовнішній температурі протягом 16 годин. Летючий матеріал видаляють випарюванням. Залишок розчиняють в етилацетаті (50мл), промивають водою (25мл), розсоллом (25мл), сушать сульфатом магнію. Летючий матеріал видаляють випарюванням до смоли, яку розтирають в етері з утворенням потрібної сполуки (211мг) як твердого продукту,  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6\text{-DMCO}$ ): 1,55 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 5,18 (s, 4H), 6,85 (s, 1H), 7,29 до 7,50 (m, 12H), 7,98 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 10,72 (s, 1H) МС  $\text{EP}^-$  552,22 (M-H) $^-$ .

Приклад J

Шлях 9: N-(6-[(3,5-добензилоксибензоїл)аміно]-піридин-3-іл)-2-гідрокси-2-метил-пропіонамід

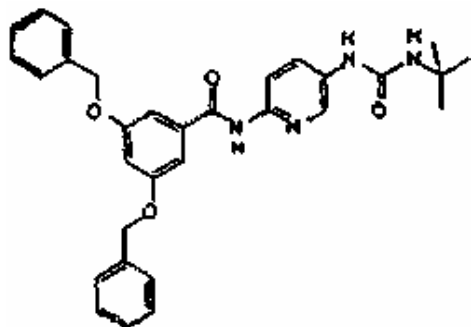


До перемішаної суспензії N-(6-[(3,5-добензилоксибензоїл)аміно]-піридин-3-іл)-2-ацетокси-2-метил-пропіонаміду (158мг) у метанолі (10мл) додають розчин LiOH  $\text{H}_2\text{O}$  (30мг) у воді (1мл) та ТГФ (3мл). Суміш перемішують при зовнішній температурі протягом 20 годин. Летючий матеріал видаляють випарюванням. До залишку додають воду (10мл). Підкислюють 2М гідрохлоридною кислотою. Осад відфільтровують, проми-

вають етилацетатом, та сушать у високому вакуумі з утворенням потрібної сполуки (120мг) як твердого продукту,  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 1,35 (s, 6H), 5,18 (s, 4H), 6,88 (s, 1H), 7,28 до 7,48 (m, 12H), 8,08 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 10,96 (s, 1H). МС  $\text{E}^+$  512,16 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Приклад К

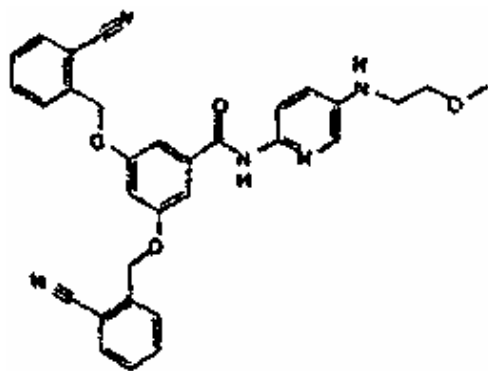
Шлях 10; 3 5-дibenзилокси-N-(5-[[трет-бутиламіно]карбоніл]аміно]піридин-2-іл)бензамід



Розчин трет-бутил ізоціанату (51мг) у ТГФ (5мл) обробляють 2-[(3,5-дibenзилоксибензоіл)аміно]-5-амінопіридином (212мг) та перемішують при зовнішній температурі протягом 24 годин. Ще додають трет-бутил ізоціанат (0,34мл), та перемішування продовжують при зовнішній температурі ще 4 доби. Летючий матеріал видаляють випарюванням та залишок розтирають в метанолі з утворенням потрібної сполуки (159мг) як твердого продукту,  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 1,30 (s, 9H), 5,18 (s, 4H), 6,09 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,32 до 7,50 (m, 12H), 7,78 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 10,65 (s, 1H). МС  $\text{E}^+$  525,61 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Приклад L

Шлях 11; 3,5-ди(2-ціанобензилокси)-AM5-[(2-метоксіетил)аміно]піридин-2-іл]бензамід

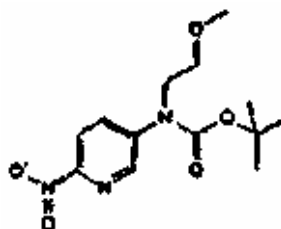


До перемішаного розчину трет-бутил 6-[(3,5-ди(2-ціанобензилокси)бензоіл)аміно]піридин-3-іл(2-метоксіетил)карбамату (237мг) у дихлорметані (10мл) додають трифлуороцтову кислоту (3мл). Розчин перемішують при зовнішній температурі протягом 3 годин. Летючий матеріал видаляють випарюванням. Залишок розбавляють ДХМ (100мл), промивають 2М натрій гідроксидом (50мл), розсоллом (50мл), сушать сульфатом магнію. Летючий матеріал видаляють випарюванням з утворенням потрібної сполуки (190мг) як піни,  $^1\text{H}$

ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 3,22 (t, 2H), 3,28 (2, 3H), 3,50 (t, 2H), 5,31 (s, 4H), 6,92 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,75 (t, 5H), 7,82 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 10,49 (br s, 1H). МС  $\text{E}^+$  534,41 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

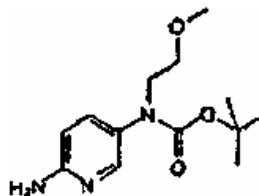
Необхідні вихідні матеріали отримують так:

Отримання трет-бутил 2-нітропіридин-5-іл(2-метоксіетил)карбамату



До суспензії  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1430мг) у толуол додають 2-нітро-5-бромпіридин (406мг),  $\text{Pd}(\text{Ac})_2$  (44мг), 1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцен (322мг) та 2-метилоксиетиламін (0,26мл). Суміш перемішують при  $85^\circ\text{C}$ , під азотом, протягом 16 годин. Дають охолонути до зовнішньої температури. Розбавляють етилацетатом (100мл), та фільтрують через шар броунмілериту. Летючий матеріал видаляють випарюванням, залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді силіцію, елюють 50-100% етилацетатом у гексані з утворенням твердого продукту, який додають до розчину ді-трет-бутил-дикарбонату (436мг) та N-диметил-амінопіридину (катал.) у ТГФ (10мл). Розчин перемішують протягом 14 годин при  $75^\circ\text{C}$ . Дають охолонути до зовнішньої температури, далі летючий матеріал видаляють випарюванням. Залишок розчиняють в етилацетаті (100мл), промивають водою (50мл), розсоллом (50мл), сушать сульфатом магнію. Летючий матеріал видаляють випарюванням, залишок очищають флеш-хроматографією на діоксиді силіцію, елюють 20-40% етилацетатом у гексані з утворенням заголовної сполуки (359мг) як смоли,  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,49 (s, 9H), 3,33 (s, 6H), 3,62 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 8,06 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,65 (s, 1H). МС  $\text{E}^+$  298,35 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

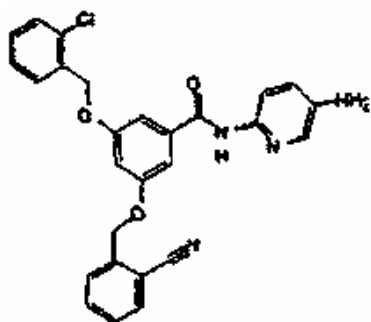
Отримання трет-бутил 2-амінопіридин-5-іл(2-метоксіетил)карбамату



До розчину трет-бутил 2-(6-нітропіридин-3-іл)-4-метоксибутаноату (350мг) у етанолі (20мл) та етилацетаті (20мл) додають 10% паладій на вугіллі (100мг). Суспензію перемішують при зовнішній температурі протягом 16 годин в атмосфері водню. Фільтрують через броунмілерит, далі летючий матеріал видаляють випарюванням з утворенням потрібної сполуки (299мг) як твердого продукту,  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 1,32 (brs, 9H), 3,18 (s, 3H), 3,34 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 5,84 (s, 2H), 6,37 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H). МС  $\text{E}^+$  268,34 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

65

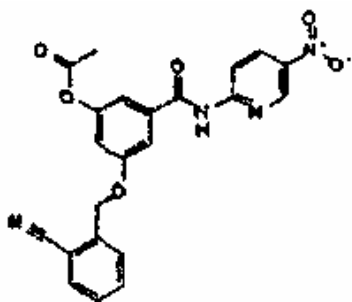
Приклад М  
Шлях 12; N-(5-амінопіридин-2-іл)-3-[(2-хлорбензил)окси]-5-[(2-ціанобензил)окси]бензамід



Заголовну сполуку отримують з N-(5-нітропіридин-2-іл)-3-[(2-хлорбензил)окси]-5-[(2-ціанобензил)окси]бензаміду, використовуючи спосіб, подібний описаному у шляху 7.

Необхідні вихідні матеріали отримують так:

Отримання 3-[(5-нітропіридин-2-іл)аміно]карбоніл]-5-[(2-ціанобензил)окси]феніл ацетату

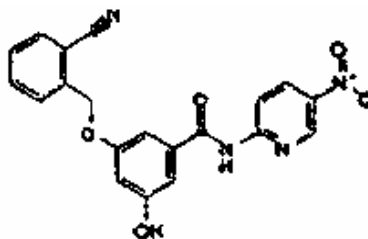


До перемішаного розчину 3-ацетокси-5-(2-ціанобензилокси)бензойної кислоти (8760мг) у ТГФ (100мл) додають оксалілхлорид (3,6мл) та ДМФ (0,5мл) Суміш перемішують при зовнішній температурі протягом 3 годин Летючий матеріал видаляють випарюванням. Залишок розчиняють у суміші ТГФ (60мл) та піридину (40мл) 2-аміно-5-нітропіридин (3919мг) додають. Перемішувану суміш нагрівають до 55°C протягом 16 годин. Летючий матеріал видаляють випарюванням до смоли, яку очищують флеш-хроматографією на діоксиді силіцію, елюють 1-5% етилацетатом у гексані з утворенням потрібної сполуки (6200мг) як твердого продукту,  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -ДМСО): 2,29 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,65 (dm, 1H), 9,21 (m, 1H), 11,57 (s, 1H). МС  $E\text{P}^+$  433,48 (M+H) $^+$ .

Отримання N-(5-нітропіридин-2-іл)-3-[(2-ціанобензил)окси]-5-гідроксибензаміду

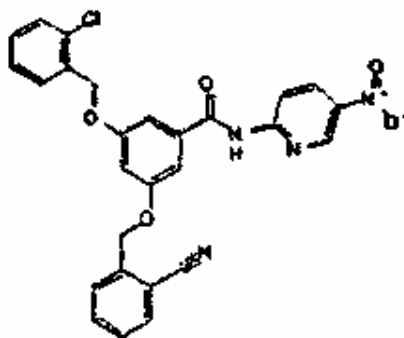
83182

66



Суспензію 3-[(5-нітропіридин-2-іл)аміно]карбоніл]-5-[(2-ціанобензил)окси]фенілацетату (5710мг) у ТГФ (35мл) обробляють 25% NaOMe у метанолі (6мл) Перемішують при зовнішній температурі протягом 30 хвилин Підкислюють 2М гідрохлоридною кислотою (25мл), далі екстрагують етилацетатом (100мл) Екстракт промивають водою (50мл), розсоллом (50мл), сушать сульфатом магнію Летючий матеріал видаляють випарюванням з утворенням твердого продукту Це промивають гарячим метанолом з утворенням потрібної сполуки (4358мг) як твердого продукту, РХ-МС  $t\text{r}=2,38$  хвилин (90,5%)  $E\text{P}^+$  391,45 (M+H) $^+$ .

Отримання N-(5-нітропіридин-2-іл)-3-[(2-хлорбензил)окси]-5-N-[(2-ціанобензил)окси]бензаміду

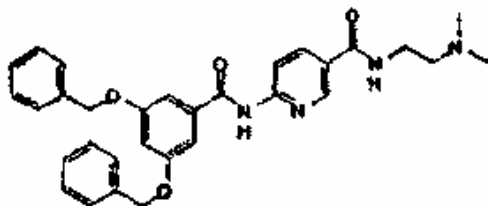


Розчин N-(5-нітропіридин-2-іл)-3-[(2-ціанобензил)окси]-5-гідроксибензаміду (195мг) у ДМФ (3мл) обробляють  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (165мг) та 2-хлорбензилбромідом (0,073мл) Нагрівають до 85°C та перемішують протягом 17 годин під азотом Дають охолонути до зовнішньої температури. Воду (25мл) додають Екстрагують етилацетатом (50мл), промивають розсоллом (25мл), сушать сульфатом магнію Летючий матеріал видаляють випарюванням з утворенням твердого продукту, який очищують флеш-хроматографією на діоксиді силіцію, елюють 0-5% етилацетатом у дихлорметані з утворенням потрібної сполуки (43мг) як твердого продукту,  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -ДМСО): 5,20 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,57 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,64 (dd, 1H), 9,22 (s, 1H), 11,50 (s, 1H). РХ-МС  $t\text{r}=3,27$  хвилин (97,4%),  $E\text{P}^+$  515,50 (M+H) $^+$ .

Приклад N

Шлях 13: 6-[[3,5-Ді-(бензилокси)бензоїламіно]-N-[2-(диметиламіно)етил]нікотинамід

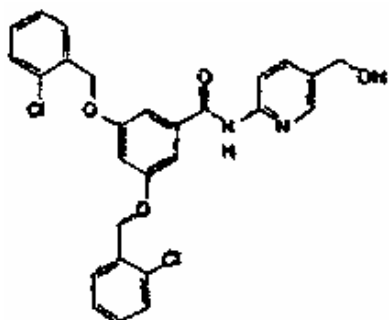
67



Діізопропілетиламін (ДІПЕА, 0,23мл, 1,3мМ) далі 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етил-карбодіімід (ЕДК, 126мг, 0,66мМ) додають до розчину 2-диметиламіноетиламіну (0,57мл, 0,53мМ) та 6-[[3,5-Ді-(бензилокси)бензоїл]аміно]нікотинової кислоти (0,20г, 0,44мМ) у дихлорметані (10мл) в атмосфері аргону при зовнішній температурі. Після 16 годин реакційну суміш випарюють у вакуумі та далі хроматографують на  $\text{SiO}_2$ , використовуючи градієнт елювання 10-25% метанолу у дихлорметані. Фракції, що містять продукт випарюють з утворенням кремового твердого продукту (0,052г, 25%);  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 2,67 (6H, s); 3,11 (2H, m), 3,62 (2H, m); 5,18 (4H, s); 6,88 (1H, s); 7,27-7,52 (12H, brm); 8,18-8,36 (2H, m); 8,90 (1H, s); 10,20 (1H, brs).

Приклад О

Шлях 14: 2-[3,5-Ді-(2-хлорбензилокси)бензоїл]аміно-5-гідроксиметил піридин



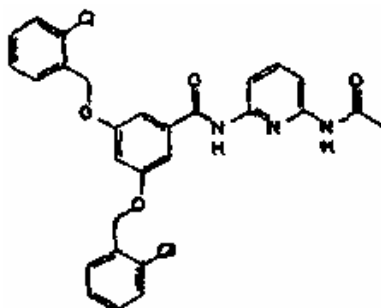
До холодного ( $-15^\circ\text{C}$ ) розчину 2-[3,5-Ді-(2-хлорбензилокси)бензоїл]аміно]-піридин-5-карбонової кислоти (305мг, 0,59ммоль) у диметоксіетані (5мл) додають 4-метилморфолін (80мкл, 1екв) та ізобутил хлорформіат (76мкл, 1,02екв) Реакційну суміш перемішують при  $-15^\circ\text{C}$  протягом 15 хвилин та далі фільтрують; залишок промивають диметоксіетан (5x1мл). Фільтрат та промивки охолоджують до  $-15^\circ\text{C}$  та обробляють з суспензії натрій боропдриди (22мг, 1екв) у воді (1мл). Після закінчення виділення газу, додають воду (50мл) та етилацетат (30мл); реакційну суміш випарюють досуха та залишок абсорбують на діоксиді силіцію. Потрібну сполуку виділяють флеш-хроматографією (елюючи 5% метанолом у дихлорметані) з утворенням потрібної сполуки як безбарвного твердого продукту (97мг),  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 4,5 (1H, d), 5,25 (s, 4H), 6,9 (s, 1H), 7,40 (m, 6H), 7,5 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 10,8 (brs, 1H); РХ-МС  $t_r=3,25$  хвилин (100%),  $\text{E}^+ 509$  (M+H) $^+$ .

Приклад Р

83182

68

Шлях 15: N-[3-[6-[3,5-ді-(2-хлорбензилокси)бензоїл]аміно]-піридин-2-іл]-2-ацетамід

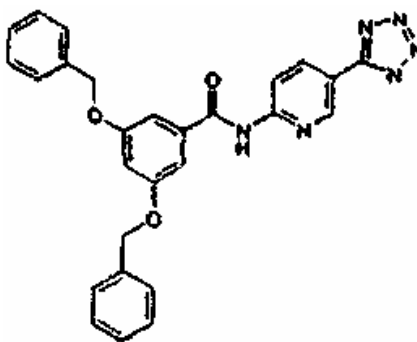


До розчину 2-[(3,5-ді-(2-хлорбензилокси)бензоїл)аміно]-6-амінопіридину (220мг, 0,45ммоль) у тетрагідрофуран (4мл) додають піридин (43мг, 0,54ммоль) та ацетилхлорид (42мг, 0,54ммоль), та реакційну суміш перемішують при зовнішній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляють діетиловим етером та промивають послідовно водою, 1М лимонною кислотою, та водою; розчин сушать сульфатом магнію та розчинник випарюють у вакуумі з утворенням жовтого твердого продукту (154мг) Розтирання з метанолом дає заголовну сполуку (75мг),  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 3,3 (3H, s), 5,25 (s, 4H), 6,95 (s, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,4 (m, 4H), 7,5 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,8 (m, 2H), 10,14 (br s, 1H), 10,36 (brs, 1H),  $\text{E}^+ 536/538$  (M+H) $^+$ .

Вихідний матеріал, 2-[(3,5-ді-(2-хлорбензилокси)бензоїл)аміно]-6-амінопіридин, наведено тут як Приклад 106ю

Приклад Q

Шлях 16: 3,5-біс(бензилокси)-N-[5-(1H-тетразол-5-іл)піридин-2-іл]бензамід

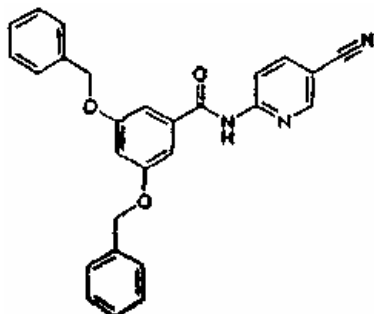


Трибутилстанум азид (156мкл, 0,57ммоль) додають до суспензії 3,5-біс(бензилокси)-N-(5-ціанопіридин-2-іл)бензаміду (180мг, 0,41ммоль) у толуолі (3мл) Суміш нагрівають при температурі кипіння під зворотним холодильником протягом 16 годин Суспензію охолоджують та розподіляють між етилацетатом та гідрохлоридною кислотою (1М) Органічний шар концентрують у вакуумі та залишок очищають за допомогою РХПТ на діоксиді силіцію (елюючи сумішшю 1% метанол/ДХМ - 15% метанол/ДХМ) Тетразол отримують як безбарвний твердий продукт (113мг г 57%)  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -ДМСО) 5,19 (4H, s), 6,88 (1H, s) 7,26-7,48 (12H, m),

69

8,40 (1H, d), 8,46 (1H, dd), 9,04 (1H s), 11,13 (1H, br s),  $m/z$  (PX-МС, IEP+) 479 (MH<sup>+</sup>).

Необхідний вихідний матеріал отримують так  
Отримання 3,5-біс(бензилокси)-N-(5-ціанопіридин-2-іл)бензаміду

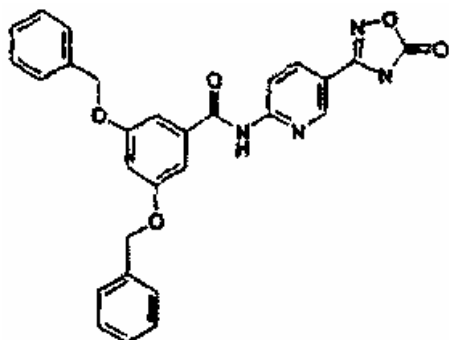


Заголовну сполуку отримують як описано у прикладі А (шлях 1), з 2-аміно-5-ціанопіридину та 3,5-біс(бензилокси)бензоїлхлориду,  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -ДМСО) 5,19 (4H, s), 6,89 (1H, m), 7,26-7,46 (12H, m), 8,27 (1H, dd), 8,33 (1H, d), 8,84 (1H, s), 11,23 (1H, br s),  $m/z$  (PX-МС, IEP+) 436 (MH<sup>+</sup>).

Необхідний вихідний матеріал, 2-аміно-5-ціанопіридин, можна придбати (Bionet Research, та інші постачальники), або можна отримувати способом, описаним у [WO 95/06034].

Приклад R

Шлях 17: 3,5-біс(бензилокси)-N-[5-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)піридин-2-іл]бензамід



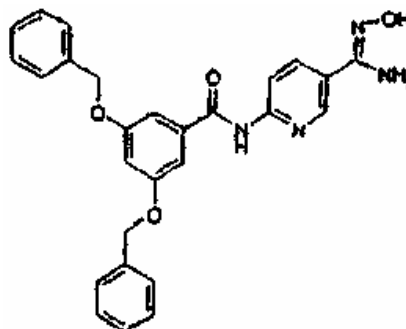
Етилхлорформіат (32мл, 0,33ммоль) додають до розчину 3,5-біс(бензилокси)-N-[5-[(гідроксіаміно)(іміно)метил]піридин-2-іл]бензаміду (140мг, 0,30ммоль) у піридині (5мл). Цей розчин нагрівають при температурі кипіння під зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджують та концентрують під зниженим тиском. ДХМ та метанол використовують для розчинення залишкового матеріалу та розчин промивають водою. Органічний розчин концентрують під зниженим тиском та залишок очищають на діоксиді силіцію за допомогою РХПТ (елюючи спочатку сумішшю 5% метанол / ДХМ далі 10% метанол/ДХМ). Заголовну сполуку отримують як безбарвний твердий продукт (103мг, 70%),  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -ДМСО): 5,19 (4H, s); 6,87 (1H, s); 7,28-7,46 (12H, m); 8,21 (1H, dd); 8,38 (1H, d); 8,79 (1H, s), 11,14 (1H, brs),  $m/z$  (PX-МС; IEP+) 495 (MH<sup>+</sup>).

Необхідний вихідний матеріал отримують так:

83182

70

Отримання 3,5-біс(бензилокси)-N-[5-[(гідроксіаміно)(іміно)метил]піридин-2-іл]бензаміду

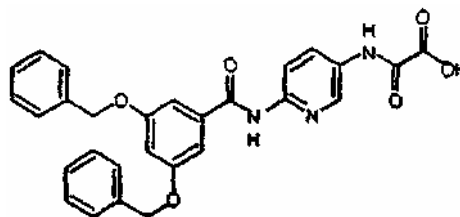


Суміш 3,5-біс(бензилокси)-N-(5-ціанопіридин-2-іл)бензаміду (212мг, 0,49ммоль), триетиламіну (170мл, 1,22ммоль) та гідроксіаміну гідрохлориду (85мг, 1,22ммоль) в етанолі (5мл) нагрівають при температурі кипіння під зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджують та концентрують під зниженим тиском. Залишок очищають за допомогою РХПТ на діоксиді силіцію, елюючи сумішшю 5% метанол/ДХМ далі 15% метанол/ДХМ. Заголовну сполуку отримують як безбарвний твердий продукт (171мг, 75%),  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -ДМСО): 5,19 (4H, s); 5,92 (2H, s), 6,87 (1H, s); 7,28-7,48 (12H, m), 8,06 (1H, dd); 8,17 (1H, d), 8,65 (1H s); 9,68 (1H, s); 10,85 (1H, brs);  $m/z$  (PX-МС; IEP+) 469 (MH<sup>+</sup>).

Необхідний 3,5-біс(бензилокси)-N-(5-ціанопіридин-2-іл)бензамід отримують як описано у прикладі Р (шлях 15)

Приклад S

Шлях 18: [(2-[(3,5-біс(бензилокси)бензоїл)аміно]піридин-5-іл)аміно](оксо)оцтова кислота



Метиллоксалілхлорид (37мл, 0,4ммоль) додають до суміші N-(5-амінопіридин-2-іл)-3,5-біс(бензилокси)бензаміду (150мг, 0,36ммоль) та триетиламіну у ДХМ (5мл). Суміш перемішують протягом 1 години в атмосфері азоту. Розчин розбавляють ДХМ та промивають водою. Органічні продукти концентрують під зниженим тиском та залишок очищають на діоксиді силіцію за допомогою РХПТ (елюючи 1% метанол/ДХМ до 15% метанол/ДХМ) з утворенням безбарвного твердого продукту (110мг). Цей матеріал розчиняють у ТГФ (2мл). Вод (3мл) та натрій гідроксид (0,5мл, 2М, 1ммоль) додають. Суміш перемішують протягом 1 годин, потім підкислюють гідрохлоридною кислотою (2М) та розбавляють водою. Утворений осад виділяють фільтруванням, промивають водою та сушать у вакуумі. Заголовну сполуку отримують як безбарвний твердий продукт (88мг, 50%).  $^1\text{H}$  ЯМР

$\delta$  ( $d_6$ -ДМСО) 5,18 (4H, s); 6,88 (1H, s); 7,30-7,50 (12H, m), 8,17 (2H, s), 8,79 (1H, s); 10,79 (1H,s); 10,93 (1H, br s);  $m/z$  (PX-МС; ІЕР+) 498 (МЕТ).

Необхідний вихідний матеріал отримують згідно з прикладом Н (шлях 7).

Приклад Т:

Аналогічними описаним вище способам отримують сполуки з прикладів Т<sub>1</sub>-Т<sub>20</sub>.

Сполуку Т<sub>9</sub> отримують шляхом Іb (багато-паралельний синтез), таким чином. До прийнятної кислоти (6,0ммоль) у дихлорметані (25мл) додають 1 краплю диметилформаміду та суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Оксалілхлорид (0,867мл) додають до кислоти та перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляють у Genevac

DD4, а утворений залишок переганяють з дихлорметаном (3x10мл), далі сушать у високому вакуумі протягом 2 годин. Утворений хлорангідрид далі розчиняють у ТГФ (30мл) та 5мл розчину додають до одного з 6 амінів у суміші ТГФ/піридин (5мл). Утворену суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, розбавляють етилацетатом (5мл). Утворений розчин переносять в автоматизований екстрактор Allex та промивають водою (2x5мл), натрій гідрокарбонатом (5мл), 1М лимонною кислотою (5мл), розсолем (5мл), сушать сульфатом магнію та випарюють у Genevac DD4. Утворену смолу розтирають у метанолі (1-2мл) та утворений твердий продукт фільтрують, промивають метанолом та сушать на повітрі.

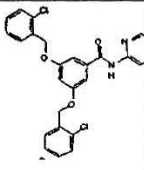
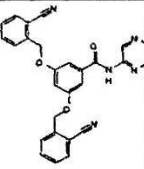
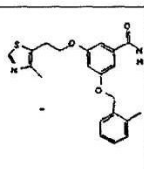
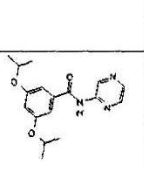
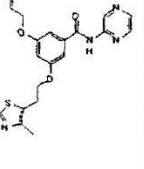
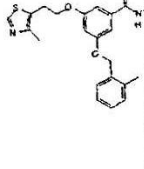
Приклад	Структура	Шлях	М+Н	М-Н	ЯМР
1		1			1H ЯМР d ( $d_6$ -ДМСО) 5,26 (4H,s), 6,96(1 H, m); 7,38-7,45 (6H, m), 7,53 (2H, m), 7,62 (2H, m), 8,43 (1H,d), 8,49 (1H,m),9,42(1H,m), 11,13(1H,s)
2		1			1H ЯМР d ( $d_6$ -ДМСО) 5,25 (4H,s), 6,97 (1H, m), 7,38-7,45 (6H, m), 7,53 (2H, m), 7,63 (2H, m), 8,64 (1H,d), 9,26 (1H,d), 11,33(1H,s)
3		1			1H ЯМР d ( $d_6$ -ДМСО) 5,24 (4H,s), 6,95 (1H, s), 7,35-7,40 (6H, m) 7,50 (2H, m), 7,60 (2H, m),8,61 (1H, s), 9,22(1H, s),1 1,25(1 H, brs)
4		1			1H ЯМР d ( $d_6$ -ДМСО) 5,36(4H,s), 7,00(1H, m), 7,44 (2H, d), 7,55-7,64 (2H, m), 7,77 (4H, m), 7,93 (2H, d) 8,43 (1H, d), 8,49(1 H, m), 9,43(11-1, s), 11,17(11-1, s)
5		1			1H ЯМР d ( $d_6$ -ДМСО) 3,90 (3H, s), 5,24 (4H, s), 6,97 (1H,m), 7,39 (6H m) 7 SCM2H, m), 7,60 (2H m), 9 02(1 H, s),9,52(1H,s), 11,54 (1H brs)

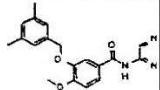
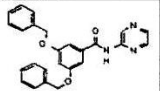
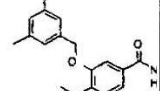
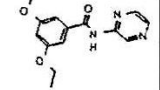
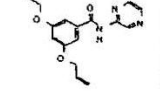
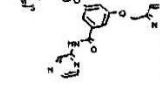
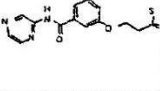
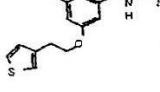
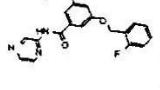


73

83182

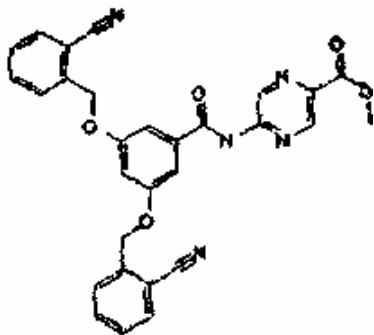
74

6		2			$^1\text{H}$ ЯМР d (d <sub>6</sub> -ДМСО) 5,24 (4H, s), 6,96 (1 H, m), 7,39 (6H m), 7,51 (2H, m), 7,62 (2H, m), 8,98 (1H, s), 9,48 (1H s), 1 1,44 (1H, brs)
7		2*			$^1\text{H}$ ЯМР d (d <sub>6</sub> -ДМСО) 5 34 (4H, s), 7,00 (1 H, s), 7,57 (2H, m), 7,75 (4H, m), 7,91 (2H, d), 9,00 (1 H, s), 9,52 (1 H, s), 11,53 (1H, s), 13,43, (1H brs)
8		1			$^1\text{H}$ ЯМР d (d <sub>6</sub> -ДМСО) 2,29 (3H, s), 2,33 (3H, s), 3,24 (m, 2H), 4,21 (2H, t), 5,12 (2H, s), 6,80 (1H, m), 7,21 (4H, m), 7,31 (1H, m), 7,40 (2H, m), 8,39 (1 H, m), 8,45 (1 H, m), 8,82 (1 H, s), 9,38 (1H, s), 11,06 (1H brs)
9		1b			$^1\text{H}$ ЯМР δ (d <sub>6</sub> -ДМСО) 1,25 (d, 12H), 4,7 (remt, 2H), 6,6 (d, 1H), 7,2 (d, 2H), 8,4 (d, 1H), 8,45 (t, 1H), 9,4 (s, 1H), 11,0 (brs, 1H)
10		1			$^1\text{H}$ ЯМР δ (d <sub>6</sub> -ДМСО) 2,37 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,65 (d, 2H), 5,28 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 6,05 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 11 07 (brs, 1H)
11		1			$^1\text{H}$ ЯМР δ (d <sub>6</sub> -ДМСО) 2,32 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,21 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 7 14-7,26 (m 4H), 7,32 (1H, s), 7,41 (1H, d), 8,51 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 11 34 (brs, 1H)

75	83182			76
12		I	364	$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $\text{d}_6$ -ДМСО) 2,12 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,4 (s,
13		Ib	412	410
14		Ib	330	
15		Ib	288	
16		Ib	312	
17		Ib	452	
18		Ib	400	
19		2a, Ic	428	426 $\delta_{\text{H}}$ (500 МГц, ДМСО- $\text{d}_6$ ) 1,28 (6H, d), 3,07 (2H, t), 4,26 (2H, t), 4,70 (1H, m), 6,71 (1H, m), 7,12 (1H, m), 7,24 (2H, m), 7,30 (1H, m), 7,46 (1H, m), 8,98 (1H, d), 9,48 (1H d), 11,33 (1H, s), 13,24 (1H, brs)
20		Ia	382	

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 3,90 (3H, s); 5,34 (4H, s); 7,01 (1H, s); 7,43 (2H, s), 7,58 (2H, m); 7,74

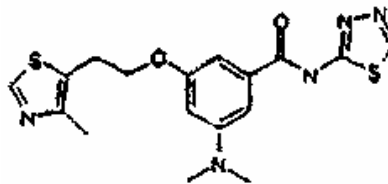
- Для прикладу 7, естерний інтермедіат отримують шляхом 1:



(4H, m); 7,91 (2H, d); 9,02 (1H, s); 9,52 (1H, s); 11,57 (1H, br s).

Приклад U

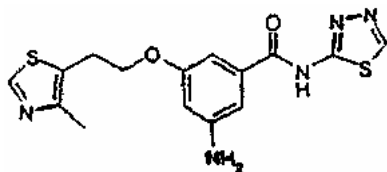
2-[3-[2-(4-метилтіазол-5-іл)етокси]-5-диметиламіно]бензоїламіно]-[1,3,4]-тіадіазол (Шлях 19)



Формальдегід (37% у воді) (0,033мл, 0,44мм) додають до 2-[3-[2-(4-метилтіазол-5-іл)етокси]-5-аміно]бензоїламіно]-[1,3,4]-тіадіазолу (27мг 0,074мм) та молекулярних сит 4Å (0,2г) у суміші

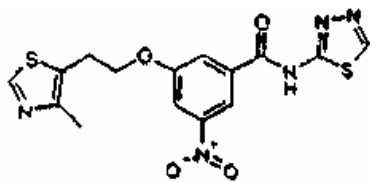
метанол (4мл)/ацетонітрил (3мл)/льодяна АсОН (2 краплі) в атмосфері інертного газу при кімнатній температурі. Після 150 хвилин додають натрій ціаноборогідрид (7мг, 0,12мМ) та реакційну суміш перемішують протягом 40 годин. Реакційну суміш фільтрують, концентрують у вакуумі, залишок підкислюють 2М НСІ для осадження безбарвного твердого продукту. Очищають на силікагелі (50-75% EtOAc/ізо-гексан) з отриманням заголовної сполуки як безбарвного твердого продукту (25мг, 85%);  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -ДМСО): 2,35 (s, 3H), 2,93 (s, 6H), 3,22 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 6,41 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).

Необхідний вихідний матеріал,  
2-[3-{2-(4-метилтіазол-5-іл)етокси}-5-аміно]бензоїламіно]-[1,3,4]-тіадіазол,



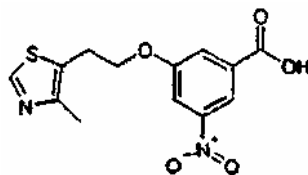
отримують так:

10% паладій на вугіллі (80мг) додають в атмосфері аргону до розчину 2-[3-{2-(4-метилтіазол-5-іл)етокси}-5-нітро]бензоїламіно]-[1,3,4]-тіадіазолу (0,38г, 0,99мМ) в етилацетаті (40мл). Водень вводять та реакційну суміш енергійно перемішують протягом 18 годин перед фільтруванням через броунмілерит, концентруванням у вакуумі та заміною каталізатору (80мг). Після перемішування в атмосфері водню ще 18 годин проводять кінцеву зміну каталізатору. Далі сирий анілін очищають на силікагелі (1%-4% MeOH/ДХМ) з утворенням 2-[3-{2-(4-метилтіазол-5-іл)етокси}-5-аміно]бензоїламіно]-[1,3,4]-тіадіазолу як безбарвного твердого продукту (0,1г, 28%); МС ( $M-H^+$ )<sup>+</sup> 360.



Оксалілхлорид (0,20мл, 2,35мМ) додають до 3-{2-(4-метилтіазол-5-іл)етокси}-5-нітробензойної кислоти (0,72г, 2мМ) у дихлорметані (30мл), що містить ДМФ (2 краплі), в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Після 3 годин реакційну суміш концентрують у вакуумі та переганяють з толуолом з утворенням білуватого твердого продукту. Хлорангідрид та 2-аміно-[1,3,4]-тіадіазол (0,19г, 1,9мМ) розчиняють у ДХМ (20мл) далі додають ДІПЕА (0,96мл, 5,6мМ) та ДМАП (0,04г, 0,3мМ). Після перемішування протягом ночі в атмосфері аргону реакційну суміш концентрують, очищають на силікагелі (50%-75%-100% EtOAc/ізо-гексан) з отриманням блідо-жовтого твердого продукту, який розтирають з MeOH з утворенням 2-[3-{2-(4-метилтіазол-5-іл)етокси}-5-нітро]бензоїламіно]-[1,3,4]-тіадіазолу як безбарв-

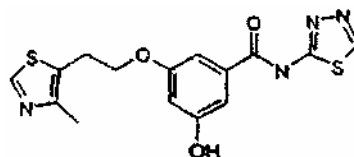
ного твердого продукту (0,30г, 48%);  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -ДМСО): 2,37 (s, 3H), 3,26 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 7,89 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,24 (s, 1H).



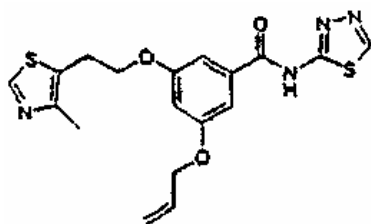
ДІАД (3,16мл, 16,1мМ) додають до перемішаного розчину метил 3-нітро-5-гідроксибензоату (2,11г, 10,7мМ), 4-(2-гідроксіетил)-5-метилтіазолу (1,55мл, 12,8мМ), та трифенілфосфіну (4,21г, 16,1мМ) у ТГФ (50мл) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Після 1 годин реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок розтирають з діетиловим етером з утворенням безбарвного твердого продукту (трифенілфосфіноксид). Діетиловий етер концентрують з утворенням темно-коричневої смоли, очистка на силікагелі (50%-75% EtOAc/ізо-гексан) дає продукт, забруднений ДІАД та трифенілфосфін оксидом (6,8г). Сирий продукт розчиняють/суспендують у MeOH (80мл), 2М NaOH (20мл, 40мМ) додають, нагрівають при 65°C протягом 4 годин далі охолоджують та концентрують. Залишок розбавляють водою (140мл)/2М NaOH (40мл), осаджений трифенілфосфіноксид фільтрують, далі підкислюють концентрованою НСІ до рН 1-2. Осад фільтрують, промивають водою, сушать у високому вакуумі з утворенням 3-{2-(4-метилтіазол-5-іл)етокси}-5-нітробензойної кислоти як безбарвного твердого продукту (3,12г, 79% за 2 етапи);  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -ДМСО): 2,39 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,93 (s, 1H).

Приклад V

2-[3-{2-(4-метилтіазол-5-іл)етокси}-5-гідрокси]бензоїламіно]-[1,3,4]-тіадіазол (Шлях 20)



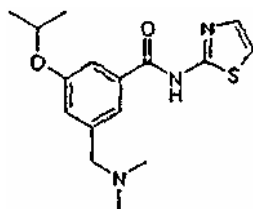
Розчин 2-[3-{2-(4-метилтіазол-5-іл)етокси}-5-алілокси]бензоїламіно]-[1,3,4]-тіадіазолу (1,1г, 2,7ммоль) у тетрагідрофурані (40мл) перемішують в атмосфері аргону та обробляють кислотою Мелдрума (0,79г, 5,4ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладієм(0) (825мг, 0,7ммоль, 0,25екв) і утворений жовтий розчин перемішують при зовнішній температурі протягом 2 годин. Послідовні розтирання з дихлорметаном та гарячим тетрагідрофураном з отриманням 2-[3-{2-(4-метилтіазол-5-іл)етокси}-5-гідрокси]бензоїламіно]-[1,3,4]-тіадіазолу як безбарвного твердого продукту (0,59г, 59%),  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -ДМСО): 2,35 (s, 3H), 3,2 (t, 2H), 4,2 (t, 2H), 6,55 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 9,8 (br s, 1H);  $m/z$  363 ( $M+H^+$ ), 361 ( $M-H^-$ ).



Необхідний вихідний матеріал, 2-[3-{2-(4-метилтіазол-5-іл)етоксид-5-алілокси}бензоїламіно]-[1,3,4]-тіадіазол, отримують прийнятим загальним способом алкілювання, а утворену бензойну кислоту сполучають з 1,3,4-тіадіазолом згідно з шляхом 1. Аналітичні дані на усі інтермедіати узгоджуються із запропонованими структурами.

Приклад W

2-(3-ізопропокси-5-диметиламінометил)бензоїламініотіазол (Шлях 21)

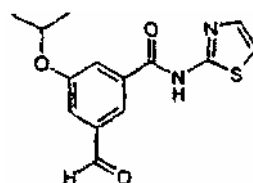


Розчин 2-(3-ізопропокси-5-форміл)бензоїламініотіазолу (0,11г, 0,39ммоль) у дихлорметані обробляють диметиламіном (0,074мл приблизно 5,6М розчину в етанолі, 0,41ммоль, 1,1екв) та перемішують в атмосфері аргону протягом 10 хвилин. До розчину додають натрій трис-ацетоксиборогідрид (0,11г, 0,53ммоль, 1,4екв), та утворену суміш перемішують протягом ночі при зовнішній температурі. Наступні реагенти далі додають (у такій кількості, як вище) та суміш знов перемішують протягом ночі при зовнішній температурі. Розчин обробляють насиченим розчином натрій гідрокарбонату (10мл) та перемішують протягом 20 хвилин; далі екстрагують двічі дихлорметаном, органічні екстракти сушать сульфатом магнію та випарюють у вакуумі з утворенням продукту як безбарвного масла. Це розчиняють в етилацетаті та розчин обробляють етерним розчином HCl (надлишок 1М), утворений осад фільтрують в атмосфері аргону та промивають діетиловим етером з утворенням 2-(3-ізопропокси-5-диметиламінометил)бензоїламініотіазолу гідрохлориду як безбарвного твердого продукту (0,1г, 72%),  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -ДМСО): 1,31 (d, 6H), 2,71 (s, 6H), 4,26 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 10,66 (bs, 1H).

Необхідний вихідний матеріал отримують так.

Приклад X

2-(3-ізопропокси-5-форміл)бензоїламініотіазол (Шлях 22):

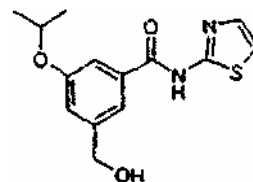


Розчин 2-(3-ізопропокси-5-гідроксиметил)бензоїламініотіазолу (0,115г, 0,39ммоль) у тетрагідрофурані (8мл) обробляють манган діоксидом (0,27г, 3,1ммоль, 8екв) та утворену суспензію перемішують протягом ночі при зовнішній температурі, додатковий окисник (0,1г порціями)) додають до витрати усього вихідного матеріалу (ТШХ). Суспензію фільтрують, залишок добре промивають етилацетатом, а комбінований фільтрат та промивки випарюють у вакуумі з утворенням блідо-жовтого твердого продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -ДМСО): 1,31 (d, 6H), 4,82 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 12,77 (bs, 1H).

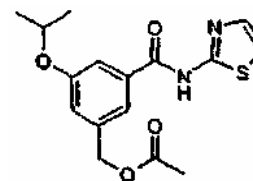
Необхідний вихідний матеріал отримують так:

Приклад Y

2-(3-ізопропокси-5-гідроксипіетил)бензоїламініотіазол (Шлях 23)



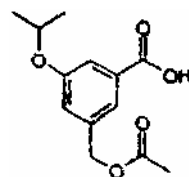
Стандартне розщеплення естеру 2-(3-ізопропокси-5-ацетоксиметил)бензоїламініотіазолу (0,15г, 0,46ммоль), використовуючи 2М NaOH/ТГФ/MeOH протягом 1 годин дає 2-(3-ізопропокси-5-гідроксиметил)бензоїламініотіазол як безбарвний твердий продукт (0,149г, 100%);  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -ДМСО): 1,28 (d, 6H), 4,51 (s, 2H), 4,71 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 12,50 (bs, 1H).



Необхідний 2-(3-ізопропокси-5-ацетоксиметил)бензоїламініотіазол отримують стандартним сполученням 3-ізопропокси-5-ацетоксиметилбензоїлхлориду та 2-амінотіазолу шляхом 1 з утворенням потрібної сполуки як блідо-жовтого масла,  $\delta$  ( $d_6$ -ДМСО): 1,3 (d, 6H), 2,1 (s, 3H), 4,75 (rept, 1H), 5,1 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,6 (m, 2H), 1<sub>2-6</sub> (bs, 1H).

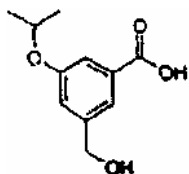
Розчин 3-ізопропокси-5-гідроксиметилбензойної кислоти (0,77г, 3,7ммоль) у дихлорметані (20мл) охолоджують (льодяна баня) та перемішують в атмосфері аргону;

Необхідну 3-ізопропокси-5-ацетоксиметилбензойну кислоту отримують так:



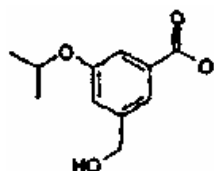
піридин (1,18мл, 14,6ммоль, 4екв) додають, а потім краплями ацетилхлорид (0,55мл, 7,7ммоль, 21екв). Суміш перемішують протягом 5 хвилин, далі дають нагрітися до зовнішньої температури протягом 90 хвилин. Воду (20мл) додають, суміш перемішують протягом 2 годин, далі дають стояти протягом ночі. Органічний шар відокремлюють, водну порцію промивають дихлорметаном, та дихлорметанові фракції комбінують та випарюють. Утворене блідо-жовте масло розчиняють в етилацетаті та розчин промивають 0,05М водною HCl (20мл); органічний шар відокремлюють, сушать сульфатом магнію та випарюють у вакуумі з утворенням блідо-жовтого твердого продукту,  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -DMCO) 1,25 (d, 6H), 2,06 (s, 3H), 4,65 (sept, 1H), 5,05 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,46 (s, 1H).

Необхідний вихідний матеріал, 3-ізопропокси-5-гідроксиметилбензойну кислоту отримують так:



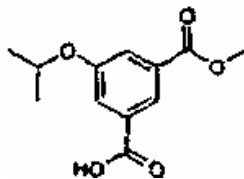
Стандартне розщеплення 2М NaOH/ТГФ/MeOH метил 3-ізопропокси-5-гідроксиметилбензоату (1,12г, 5,0мм) дає заголовну сполуку як безбарвний твердий продукт (0,98г, 94%);  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -DMCO): 1,25 (d, 6H), 4,47 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 5,23 (bs, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,45 (s, 1H).

Необхідний вихідний матеріал метил 3-ізопропокси-5-гідроксиметилбензоат отримують так:



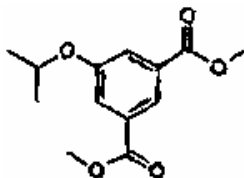
Моно-метил-5-ізопропокси-ізофталат (5,15г, 21,6мм) розчиняють у ТГФ (180мл), охолоджують до  $2^\circ\text{C}$  та комплекс боран:ТГФ (72мл 1,5М розчин у ТГФ, 0,11мм) додають краплями протягом 15 хвилин, тримаючи внутрішню температуру  $<5^\circ\text{C}$ . Після 15 хвилин реакційну суміш нагрівають до зовнішньої температури, перемішують протягом 3 годин перед охолодженням (льодяна баня) та гасінням шматочками льоду. Коли реакція припиняється, додають суміш розсолу (150мл)/діетиловий етер (150мл). Органічний шар видаляють, водний екстрагують додатково діетиловим етером (1x100мл), комбіновані органічні продукти промивають розсолом (1x100мл), сушать сульфатом магнію, фільтрують та концентрують. Очищають на силікагелі (20-25% EtOAc/ізогексан) з утворенням потрібної сполуки як безбарвного твердого продукту (3,57г, 74%),  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -DMCO): 1,26 (d, 6H), 3,82 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 4,63 (t, 1H), 5,26 (t, 1H (-OH)), 7,10 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,47 (s, 1H).

Необхідний вихідний матеріал моно-метил-5-ізопропокси-ізофталат отримують так:



2М NaOH (1,03г, 25,9мм) у метанолі (9мл) додають до розчину диметил-5-ізопропокси-ізофталату (5,68г, 22,5 мм) у ацетоні (45мл) та перемішують при зовнішній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрують, підкислюють (2М HCl) до pH 1-2, фільтрують, промивають водою та сушать у високому вакуумі з утворенням 14279/66/1 як безбарвного твердого продукту (5,25г, 98%) (містить 15-20% дикислоти); МС ( $M^+$ ) 237.

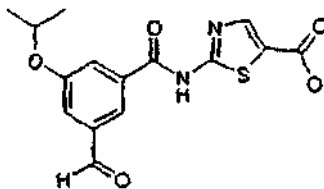
Необхідний вихідний матеріал диметил-5-ізопропокси-ізофталат отримують так:



Диметил-5-гідрокси-ізофталат (5,2г, 24,6мм), калій карбонат (4,07г, 29,5мм), калій йодид (0,82г, 4,9мм) та 2-бромпропан (2,4мл, 25,8мм) у ДМФ (50мл) нагрівають при  $90^\circ\text{C}$  протягом 3 годин, після чого додатково додають 2-бромпропан (2,4мл), калій карбонат (2,2г), нагрівають ще 4 години, далі охолоджують до кімнатної температури та концентрують. EtOAc (150мл) додають, далі промивають водою, розсолом, сушать сульфатом магнію, фільтрують та концентрують з утворенням блідо-жовтого масла, яке отверджується при стоянні (6,0г, 97%); МС( $M^+$ )253.

Приклад Z

2-(3-ізопропокси-5-форміл)бензоїламінотіазол-5-карбонова кислота (Шлях 24)



Розчин

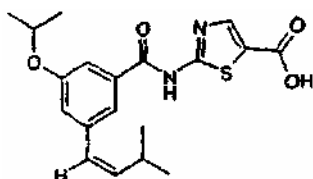
2-(3-ізопропокси-5-гідроксиметил)бензоїламінотіазол-5-карбонової кислоти (0,42г, 1,25ммоль) у тетрагідрофурані (50мл) обробляють періодинамом Десса-Мартіна (ПДМ, 0,58г, 1,37ммоль, 1,1екв) та перемішують при зовнішній температурі протягом 90 хвилин. Розчинник випарюють у вакуумі, а залишок обробляють дихлорметаном та фільтрують. Залишок розподіляють між етилацетатом та насиченим розчином натрій гідрокарбонату, що містить розчин натрій тіосульфату (приблизно 7екв 2,1М), та

утворену 2-фазну суміш енергійно перемішують, а потім підкислюють приблизно до pH 6. Заголовну сполуку виділяють фільтруванням у вигляді безбарвного твердого продукту, (0,145г, 35%),  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -ДМСО) 1,32 (d, 6H), 4,79 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 10,03 (s, 1H).

Необхідний вихідний матеріал, 2-(3-ізопропокси-5-гідроксиметил)бензоіламініотіазол-5-карбонову кислоту, отримують способом, описаним у шляху 2а та представленим у прикладі II<sub>81</sub>.

Приклад AA

2-[2-[3-ізопропокси-5-(3-метил-бут-1-еніл)]бензоіламініотіазол-5-карбонова кислота] (Шлях 25)



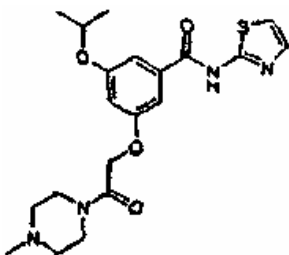
Розчин ізобутилтрифенілфосфонію броміду (0,45г, 1,13ммоль, 3,1екв) у тетрагідрофурані (20мл) обробляють калій трет-бутоксидом (1,1мл 1М у тетрагідрофурані (1,13ммоль, 3,1екв) та перемішують при 0°C в атмосфері аргону. До цього додають

2-(3-ізопропокси-5-форміл)бензоіламініотіазол-5-карбонову кислоту (0,122г, 0,36ммоль), та утворений розчин перемішують протягом 100 хвилин, даючи нагрітися до зовнішньої температури. Воду додають та розчинник випарюють у вакуумі, залишок розподіляють між водою та етилацетатом і шари відокремлюють. Водну порцію нейтралізують (2М HCl) та екстрагують двічі етилацетатом, органічні екстракти сушать сульфатом магнію, фільтрують та концентрують, а залишок очищують хроматографією на силікагелі (патрон Bondelut 10г, елюючи дихлорметаном, що містить метанол, 10% за об'ємом) з утворенням потрібної сполуки як безбарвного твердого продукту (0,012г, 9%),  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -ДМСО) 1,01 (d, 6H), 1,29 (d, 6H), 2,81 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,18 (s, 1H).

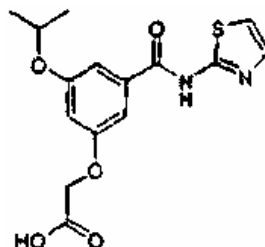
Необхідну 2-(3-ізопропокси-5-форміл)бензоіламініотіазол-5-карбонову кислоту отримують способом, описаним у прикладі Z (Шлях 24), дивись Приклад II<sub>89</sub>.

Приклад BB

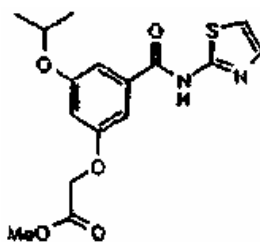
2-[3-ізопропокси-5-(4-метил-1-піперидинокарбонілметиленокси)1-бензоіламініотіазол (Шлях 26)



Це отримують стандартним хлорангідридним сполученням (Приклад A, Шлях 1), з 2-(3-ізопропокси-5-карбоксиметиленокси)бензоіламініотіазолу, з утворенням потрібної сполуки  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -ДМСО) 1,28 (d, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 3,44 (ap t, 4H), 4,65 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 6,68 (ap t, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,24 (ap d, 2H), 7,55 (ap d, 1H), 12,45 (bs, 1H) m/z 419 (M+H)<sup>+</sup>, 417 (M-H)<sup>-</sup>.

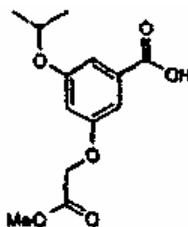


Необхідний 2-(3-ізопропокси-5-карбоксиметиленокси)бензоіламініотіазол отримують з 2-(3-ізопропокси-5-метоксикарбонілметиленокси)бензоіламініотіазолу стандартним гідролізом естеру (Шлях 2а);  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -ДМСО) 1,28 (d, 6H), 4,69 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 6,66 (ap t, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,27 (ap d, 2H), 7,53 (ap d, 1H), m/z 337,31 (M+H)<sup>+</sup>, 335,27 (M-H)<sup>-</sup>.



Необхідний вихідний матеріал

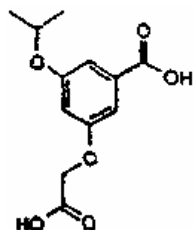
2-(3-ізопропокси-5-метоксикарбонілметиленокси)бензоіламініотіазол отримують з 3-ізопропокси-5-(метоксикарбоніл)метоксибензойної кислоти та 2-амініотіазолу (48% виходу) стандартним хлорангідридним сполученням (Шлях 1),  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -ДМСО) 1,27 (d, 6H), 3,70 (s, 3H), 4,71 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 6,99 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,26-7,27 (m, 2H), 12,53 (s, 1H), m/z 351,31 (M+H)<sup>+</sup>, 349,28 (M-H)<sup>-</sup>.



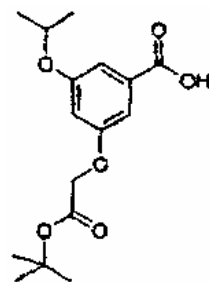
Необхідний вихідний матеріал отримують з 3-ізопропокси-5-(метоксикарбонілметиленокси)бензойної кислоти моноестерифікацією 3-ізопропокси-5-(карбоксиметиленокси)бензойної кислоти (78% виходу) використовуючи умови [Rama та Charles, Tetrahedron 1997, 53 (21), pp.7335-7340]:  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -ДМСО) 1,25 (d, 6H), 3,69 (s, 3H),

4,65 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 6,71 (ap t, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 12,97 (bs, 1H),  $m/z$  554,27 ( $2M+NH_4^+$ ), 267,26 ( $M-H^-$ ).

3-ізопропокси-5-(карбоксиметокси)бензойна кислота



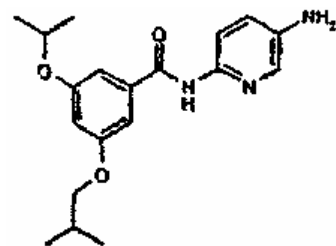
Заголовну сполуку отримують з метил (3-ізопропокси-5-(трет-бутилокси)карбоніл)метоксибензоату (56% виходу), використовуючи стандартний спосіб гідролізу 2а.  $^1H$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -ДМСО). 1,25 (d, 6H), 4,62 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 6,67 (ap t, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 12,95 (bs, 1H);  $m/z$  253,27 ( $M-H^-$ ).



Необхідний метил (3-ізопропокси-5-(трет-бутилокси)карбоніл)метоксибензоат отримують загальним способом алкілювання В. Аналітичні дані на усі інтермедіати узгоджуються із запропонованими структурами.

Приклад СС

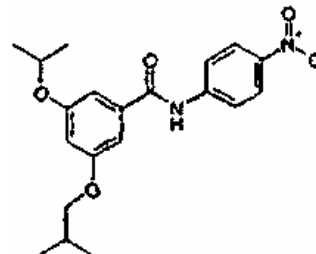
3-аміно-6-(3-ізобутилокси-5-ізопропілоксибензоїл)аміно піридин (Шлях 7b)



До розчину 2-(3-ізобутокси-5-ізопропоксибензоїл)аміно-5-нітропіридину (1,74г, 4,66ммоль) в етанолі (20мл) додають 10% Pd/C в атмосфері інертного газу. Реакційну суміш тримають в атмосфері водню та перемішують енергійно протягом 16 годин. Реакційну суміш продувають аргонном, а далі розбавляють водою (20мл) та підкислюють 2М HCl (5мл). Суспензію фільтрують через бромілітерит, та фільтрат випарюють у вакуумі. Залишок розподіляють між етилацетатом (25мл) та насиченим натрій гідрокарбонатом (25мл), а органічний екстракт сушать сульфатом

магнію. Випарювання у вакуумі дає заголовну сполуку як коричневий твердий продукт (1,30г, 81%).

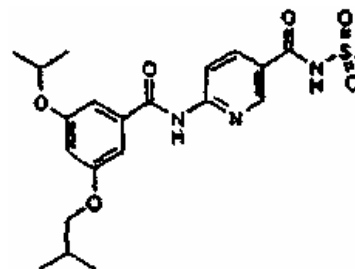
$^1H$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -ДМСО): 0,97 (d, 6H), 1,26 (d, 6H), 2,00 (m, 1H), 3,78 (d, 2H), 4,69 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,58 (t, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,1 (ap d, 2H), 7,73-7,78 (гл, 2H), 10,24 (bs, 1H);  $m/z$  344,41 ( $M+H^+$ ).



Необхідний 2-(3-ізобутилокси-5-ізопропілокси)бензоїл)аміно-5-нітропіридин отримують згідно з шляхом 1 (дивись Приклад 10 у таблиці Піридини);  $^1H$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -ДМСО): 0,98 (d, 6H), 1,27 (d, 6H), 2,01 (m, 1H), 3,60 (d, 2H), 4,71 (m, 1H), 6,67 (ap t, 1H), 7,17 (ap d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 9,20 (d, 1H), 11,43 (bs, 1H).  $m/z$  374 ( $M+H^+$ ), 372 ( $M-H^-$ ).

Приклад DD

2-[(3-ізобутилокси-5-ізопропілокси)бензоїл]аміно-5-(N-метилсульфоніл)-карбоксамідопіридин (Шлях 27)



2-[(3-ізобутилокси-5-ізопропілокси)бензоїл]амінопіридин-5-карбонову кислоту {95мг, 0,255ммоль} перемішують з ЕДК (59мг, 0,306ммоль), ДМАП (37мг, 0,306ммоль) та метансульфонамід (36мг, 0,378ммоль) у ДХМ (3мл) в атмосфері інертного газу протягом 16 годин. Реакційну суміш ще розбавляють ДХМ (10мл) та екстрагують водою (2x5мл), 1М лимонною кислотою (5мл) та розсолем (5мл). Фільтрування через мембрану PTFE та випарювання у вакуумі дає заголовну сполуку як безбарвний кристалічний твердий продукт (90мг, 79%).  $^1H$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -ДМСО): 0,97 (d, 6H), 1,26 (d, 6H), 2,03 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,79 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 6,63 (ap t, 1H), 7,14 (ap d, 2H), 7,70 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,34 (ap d, 1H), (9,83, s, 1H), 10,81 (bs, 1H);  $m/z$  422,37 ( $M+H^+$ ), 420,30 ( $M-H^-$ ).

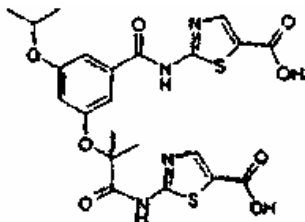
Необхідний вихідний матеріал 2-[(3-ізобутилокси-5-ізопропілокси)бензоїл]амінопіридин-5-карбонову кислоту отримують з

метил 2-[(3-ізобутилокси-5-ізопропілокси)бензоїл]амінопіридин-5-карбоксилату стандартним гідролізом (Шлях 2а);

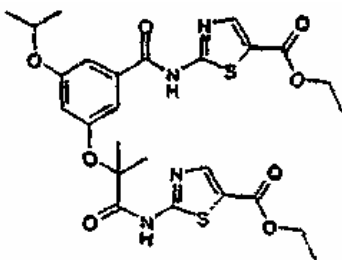
Необхідний метил 2-(3-ізобутилокси-5-ізопропілокси)бензоїламінопіридин-5-карбоксилат отримують стандартним хлорангідридним сполученням (Шлях 1);

Приклад ЕЕ

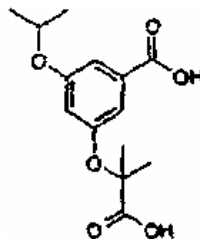
2-{3-ізопропілокси-5-[1-метил-1-(5-карбокситіазол-2-іламінокарбоніл)]етоксибензоїл}амінотіазол-5-карбонова кислота (Шлях 28)



Етил 2-{3-ізопропілокси-5-[1-метил-1-(5-етоксикарбоніл-тіазол-2-іламінокарбоніл)]етоксибензоїл}амінотіазол-5-карбоксилат гідролізують стандартним способом згідно з прикладом В, Шлях 2а з утворенням 2-{3-ізопропілокси-5-[1-метил-1-(5-карбокси-тіазол-2-іл амінокарбоніл)]етоксибензоїл}амінотіазол-5-карбонової кислоти,  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -ДМСО): 1,22 (d, 6H), 1,61 (s, 6H), 4,58-4,64 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,12 (s, 1H),  $m/z$  533 (M-H) $^-$ .



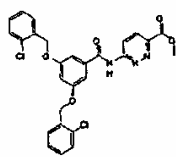
Необхідний вихідний матеріал етил 2-{3-ізопропілокси-5-[1-метил-1-(5-етоксикарбоніл-тіазол-2іл-амінокарбоніл)]етоксибензоїл}амінотіазол-5-карбоксилат отримують стандартним хлорангідридним способом згідно з прикладом А, Шлях 1, з 3-ізопропілокси-5-[(1-метил-1-карбокси)етокси]бензойної кислоти.



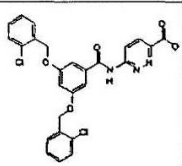
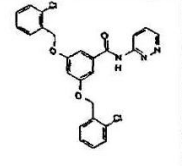
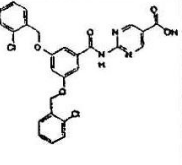
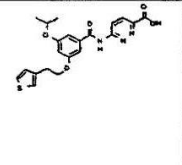
Необхідний вихідний матеріал 3-ізопропілокси-5-[(1-метил-1-карбокси)етокси]бензойну кислоту отримують способом, описаним [Corey et al, JACS 91 p4782 (1969)], з метил 3-ізопропілокси-5-гідроксибензоату. Метилловий естер гідролізують в умовах реакції, а продукт виділяють екстракцією у водний розчин натрій гідрокарбонату а потім підкислюють та екстрагують в етилацетат. Органічні екстракти сушать сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі з утворенням сирого білого-жовтого твердого продукту. Перекристалізація з гексану з отриманням заголовної сполуки як безбарвного твердого продукту;  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -ДМСО): 1,15 (d, 6H), 1,5 (s, 6H), 4,55 (sept, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 13,0 (brs, 1H);  $m/z$  283 (M+H) $^+$ , 281 (M+H) $^+$ .

ПРИКЛАД FF:

Аналогічними описаним вище способами також отримують такі піридазинові сполуки, Приклади FF<sub>1</sub>-FF<sub>5</sub>.

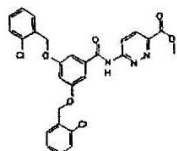
Приклад	Структура	Шлях	M+H	M-H	ЯМР
1		1			$^1\text{H}$ ЯМР $d(d_6$ -ДМСО). 3,95 (3H, s); 5,25 (4H, s); 6,95 (1H, s); 7,4 (6H, m); 7,5 (2H, m); 7,65 (2H, m); 8,25 (1H, d); 8,6 (1H, d); 11,85 (1H, brs)



		2			1 Н ЯМР d(d6-DM CO) 2,0 (1H,s), 5,25 (4H, s), 6,95 (1H,s), 7,4 (6H, m), 7,5 (2H, m), 7,6 (2H, m), 8,25(1 H, d),8,55(1H, d), 11,8 (1H, brs) МС та ЯМР містять сигнали вихідної кислоти (-20 моль%), ЯМР містять сигнали етилацетату, (-33 моль%)
3		1			1 Н ЯМР d(d6-DMCO) 5,24 (4H,s), 6,93(1 H, m), 7,37 (6H, m), 7,50 (2H, m), 7,61 (2H, m), 7,71 (1H, dd),8,36 (1H, d), 9,00(1 H, d)
4		2 *	524/526	522/524	<sup>1</sup> Н ЯМР δ (d6-DMCO) 5,2 (4H,s), 6,95(1 H, m), 7,15 (1H,s), 7,3 (1H,d),7,4(4H,m),7,5 (2H, m), 7,6 (2H, m), 9,1 (2H, s), 11,35(1H br s), спектр також містить сигнали вихідної кислоти (-40 моль%)
5		2a, 1c (c)	428		δ <sub>H</sub> (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) 1,29(6H,d), 3,08 (2H, t), 4,30 (2H, t), 4,74 (1H,m),6,73(1H,s), 7,13 (1H,m), 7,24 (1H, s), 7,27 (1H, s), 7,34 (1H,m),7,52(1H, m), 8,25 (1H,d), 8,56 (1H, d), 11,75(1H, s), 13,66 (1H brs)

\* Для прикладу 15, естерний інтермедіат отримують шляхом 1 та представляють як

Приклад 12

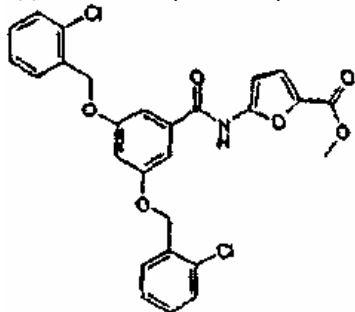


Приклад GG:

Аналогічними описаним вище способами також отримують такі піридазинові сполуки, Приклади GG<sub>1</sub>-GG<sub>7</sub>.

Приклад	Структура	Шлях	M+H	M-H	ЯМР
1		2 *			1H ЯМР d(d6-ДМСО) 5,22 (4H, s), 6,54 (1H, d), 6,93 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,32-7,44 (6H, m), 7,53 (2H, m), 7,63 <2H, m), 1 1,85(1 H, s), 12,86 (1H, brs)
2					1 H ЯМР (d6-ДМСО) 3,75 (3H, s), 5,21 (4H, s), 6,55 (1H, d), 6,86 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,38 (4H, m), 7,38 (2H, m), 7,56 (1H, m), 7,59 (2H, m); 1 0,80(1 H br s)
3		1a	331		
4		1a	332,53	330,5 J	$\delta_H$ (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) 1,02(6H, d), 1,36(6H, d), 2,08 (1H, m), 2,30 (3H, s), 3,75 (d, 2H), 4 60 (1H, rent), 6,66 (2H, m), 7,08 (2H m), 9,85 (1H, brs)
5		1a	376,47	374,45	$\delta_H$ (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) 0,98 (6H, d), 1,27 (6H, d), 2,02 (1H, m), 3,80 (2H, d), 3,84 (3H, s), 4,68 (1H, rent), 6,62(1H, s), 7,12 (3H, m), 10,95 (1H br s), 13,65 (1H, brs)
6		1b (HATU)	386,47		$\delta_H$ (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) 1,35(6H, d), 3,13(2H, t), 3,72(3H, s), 4,16 (2H, t), 4,53(1H, rent), 6,60 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,00 (4H, m), 7,28 (2H, m), 8,98 (1H, brs)
7		1a	384		

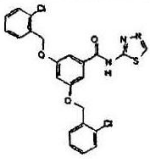
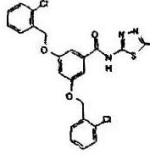
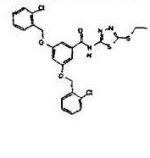
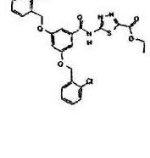
\* Для GG<sub>1</sub> естерний інтермедіат отримують шляхом 1:

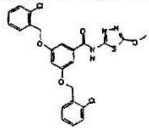
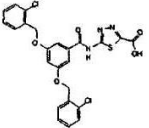
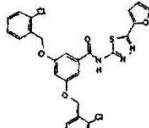
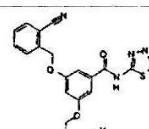
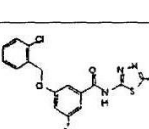
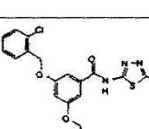


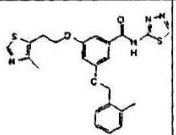
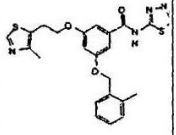
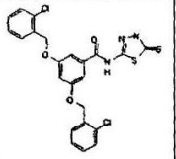
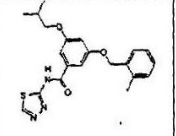
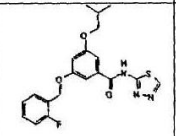
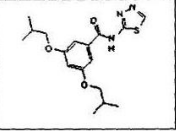
<sup>1</sup>H ЯМР  $\delta$  (d<sub>6</sub>-ДМСО): 3,80 (3H, s); 5,23 (1H, m); 6,61 (1H, d); 6,95 (1H, s); 7,33-7,43 (7H, m); 7,50-7,55 (2H, m); 7,60-7,63 (2H, m); 11,90 (1H, br s).

Приклад НН:

Аналогічними описаним вище способами також отримують такі сполуки, Приклади НН<sub>1</sub>-НН<sub>33</sub>.

Приклад	Структура	Шлях	М+Н	М-Н	ЯМР
1		1	484		1 H ЯМР d (d6-DMCO): 5,26 (4H, s), 7,02 (1 H, s), 7,40 (4H, m); 7,46 (2H, m); 7,54 (2H, m); 7,63 (2H, m); 9,24 (1H, s); 13,08 (1H, brs)
2		1			1 H ЯМР d (d6-DMCO): 2-6,3 (3H, s); 5,24 (4H, s), 6,96 (1H, s), 7,35-7,45 (6H, m); 7,51 (2H, m); 7,61 (2H, m); 12,84 (1H, brs).
3		1			1 H ЯМР d (d6-DMCO): 1,38 (3H, t), 3,25 (2H, q), 5,25 (4H, s), 6,97 (1H, s); 7,41 (6H, m), 7,54 (2H, m), 7,64 (2H, m), 13,13 (1H, br s)
		1			1 H ЯМР d (d6-DMCO): 1,32 (3H, t), 4,32 (2H, q), 5,20 (4H, s); 6,78 (1H, s); 7,39 (4H, m); 7,46 (2H, m); 7,53 (2H, m); 7,64 (2H, m).

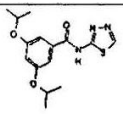
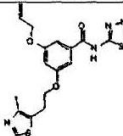
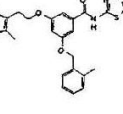
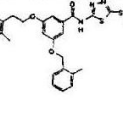
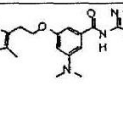
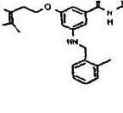
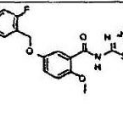
1		1			1 H ЯМР d (d6-DMCO): 4,20 (3H, s), 5,28 (4H, s); 6,98 (1H, s); 7,42 (6H, m); 7,53 (2H, m); 7,62 (2H, m); 12,78 (1H, brs)
\		2	530, 532		1 H ЯМР d (d6-DMCO) 5,24 (4H, s); 6,96 (1H, s); 7,37 (4H, m), 7,33 (2H, m); 7,53 (2H, m); 7,62 (2H, m).
		1			1 H ЯМР d (d6-DMCO): 5,25 (4H, s); 6,74 (1H, m), 6,99 (1H, s), 7,23 (1H, m); 7,41 (4H, m); 7,49 (2H, m); 7,53 (2H, m), 7,65 (2H, m); 7,97 (1H, s); 13,20 (1H, br s).
8		1			1 H ЯМР d (d6-DMCO): 5,34 (4H, s); 7,03 (1H, s); 7,49 (2H, m); 7,57 (2H, m); 7,75 (4H, m); 7,91 (2H, d); 9,22 (1H, s); 13,06 (1H, brs).
9		19		564, 566	1 H ЯМР d (d6-DMCO): 5,20 (4H, s); 6,68 (1H, m); 7,37 (4H, m), 7,45 (2H, m), 7,50 (2H, m), 7,62 (2H, m)
10		1	566	564, 566	1 H ЯМР d (d6-DMCO): 5,22 (4H, s); 6,99 (1H, m); 7,39 (4H, m); 7,45 (2H, m), 7,51 (2H, m), 7,60 (2H, m); 13,34 (1H, brs).

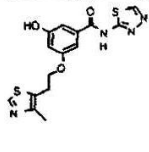
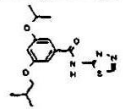
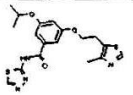
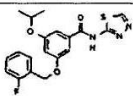
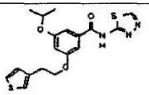
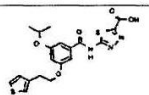
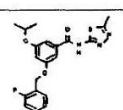
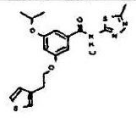
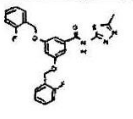
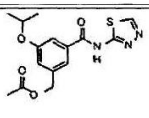
11		1			1 H ЯМР d (d6-DMCO): 2,33 (3H, s), 2,37 (3H, s); 3,25 (2H, m); 4,21 (2H, t); 5,14 (2H, s); 6,84 (1H, m); 7,22 (3H, m); 7,31 (1H, s); 7,40 (2H, m); 8,83 (1H, s); 9,21 (1H, s); 12,99 (1H, brs).
12		1			1 H ЯМР d (d6-DMCO): 1,33 (3H, t); 2,32 (3H, s); 2,35 (3H, s); 3,22 (2H, m); 4,21 (2H, t); 4,40 (2H, q); 5,13 (2H, s); 6,87 (1H, m); 7,22 (3H, m); 7,33 (1H, m); 7,41 (2H, m); 8,82 (1H, s); 13,46 (1H, brs).
13				516, 518	1 H ЯМР d (d6-DMCO): 5,21 (4H, s); 6,98 (1H, m); 7,34-7,40 (6H, m); 7,50 (2H, m); 7,59 (2H, m).
14			398		<sup>1</sup> H ЯМР δ (d6-DMCO): 1,0 (d, 6H); 2,0 (rent, 1H); 2,35 (s, 3H); 3,8 (d, 2H); 5,2 (s, 2H); 6,85 (d, 1H); 7,15-7,25 (m, 3H); 7,30 (d, 1H); 7,4 (2H, m); 9,2 (s, 1H); 11,6 (brs, 1H).
15			402		<sup>1</sup> H ЯМР δ (d6-DMCO): 1,0 (d, 6H); 2,0 (rent, 1H); 3,8 (d, 2H); 5,2 (s, 2H); 6,85 (s, 1H); 7,2-7,3 (m, 2H); 7,35 (s, 1H); 7,4 (m, 2H); 7,6 (t, 1H); 9,2 (s, 1H); 13,0 (brs, 1H).
16			350		

99

83182

100

17			322		$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО): 1,3(d, 12H), 4,7 (rent, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 9,2 (s, 1H), 12,95 (br s, 1H)
18					$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО): 2,34 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 4,62 (d, 2H), 5,26 (d, 1H), 5,40 (d, 1H), 6,05 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,3 (s, 2H), 8,83 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 12,48 (br s, 1H)
19					$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО): 2,31 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 4,2 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,15-7,25 (m, 3H), 7,26 (1H, m), 7,39 (2H, m), 8,81 (s, 1H)
20					$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО): 2,37 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,29 (t, 2H), 4,29 (t, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,22-7,31 (m, 3H), 7,40 (1H, bs), 7,47 (2H, m), 8,90 (s, 1H). МС ЕР+ 547,2, 549,1 (M+H) $^+$ .
21		19			$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО): 2,35 (s, 3H), 2,93 (s, 6H), 3,22 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 6,41 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).
22		19			$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО): 2,58 (m, 6H), 3,43 (t, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,50 (d, 2H), 6,41 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,34-7,45 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,42 (s, 1H).
23		1	358		$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО): 3,81 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 12,27 (br s, 1H)

101	83182	102
24		20 363 361 <sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -ДМСО) 2,35 (s, 3H), 3,2 (t, 2H), 4,2 (t, 2H), 6,55 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,2 (s 1H), 9,8 (br s, 1H)
25		1b 336
26		1b 405
27		2a, 1c (b) 388 386 δ <sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) 1,27(6H, d), 4,73(1 H,m), 5,21 (2H,s), 6,82 (1H,s), 7,20-7,31 (3H, brm), 7,36-7,47 (2H, brm), 7,58 (1H t), 9,23 (1H, s), 12,97 (1H, br s)
28		2a, 1c (b) 389 δ <sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) 1,28(6H,d), 3,06 (2H, t), 4,27 (2H, t), 4,72 (1H, m), 6,72 (1H, s), 7,12 (1H,d), 7,26 (1H, s), 7,31 (2H,m), 7,48 (1H, m), 9,20 (1H,s)
29		2a, 1a (d) 434 δ <sub>H</sub> (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) 1,26(6H, d), 3,07 (2H,t), 4,15 (2H, 0,4,70 (1H,m), 6,68 (1H,s), 7,1 l(1H d), 7,22- 7,34 (3H, brm), 7,47 (1H m)
30		1b (HA TU) 402,42 400,39 δ <sub>H</sub> (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) 1,27(6H, d), 2- <sub>6</sub> 3 (3H, s), 4,70 (1H,rent), 5,20 (2H, s), 6,82 (1H,s), 7,24 (3H, m), 7,39 (2H,m), 7,56 (1H, t), 12,80 (1H, brs)
31		1b (HA TU) 404,40 402,37 δ <sub>H</sub> (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) 1,27 (6H, d) 2- <sub>6</sub> 3 (3H, s), 3-06 (2H, t), 4,25 (2H, t), 4,70 (1H rent), 6,72 (1H, s), 7,12(1H,d), 7,28(3H, m), 7,47 (1H m), 12,77 (1H, brs)
32		1b (HA TU) 468,39 466,37 δ <sub>H</sub> (300 МГц ДМСО-d <sub>6</sub> ) 2- <sub>6</sub> 3 (3H, s), 5,23 (4H, s), 6,97 (1H, s) 7,24 <4H, m) 7,43 (4H, m), 7,57 (2H, t), 12,84 (1H, brs)
33		1a 336,44 334,40

Приклад II;

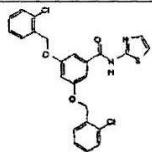
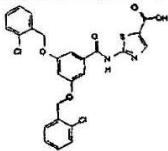
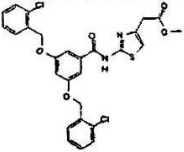
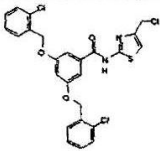
Аналогічними описаним вище способами також отримують такі сполуки,

Приклади II<sub>1</sub>-II<sub>166</sub>. Деякі сполуки отримують шляхом 1b (багатопаралельний синтез), як описано у прикладі Т. Для сполук, отриманих шляхом 2a (гідроліз естерів), необхідні вихідні матеріали можна отримувати шляхом 1 або 1b.

103

83182

104

Приклад	Структура	Шлях	М+Н	М-Н	ЯМР
1		1	485, 487		1 Н ЯМР d(d6-DMCO): 5,24 (4H, s); 6,93(1 H, s); 7,26(1 H, d); 7,36-7,43 (6H, m); 7,50 (2H, m); 7,55(1H, d); 7,61 (2H, m); 1 <sub>2-6</sub> 0 (1H, brs).
2		2a ****			1 Н ЯМР d(d6-DMCO): 5,25 (4H, s); 7,0(1H-1, s); 7,4 (6H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 8,2(1H, d).
3		1			1 Н ЯМР d (d6-DMCO): 3,62 (3H, s); 3,76 (2H, s); 5,24 (4H, s); 6,94 (1H, m); 7,06(1H, s); 7,38-7,47 (6H, m); 7,54 (2H, m); 7,63 (2H, m); 1 <sub>2-6</sub> 9 (1H, brs).
4		1		531	1Н ЯМР d (d6-DMCO). 4,77 (2H, s); 5,25 (4H, s); 6,94 (1H, m); 7,31 (1 H, s); 7,36-7,48 (6H, m); 7,53 (2H, m); 7,63 (2H, m); 12,83(1H, br s) (+ 0,4 экв. iPr <sub>2</sub> NEt).



105

83182

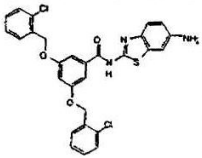
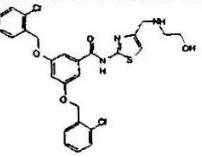
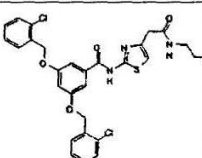
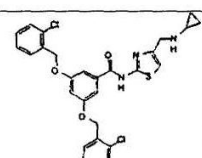
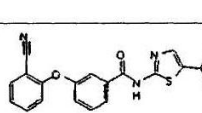
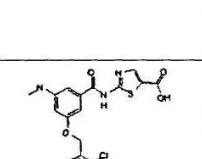
106

5		3	528, 530		<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-DMCO). 2- <sub>6</sub> 3(3H,m); 4,16(2H, m); 5,24 (4H, s); 6,99 (1H, s); 7,38-7,44 (7H, m); 7,52 (2H, m); 7,62 (2H, m); 9,06(1 H, br s); 12,75 (1H, brs).
6		3			<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-DMCO): 2,57 (3H, m); 3,48 (2H, m); 5,25 (4H, s); 6,95 (2H, m); 7,36-7,44 (6H, m); 7,53 (2H, m); 7,62 (2H, m); 7,83(1 H, m), 1 <sub>2-6</sub> 0 (1H, -brs).
7		2a ****		497, 499 (-CO <sub>2</sub> )	<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-DMCO). 3,64 (2H, s); 5,26 (4H, s); 6,95 (1H,s); 7,04 (1H,s); 7,37-7,46 (6H, m); 7,54 (2H, m); 7,63 (2H, m); 12,40 <1H, br s); 1 <sub>2-6</sub> 8 (1H, brs) (HCl)
8		2a ****		459, 415 (-CO <sub>2</sub> )	<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-DMCO): 5,15 (4H,s); 6,9 (1H, s); 7,2-7,5 (12H, m), 8,1 (1H, s).
9		1			<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-DMCO): (iPr <sub>2</sub> NEt силь) 1,24 (15H,m); 3,12(2H,m); 3,80 (2H, m); 5,24 <4H, s); 6,93 <1H,m); 7,36-7,45 (7H, m); 7,51 (2H, m); 7,61 (2H, m); 12,56(1H, brs).
10		3			<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-DMCO): 2,45 (4H, m); 3,55 (2H, s); 3,61 (4H, m); 5,29 (4H,s); 7,00(1H,m), 7,11 (1H,s); 7,43-7,51 (6H, m), 7,58 (2H, m); 7,67 (2H, m); 1 <sub>2-6</sub> 6 (1H, brs).

107

83182

108

11		4	550, 552		1H ЯМР d (d6-DMCO): 5,19 (2H, brs); 5,23 (4H, s); 6,72 (1H, dd); 6,93 (1H, m); 7,03 (1H, m); 7,35-7,44 (7H, m); 7,51 (2H, m); 7,61 (2H, m); 12,46 (1H, brs).
12		3	558, 560		1H ЯМР d (d6-DMCO): 2,40 (2H, t); 3,45 (2H, t); 3,72 (2H, s); 5,22 (4H, s); 6,91 (1H, m); 6,96 (1H, s); 7,35-7,30 (7H, m); 7,50 (2H, m); 7,60 (2H, m).
13		3	586, 588		1H ЯМР d (d6-DMCO): 3,11 (2H, q); 3,37 (2H, q); 3,50 (2H, s); 3,61 (1H, t); 5,22 (4H, s); 6,92 (2H, m); 7,34-7,42 (6H, m); 7,49 (2H, m); 7,60 (2H, m); 7,88 (1H, brs).
14		3	554, 556		1H ЯМР d (d6-DMCO): 0,29 (2H, m); 0,40 (2H, m); 2,16 (1H, m); 3,79 (2H, s); 5,27 (4H, s); 6,98 (2H, m); 7,40-7,48 (7H, m); 7,56 (2H, m); 7,66 (2H, m).
15		2b ****	366	364	1H ЯМР d (d6-DMCO): 7,05 (1H, d); 7,35 (1H, t); 7,45 (1H, dd); 7,6-7,75 (2H, m); 7,85 (1H, m); 7,9-8,0 (2H, m); 8,15 (1H, s); 13,1 (2H, brs).
16		6			1H ЯМР d (d6-DMCO): 2,48 (3H, s); 3,81 (1H, s); 5,15 (2H, s); 6,38 (1H, s); 6,87 (1H, s); 7,00 (1H, s); 7,37 (2H, m); 7,49 (1H, m); 7,58 (1H, m); 8,10 (1H, s); 8,21 (1H, s).

109

83182

110

17		6			1H ЯМР d (d6-DMCO): 1,32(6H,d); 4,88(1H, m); 7,87 (1H,s); 8,05 (1H,s); 8,14(1H,s); 8,45 (1H,s).
18		6		400, 402 (-CO2)	1H ЯМР d (d6-DMCO): 1,22 (6H,d); 4,36(2H, m); 4,58 (1H,m); 6,24 (1H, s), 6,47(1 H, m); 6,84 (2H, m); 7,26 (3H, m); 7,37 (2H, m); 7,45 (1H, m); 7,76(1 H, br s).
19		6			1H ЯМР d (d6-DMCO): 1,21 (6H, d); 4,28 (2H, m); 4,55 (1H,m); 6,26 (1H, s); 6,43(1H,m); 6,83 (1H,s); 6,89 (1H, s); 7,20(1 H, m); 7,26-7,37 (4H,m); 7,74 (1H, brs).
20		6		367 (-CO2)	1H ЯМР d (d6-DMCO): 1,23(6H, d); 4,38(2H, s); 4,60 (1H,m); 6,33 (1H, m); 6,89(2H, m); 7,47 (1H, dd); 7,89 (1H,d); 8,10(1H,s); 8,51 (1H, dd); 8,63 (1H,d).
21		6		396 (-CO2)	1H ЯМР d (d6-DMCO): 1,21 (6H, d); 3,81 (3H, s); 4,24 (2H, m); 4,55 (1H, m); 6,26 (2H, m); 6,84 (3H, m); 6,97(1 H, m); 7,20 (2H, m).
22		6		464, 420 (-CO2)	
23		6			1H ЯМР d (d6-DMCO): 0,28 (2H, m); 0,52 (2H, m); 1,09(1H, m); 1,32 (6H, d); 3,02 (2H, d); 4,69 (1H, m); 6,50(1H, s); 6,99 (2H, s); 8,20 (1H,s).

111

83182

112

24		6			1H ЯМР d (d6-DMCO): 1,24(6H, d); 3,29(2H, m); 3,56 (2H, t); 4,50 (2H,s); 4,58(1H,m); 6,37 (1 H, m); 6,85(1 H, s); 6,90 (1H,s); 7,26 (2H,m); 7,13(3H, m); 8,10 (1H,s).
25		6		348	1H ЯМР d (d6-DMCO): 1,27(6H,d); 2,96(6H, s); 4,69 (1H,m); 6,39 (1H, m); 6,97(1 H,s); 7,04 (1 H, s); 8,13(1 H, s); 12,89(1H, brs).
26		2a ****	389, 391		1H ЯМР d (d6-DMCO): 5,21 (2H, s); 7,29-7,49 (6H, m); 7,74 (2H,s); 8,13 (1H,s); 13,1 (1H, brs).
27		1			1H ЯМР d (d6-DMCO): 2,31 (3H, s); 2,35 (3H, s); 3,22 (2H, t); 4,21 (2H,t); 5,12(2H, s); 6,79 (1H, m); 7,18-7,28 (4H,m); 7,30(1 H m); 7,54 (1H,d); 8,82 (1H, s); 12,48(1H, brs).
28		1			1H ЯМР d (d6-DMCO): 2,32 (3H, s); 2,37 (3H, s); 3,24 (2H, t); 4,22 (2H,t); 5,13(2H, s); 6,80 (1H, m); 7,19(3H, m); 7,29(1 H, s); 7,37-7,45 (3H, m); 9,06(1 H, s); 12,48(1H, brs).
29		1			1H ЯМР d (d6-DMCO): 1,28(3H, t); 2,32(3H, s); 2,37 (3H, s); 3,24 (2H, t); 4,14-4,29 (4H, m); 5,13(2H s); 6,84 (1H,m); 7,21 (4H, m); 7,29 (1H, s); 7,38 (2H, m); 8,20 (1H,s); 8,81 (1H,s).

113

83182

114

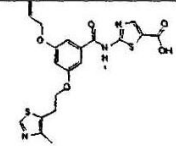
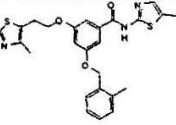
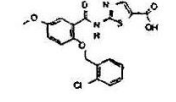
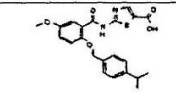
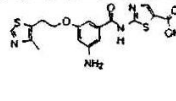
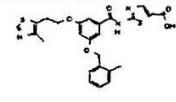
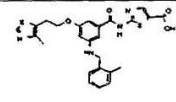
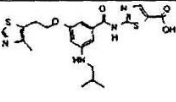
30		2a(1)			<sup>1</sup> H ЯМР d (d <sub>6</sub> -DMCO): 1,26(d,6H), 4,69(m, 1H), 5,14 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,26-7,48 (m, 7H), 8,01 (s, 1H).
31		2a (1b)		391	<sup>1</sup> H ЯМР d (d <sub>6</sub> -DMCO) LO(d,12H), 2,0(m, 2H), 3,8 (d,4H), 6,75 (s, 1H), 7,25 (d,2H), 8,15 -(s,1H)
32		1			<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -DMCO): 1,26(d,6H), 4,69(m, 1H), 5,16 (s,2H), 6,74 (s, 1H), 7,26 (d,1H), 7,31-7,47 (m, 7H), 8 54 (d, 1H), 12,47 (bs, 1H).
33		2a(1)			<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -DMCO) 1,26 (d, 6H), 2,38 (s, 3H), 4,69 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,3 1 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,30 <s, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,00 (s, 1H)
34		2a(1)			<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -DMCO) 1,26(d,6H), 2,39(s,3H), 4,70 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,3 l(s,1H), 6,79 (s,1H), 7,27 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 8,12(s, 1H)
35		1b	397		
36		1b	401		
37		1			<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -DMCO): 1,27(d,6H), 2,39(s,3H), 4,69(m,1H), 5,18(s,2H), 6,3 1 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 8,53 (d, 1H)

115

83182

116

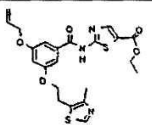
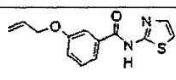
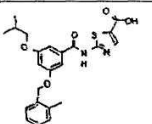
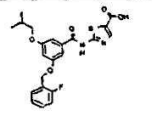
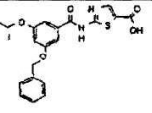
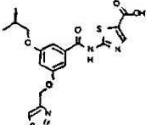
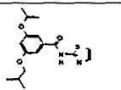
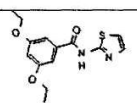
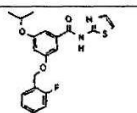
36		2a(1)	379	377	$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО): 12,98(bs, 1H), 8,12(s, 1H), 7,24(s, 1H), 6,66(s, 1H), 4,70(m, 1H), 3,79(d, 2H), 2,01(m, 1H), 1,28(d, 6H), 0,98(d, 6H).
37		2a(1b)	365		$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО): 1,25(d, 12H), 4,7(репт, 2H), 6,65(s, 1H), 7,2(s, 2H), 8,15(s, 1H).
38		2a(1)			$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО) $^{2-6}$ : 4(s, 3H), 5,16(s, 4H), 6,90(s, 1H), 7,29-7,47(m, 7H), 7,53(s, 1H), 8,03(m, 1H), 12,90(bs, 1H).
39		2a(1)			$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО): $^{2-6}$ : 4(s, 3H), 5,17(s, 4H), 6,93(s, 1H), 7,29-7,45(m, 7H), 7,53(s, 1H), 8,13(m, 1H).
40		1			$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО) $^{2-6}$ : 4(s, 3H), 5,14(s, 4H), 6,90(s, 1H), 7,26(d, 1H), 7,31-7,47(m, 7H), 7,49(m, 1H), 7,55(d, 1H), 12,56(bs, 1H).
41		15	349		
42		2a(1)			$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО): 5,22(s, 4H), 6,96(s, 1H), 7,20-7,29(m, 4H), 7,37-7,44(m, 4H), 7,55(m, 2H), 8,12(s, 1H).
43		2a(1)			$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО): 5,21(s, 4H), 6,93(s, 1H), 7,19-7,29(m, 4H), 7,38-7,46(m, 4H), 7,56(m, 2H), 8,03(s, 1H).

44		2a(1)			$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО) 2,38 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,65 (d, 2H), 5,27 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 6,05 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 12,94 (br s, 1H)
45		2a(1)			$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО) 2,32 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,16-7,25 (m, 3H), 7,30 (1H, s), 7,39 (1H, m), 7,98 (s, 1H), 8,81 (s, 1H)
46		2a *	419	417	$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО) 3,8 (s, 3H), 5,3 (s, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,5 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 8,0 (s, 1H)
47		2a *	427	425	$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО) 1,1 (d, 6H), 2,85 (pent, 1H), 3,75 (s, 3H), 5,2 (s, 2H), 7,0-7,3 (m, 6H), 7,4 (d, 1H), 8,0 (s, 1H)
48		2a **	405	403	$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО) 2,34 (s, 3H), 3,20 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 12,75 (bs, 1H)
49		2a *			$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО) 2,33 (s, 3H), 2,36 (2,36, 3H), 3,23 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,02-7,44 (m, 6H), 8,13 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 12,92 (bs, 1H)
50		6 **			$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО) 2,32 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,19 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,25 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,08-7,2 (m, 3H), 7,25 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 12,76 (bs, 1H)
51		6 **			

119

83182

120

52		1			<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -DMCO): 1,28 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 4,27 (q, 2H), 4,63 (d, 2H), 5,26 (dd, 1H), 5,39 (d, 1H), 6,04 (m, 1H), 6,76 (t, 1H), 7,28 (d, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 12,02 (bs, 1H)
53		1b	261	259	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 4,58 (d, 2H), 5,31 (dd, 1H), 5,45 (dd, 1H), 6,04 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,55 (m, 2H), 12,09 (brs, 1H)
54		2a	445		<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -DMCO): 0,98 (d, 6H), 1,98-2,05 (m, 1H), 3,81 (d, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,0-7,1 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,58 (t, 1H), 8,03 (s, 1H), 12,90 (br s, 1H)
55		2a	441		<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -DMCO): 0,98 (d, 6H), 1,98-2,05 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 3,81 (d, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,17-7,23 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,40 (ap d, 2H), 8,01 (s, 1H)
56		2a			<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -DMCO): 1,27 (d, 6H), 4,71 (sept, 1H), 5,16 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,25-7,51 (m, 7H), 8,12 (s, 1H), 12,98 (bs, 1H)
57		2a	434	432	<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -DMCO): 0,98 (d, 6H), 1,98-2,05 (m, 1H), 3,81 (d, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,83 (sept, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 9,1 (s, 1H)
58		1b	335		
59		1b	293		
60		1			<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -DMCO): 1,29 (d, 6H), 4,74 (sept, 1H), 5,22 (s, 2H), 6,79 (t, 1H), 7,19-7,32 (m, 4H), 7,37 (t, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 12,61 (bs, 1H)



121

83182

122

61		2a			$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО) 1,26 (d, 6H), 4,64-4,76 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,18-7,34 (m, 3H), 7,36-7,46 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,98 (s, 1H)
62		2a			$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО) 1,27 (d, 6H), 4,71 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,78-6,84 (m, 1H), 7,18-7,31 (m, 3H), 7,34-7,49 (m, 2H), 7,52-7,61 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 12,98 (bs, 1H)
63		2a	377		$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО) 0,0-0,2 (m, 2H), 0,22-0,3 (m, 2H), 0,98 (d, 6H), 3,59 (d, 2H), 4,35-4,42 (m, 1H), 6,4 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 7,82 (s, 1H)
64		2a	403		$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО) 1,29 (d, 6H), 4,78 (m, 1H), 4,86 (q, 2H), 6,89 (ap t, 1H), 7,36 (ap t, 2H), 8,17 (s, 1H), 13,05 (bs)
65		1***			$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО) 1,29 (d, 6H), 4,72 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 6,88-6,97 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,16-7,26 (m, 4H), 7,54 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 12,05 (bs, 1H)
66		2a***			$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО) 1,29 (d, 6H), 4,74 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,87-6,97 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,16-7,26 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,11 (s, 1H)
67		2a***			$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО) 1,29 (d, 6H), 4,74 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,89-6,97 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,17-7,26 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,99 (s, 1H)
68		1b	457		
69		1b	404		

123

83182

124

70		23			$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 1,28 (d, 6H), 4,51 (s, 2H), 4,71 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 12,50 (bs, 1H)
71		2a	405	403	$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 1,14 (d, 6H), 1,3-1,4 (m, 2H), 1,42-1,62 (m, 4H), 1,65-1,82 (m, 2H), 3,9 (d, 2H), 4,62-4,78 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 8,12 (s, 1H)
72		2a	381	379	$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 1,25 (d, 6H), 3,3 (s, 3H), 3,7 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,6-4,8 (репт, 1H), 6,75 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 13,0 (bs, 2H)
73		2a	379	377	$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 3,85 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,9 (m, 1H), 7,2-7,35 (m, 3H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,6-7,7 (t of d, 1H), 8,15 (s, 1H), 13,0 (bs, 2H)
74		2a	401		$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 0,9 (t, 3H), 1,2-1,3 (d, 3H + d, 6H), 1,5-1,75 (m, 2H), 4,45 (рекс, 1H), 4,75 (репт, 1H), 6,7 (t, 1H), 7,2 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 13,0 (bs, 2H)
75		22			$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 1,31 (d, 6H), 4,82 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 12,77 (bs, 1H)
76 \		2a			$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 0,97 (d, 3H), 1,26 (s, 6H), 1,72-1,82 (m, 2H), 3,85-4,20 (m, 2H), 4,56-4,83 (m, 1H), 6,69-6,83 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H)
77		2a	359		$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 1,30 (d, 6H), 3,30 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,31, 2H), 8,15 (s, 1H), 10-10,1 (bs, 1H)
78		2a	407	405	$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 0,91 (t, 6H), 1,29 (d, 6H), 1,37-1,53 (m, 4H), 1,56-1,70 (m, 1H), 3,30 (d, 2H), 4,73 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 8,14 (s, 1H), 13,00 (bs, 1H)

125

83182

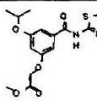
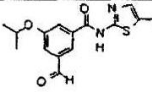
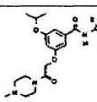
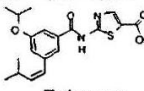
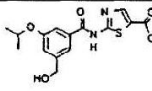
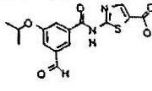
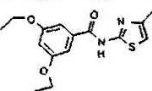
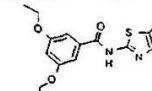
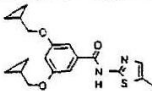
126

79		1	378	$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО): 0,98 (d, 6H), 1,28 (d, 6H), 2,02 (m, 1H), 3,80 (d, 2H), 4,65 (m, 1H), 6,75 (ap t, 1H), 7,25 (ap d, 2H), 8,68 (s, 1H)
80		28	533	$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО): 1,22 (d, 6H), 1,61 (s, 6H), 4,58-4,64 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).
81		2a		$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО): 1,29 (d, 6H), 4,50 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 5,26 (bs, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 13,00 (bs, 1H).
82		21		$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО): 1,32 (d, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,37-3,63 (m, 4H), 3,95-4,10 (m, 4H), 4,39 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 12,77 (bs, 1H).
83		21		$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО): 1,31 (d, 6H), 2,71 (s, 6H), 4,26 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 10,66 (bs, 1H).
84		21		$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО): 1,31 (d, 6H), 3,03-3,16 (m, 4H), 3,71-3,95 (m, 4H), 4,34 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 8,13 (s, 1H).
85		21		$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО): 0,41 (m, 2H), 0,60 (m, 2H), 1,14 (m, 1H), 1,35 (d, 6H), 2,85 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 9,35 (bs, 2H).
86		21		$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО): 1,27 (m, 12H), 3,26 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 9,18 (bs, 2H).
87		21		$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО): 0,72 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 1,32 (d, 6H), 2,66 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 9,53 (bs, 2H).

127

83182

128

88		1 (Дивись Пр 26)	351	349	$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО) 1,27 (d, 6H), 3,70 (s, 3H), 4,71 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 6,99 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,26-7,27 (m, 2H), 12,53 (s, 1H)
89		24			$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО) 1,32 (d, 6H), 4,79 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 10,03 (s, 1H)
90		26	419	417	$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО) 1,28 (d, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 3,44 (ap t, 4H), 4,65 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 6,68 (t, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,24 (ap d, 2H), 7,55 (ap d, 1H), 12,45 (bs, 1H)
91	 Z-форма	25			$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО) 1,01 (d, 6H), 1,29 (d, 6H), 2,81 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,18 (s, 1H)
92		1			$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО) 1,29 (d, 9H), 4,28 (q, 2H), 4,53 (d, 2H), 4,71 (m, 1H), 5,26 (t, 1H (-OH)), 7,10 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 13,01 (bs, 1H)
93		1			$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО) 1,34 (d, 3H), 1,39 (m, 6H), 4,30 (q, 2H), 4,84 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,09 (s, 1H)
94		1a	307		
95		1a	307		
96		2a, 1c	389	387	$\delta_{\text{H}}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) -0,04-0,06 (4H, m), 0,22-0,35 (4H, m), 0,85-1,05 (2H, m), 3,54-4,64 (4H, d), 6,44 (1H, m), 6,93 (6,93-6,97 (2H, m), 7,84 (1H, s)

129

83182

130

97		lb (HA TU)	389,38	387,34	$\delta_H$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 1,30 (6H, d), 3,08 (2H, t), 4,25 (2H, t), 4,73 (1H, rent), 6,70 (1H, s), 7,14 (1H, d), 7,3 (4H, m), 7,48 (1H, m), 7,57 (1H, d), 12,55 (1H, brs)
98		la	349		
99		lb (HA TU)	374,43	372,39	$\delta_H$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 0,98 (6H, d), 1,27 (6H, d), 2,00 (1H, m), 3,80 (2H, d), 4,24 (2H, s), 4,70 (1H, rent), 6,66 (1H, t), 7,23 (2H, d), 7,46 (1H, s), 12,59 (1H, br s)
100		la	401		
101		la	415		
102		3(e) (CM la)	395,19	393,19	$\delta_H$ (300 МГц, CDC1 <sub>3</sub> ) 1,02 (6H, d), 1,35 (6H, d), 2,08 (4H, m), 3,74 (4H, m), 4,60 (1H, rent), 6,64 (1H, m), 6,78 (1H, s), 7,00 (1H, m)
1103		3(e) (CM la)	393,22	391,21	$\delta_H$ (300 МГц, CDC1 <sub>3</sub> ) 1,02 (6H, d), 1,26 (3H, t), 1,35 (6H, d), 2,08 (1H, m), 3,60 (2H, q), 3,74 (d, 2H), 4,47 (2H, s), 4,58 (1H, rent), 6,64 (1H, m), 6,88 (1H, s), 7,02 (1H, m)
104			411,42	409,38	$\delta_H$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 0,98 (6H, d), 1,27 (6H, d), 2,02 (1H, m), 2,55 (3H, s), 3,80 (2H, d), 4,14 (2H, s), 4,70 (1H, rent), 6,66 (1H, s), 7,23 (3H, m), 7,42 (1H, brs)
105		la	427,39	425,38	$\delta_H$ (300 МГц, CDC1 <sub>3</sub> ) 1,02 (6H, d), 1,36 (6H, d), 2,08 (1H, m), 3,75 (2H, d), 4,60 (1H, rent), 6,68 (1H, m), 7,00 (2H, m), 7,69 (1H, s)

## 131

## 83182

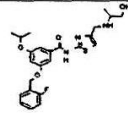
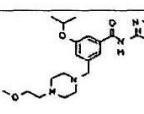
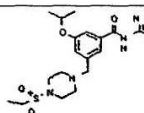
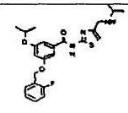
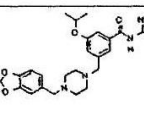
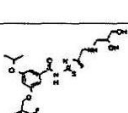
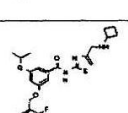
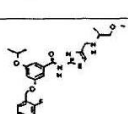
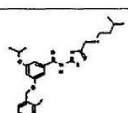
## 132

106		lb (HA TU)	349,45	347,43	$\delta_H$ (300 МГц, CDC1 <sub>3</sub> ) 0,95 (6H, d), 1,25 (6H, d), 1,95-2,05 (1H, m), 2,2 (3H, s), 3,65 (2H, d), 6,7 (1H, m), 6,98 (1H, m), 7,02 (1H, m).
107		lb (HA TU)	403,39	401,37	$\delta_H$ (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) 1,25 (6H, d), 2,38 (3H, s), 3,05 (2H, t), 4,6-4,8 (1H, m), 7,05 (1H, d), 7,10-7,12 (3H, m), 7,15, (1H, m), 7,42-7,45 (1H, m).
108		lb (HA TU)	401,42	399,39	$\delta_H$ (300 МГц, CDC1 <sub>3</sub> ) 1,25 (6H, d), 2,3 (3H, s), 4,4-4,6 (1H, m), 5,05 (2H, s), 6,65 (1H, m), 6,85 (1H, s), 7,0-7,15 (4H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,38-7,42 (1H, m).
109		lb (HA TU)	467,38	465,37	$\delta_H$ (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) 2,35 (3H, s), 5,2 (4H, s), 6,95 (1H, s), 7,2-7,3 (5H, m), 7,4-7,45 (4H, m), 7,5-7,6 (2H, m).
110		lb (HA TU)	467,37	465,38	$\delta_H$ (300 МГц, CDC1 <sub>3</sub> ) 1,9 (3H, s), 4,95 (4H, s), 6,4 (1H, s), 6,9-7,1 (6H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m).
110		2a, la	433	431	$\delta_H$ (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) 1,27 (6H, d), 3,06 (2H, t), 4,25 (2H, t), 4,72 (1H, m), 6,71 (1H, s), 7,12 (1H, d), 7,23-7,32 (3H, brm), 7,46 (1H, m), 8,10 (1H, s).
112		2a, la	433	431	$\delta_H$ (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) 1,28 (6H, d), 3,06 (2H, t), 4,24 (2H, t), 4,72 (1H, m), 6,69 (1H, s), 7,12 (1H, d), 7,27 (1H, s), 7,3 (2H, s), 7,47 (1H, m), 8,02 (1H, s).
113		21	439,44	437,39	$\delta_H$ (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) 1,25 (6H, d), 3,0,3,2 (2H, m), 3,3-3,55 (4H, m), 4,3-4,5 (4H, m), 4,75-4,85 (1H, m), 7,25 (1H, d), 7,55-7,6 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,1 (1H, s), 8,4 (1H, s).
114		3	430,40	428,38	$\delta_H$ (300 МГц, CDC1 <sub>3</sub> ) 1,25 (6H, d), 2,42 (3H, s), 3,82 (2H, s), 4,45-4,6 (1H, m), 5,05 (2H, s), 6,6 (1H, s), 6,95-7,15 (3H, m), 7,2-7,25 (2H, m), 7,35-7,45 (1H, m).

133

83182

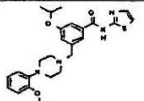
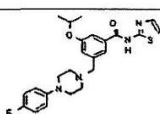
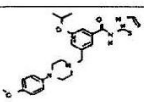
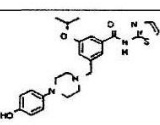
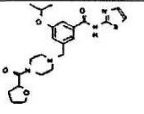
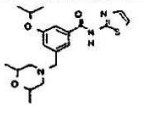
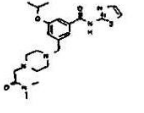
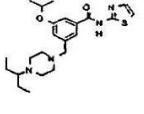
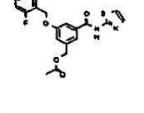
134

115		3	474,42	472,40	
116		21	419,47	417,44	$\delta_H$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 1,25 (6H, d), 3,25 (3H, s), 3,3-3,75 (12H, m), 4,3-4,45 (2H, m), 4,75-4,8 (1H, m), 7,25 (1H, d), 7,5-7,6 (2H, m), 7,7 (1H, s), 7,8 (1H, s)
117		21	453,39	451,37	
118		3	458,39	456,42	
119		21	495,43		$\delta_H$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 1,25 (6H, d), 3,3-3,65 (8H, m), 4,2-4,5 (2H, m), 4,7-4,8 (1H, m), 6,05 (2H, s), 6,95 (1H, d), 7,05 (1H, d), 7,25 (2H, m), 7,55 (2H, m), 7,7 (1H, s), 7,8 (1H, s)
120		3	490,43	488,42	
121		3	470,48	468,47	
122		3	488,49	486,47	
123		3	486,51	484,51	

135

83182

136

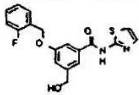
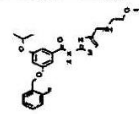
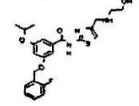
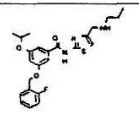
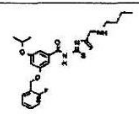
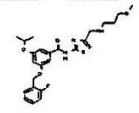
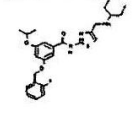
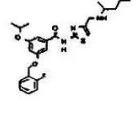
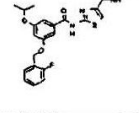
124		21	467,50	465,49	
125		21	455,48 453,46		
126		21	467,50	465,48	
127		21	453,49	451,47	
128		21	459,49	457,47	
129		21	390,51	388,47	
130		21	446,51	444,49	
131		21	431,55	429,51	
132		1b (HA TU)	401,37	399 ,33	$\delta_H$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 2,08 (3H, s), 5,12 (2H, s), 5,24 (2H, s), 7,23 (4H, m), 7,42 (1H, m), 7,56 (2H, m), 7,68 (1H, s), 7,76 (1H, s) 1 <sub>2-6</sub> 4 (1H, br s)



137

83182

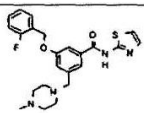
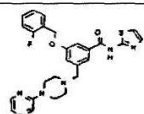
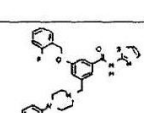
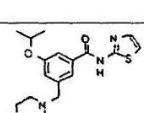
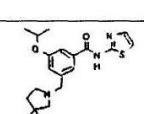
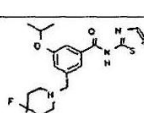
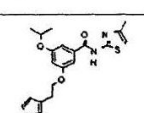
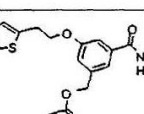
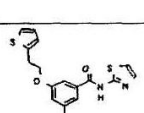
138

133		2a (f)	359,43	357,39	$\delta_H$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 4,55 (2H, d), 5,23 (2H, s), 7,23 (4H, m), 7,42 (1H, m), 7,56 (2H, m), 7,68 (2H, m), 12,56 (1H, brs)
134		3	474,48	472,47	
135		3	460,46	458,43	
136		3	458,48	456,47	
137		3	472,51	470,49	
138		3	488,51	486,52	
139		3	486,49	484,47	
140		3	486,50	484,49	
141		3	444,45	442,41	

139

83182

140

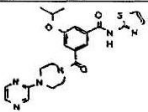
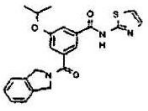
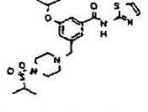
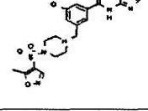
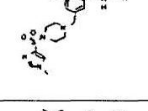
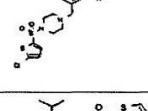
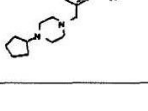
142		21	441,43	439,42	$\delta_H$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 2,82 (3H, s), 3,49 (8H, m), 4,54 (1H, d), 5,24 (3H, m), 7,30 (3H, m), 7,45 (2H, m), 7,59 (2H, m), 7,81 (2H, m), 1 <sub>2-6</sub> 5 (1H, brs)
143		21	505,45	503,38	$\delta_H$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 3,15 (2H, m), 3,45 (2H, m), 4,25 (4H, m), 4,52 (1H, d), 5,25 (3H, m), 7,27 (3H, m), 7,45 (1H, m), 7,62 (3H, m), 7,90 (3H, m), 8,16 (1H, s), 8,42 (1H, s), 12,70 (1H, brs)
144		21	521,43		$\delta_H$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 3,33 (8H, m), 4,52 (1H, d), 5,27 (3H, m), 7,03 (5H, m), 7,28 (3H, m), 7,45 (1H, m), 7,65 (3H, m), 7,89 (1H, m), 9,20 (1H, br s), 1 <sub>2-6</sub> 9 (1H, br s)
145		21	361,50	359,46	$\delta_H$ (300 МГц, CDC1 <sub>3</sub> ) 1,36 (6H, d), 2,56 (4H, m), 3,04 (4H, m), 3,53 (2H, s), 4,61 (1H, rent), 6,95 (1H, d), 7,07 (1H, m), 7,24 (1H, m), 7,44 (2H, m)
146		21	382,12	380,13	$^1H$ ЯМР $\delta$ (CDC1 <sub>3</sub> ) 1,37 (d, 6H), 2,3 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 4,6 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,4 (m, 2H)
147		21	396,45	394,4	$^1H$ ЯМР $\delta$ (CDC1 <sub>3</sub> ) 1,37 (d, 6H), 1,95 (m, 4H), 2,5 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 4,6 (m, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,6 (m, 1H)
148		Ib (HAT U)	382,12	380,13	$^1H$ ЯМР $\delta$ (CDC1 <sub>3</sub> ) 1,37 (d, 6H), 2,3 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 4,6 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,4 (m, 2H)
149		Ib (HAT U)	403,39	401,36	$\delta_H$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 2,09 (3H, s), 3,26 (2H, t), 4,30 (2H, t), 5,08 (2H, s), 6,98 (2H, m), 7,17 (1H, s), 7,26 (1H, d), 7,35 (1H, m), 7,54 (1H, d), 7,64 (2H, brs), 1 <sub>2-6</sub> 2 (1H, brs)
150		2a(r)	361,41	359,38	

141

83182

142

151		3	432,40	430,37	
152		3	476,48	474,47	
153		3	472,48	470,45	
154		3	462,45	460,43	
155		21	462,41	460,38	
156		21	521,42	519,40	
157		21	507,48		
158		21	453,52	451,49	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ) 1,35 (d, 6H) 2,5 ((m,2H), 3,65 (m, 4H), 4,65 (m, 1H), 6,3 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,1 (d, 1H)
159		21	461,49	459,48	

160		Ib (HAT U) (h)	453,44	451,40	
161		Ib (HAT U) (h)	406,40		
162		21 (i)	467,50	465,49	
163		21 (i)	506,47	504,46	
164		21 (i)	505,46	503,43	
165		21 (i)	541,39	539,35	
166		21	429,54	427,51	

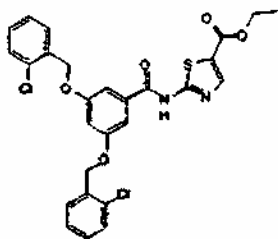
Зауваження:

\* Кінцеві продукти отримано способом гідролізу 2a; необхідні вихідні матеріали отримано загальним способом алкілювання, а потім сполучення (Шлях 1).

\*\* Кінцеві продукти отримано способом відновного амінування 6; необхідні вихідні матеріали отримано загальним способом алкілювання, а потім сполученням (Шлях 1) та гідролізом (Шлях 2a).

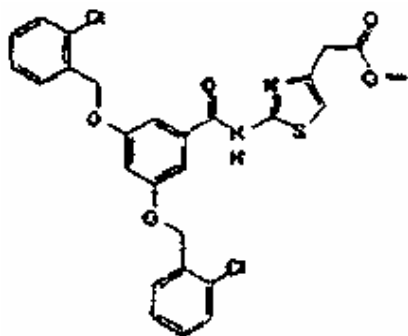
\*\*\* Кінцеві продукти отримано гідролізом (Шлях 2a) або хлорангідридним сполученням (Шлях 1); необхідні вихідні матеріали отримано загальним способом алкілювання, а потім сполучення (Шлях 1).

\*\*\*\* Для прикладів II<sub>2</sub>, II<sub>7</sub>, II<sub>8</sub>, II<sub>15</sub>, та II<sub>26</sub>, естерні інтермедіати отримують шляхом 1:

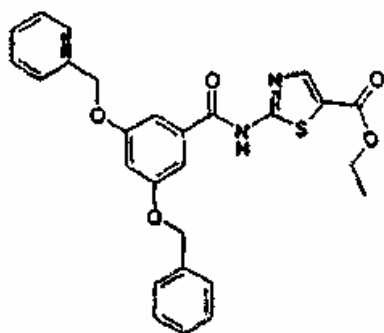


<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-ДМСО) 1,3 (3H, t), 4,3 (2H, q), 5,25 (4H,s), 7,0 (1H, t), 7,4 (6H,m), 7,5 (2H, m), 7,6 (2H, m), 8,2(1 H, s)

145



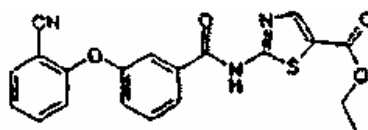
представлено як Поиклад На



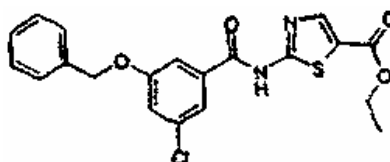
83182

146

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -ДМСО) 1,3 (3H, t), 4,3 (2H, q), 5,2 (4H, s), 6,95 (1H, t), 7,2-7,5 (12H, m), 8,2 (1H, s), 13,05 (1H, br s), спектр також містить сигнали слідової кількості 2-амінотіазолу



не охарактеризовано


 $\text{M}^+\text{H} = 389$   $\text{M}^-\text{H} = 387, 389$ 

Приклад JJ:

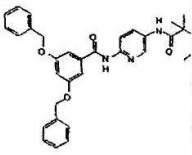
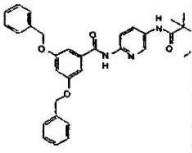
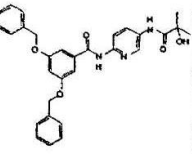
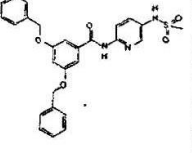
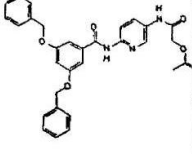
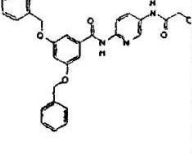
Аналогічними описаним вище способами також отримують такі сполуки, Приклади JJ<sub>1</sub>-JJ<sub>57</sub>.

Приклад	Структура	Шлях	M+H	M-H	ЯМР
1			426,1	424,25	$^1\text{H}$ ЯМР d ( $\text{d}_6$ -ДМСО) 5,17 (m, 6H), 6,80 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,26 до 7,46 (m, 12H), 7,71 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 10,28 (brs, 1H)

147

83182

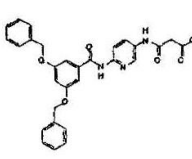
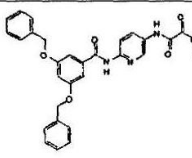
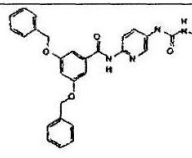
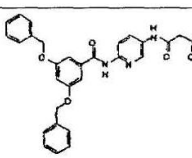
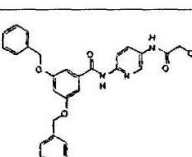
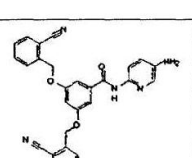
148

2		8		552,22	<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-DMCO): 1,55(s,6H), 2,08(s, 3H), 5,18 (s, 4H), 6,85 (s, 1H), 7,29 до 7,50 (m, 12H), 7,98 (dd, 1H), 8,13(d, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,70(s, 1H), 10,72(5, 1H)
2		8		552,22	<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-DMCO): 1,55(s,6H), 2,08(s, 3H), 5,18 (s, 4H), 6,85 (s, 1H), 7,29 до 7,50 (m, 12H), 7,98 (dd, 1H), 8,13(d, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,70(s, 1H), 10,72(5, 1H)
3		9	512,16	510,22	<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-DMCO): 1,35(s, 6H), 5,18(s,4H), 6,88 (s,1H), 7,28 до 7,48 (m, 12H), 8,08 (d, 1H), 8,22 (d, 1H) 8,82(s,1 H), 9,90(s, 1H), 10,96(5, 1H)
4		8		502,49	<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-DMCO): 3,02(s, 3H), 5,17(s, 4H), 6,86(s, 1H), 7,29 до 7,58 (m, 12H), 7,70(d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,24(5, 1H), 9,83(5, 1H), 10,83(5, 1H)
5		8	526,41	524,45	<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-DMCO). 2,13(s, 3H), 4,65 (s,2H), 5,18(5, 4H), 6,84(s, 1H), 7,27 до 7,48 (m, 12H), 7,96 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 10,24(5, 1H), 10,73(s, 1H)
6		8	498,55	496,55	<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-DMCO): 3,39 (s, 3H), 4,01 (s, 1H), 5,18, (s,4H), 6,85(5,1 H), 7,28 до 7,50 (m, 12H), 8,07 (m,2H), 8,67 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 10,71 (s, 1H)

149

83182

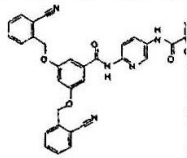
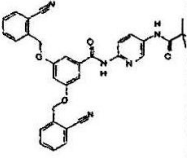
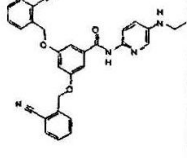
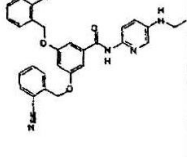
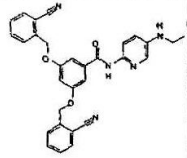
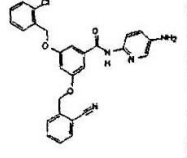
150

7		8	540,58	538,63	<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-DMCO): 1,20(t, 3H), 3,47(s, 2H), 4,11 (q,2H),5,17(s,4H), 6,83 (s, 1H), 7,28 до 7,48 (m, 12H), 7,95 (d, 1H), 8,13(d, 1H),8,60(s, 1H), 10,35(3, 1H), 10,73(5, 1H)
8		8	526,53	524,61	<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-DMCO): 1,30 (t, 3H), 4,30 (q, 2H), 5,17(8, 4H),6,86(s, 1H), 7,28 до 7,50 (m, 12H), 8,14 (s,2H), 8,74 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 10,97(5, 1H)
9		10	525,61	523,66	<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-DMCO): 1,30(s, 9H),5,18(s,4H), 6,09 (s, 1H),6,85(s, 1H), 7,32-7,50 (m, 12H), 7,78 (dd,1H),8,04(d, 1H), 8,38 (s, 1H),8,44(s, 1H), 10,65(s, 1H)
10		9	512,4		<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-DMCO): 3,41(s,2H), 5,17(s, 4H), 6,90 (s, 1H), 7,29 до 7,54 (m, 12H),8,03(d, 1H), 8,13(d, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 10,85(3, 1H)
11		9	484,4		<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-DMCO): 4,04 (s, 2H), 5,20 (s, 4H),6,89(s, 1H), 7,30 до 7,51 (m, 12 H), 8,12 (d, 1H),8,22(d, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,05(s, 1H), 11,00 (s, 1H)
12		7	476,36		<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-DMCO): 5,14(s, 2H), 5,32 (s, 4H), 6,90 (s, 1H),7,01 (dd, 1H), 7,35 (s,2H), 7,59 (m, 2H), 7,80 (m, 6H), 7,90 (d, 2H), 10,38(s, 1H) + 0,1 EtOAc

151

83182

152

13		8	604,29	602,3	<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-ДМСО): 1. 55 (s,6H), 2,07(s, 3H), 5,33 (s, 4H), 6,95 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,73 (m, 4H), 7,90 (d, 2H), 7,98 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 10,82(s, 1H)
14		9	562,28	560,27	<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-ДМСО): 1,34(s, 6H), 5,32(s, 4H), 6,97 (s, 1H), 7,40(8, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,75 (m, 4H), 7,90 (d, 2H), 8,09 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,90(s, 1H), 10,99(s, 1H)
15		11	534,41		<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-ДМСО): 3,22 (t, 2H), 3,28 (2, 3H), 3,50 (t, 2H), 5,31 (s, 4H), 6,92(s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,34 (s,2H), 7,57 (m, 2H), 7,75 (m, 5H), 7,82 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 10,49(brs, 1H)
16		11	547,86		<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-ДМСО): 2,20 (s,6H), 3,12 (m, 2H), 5,32 (s, 4H), 5,51 (br s, 1H), 6,89 (s,1H), 7,06 (dd, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,74 (m, 5H), 7,83(d, 1H), 7,92 (d, 2H), 10,41 (s, 1H), та 2H у ДМСО або вод
17		1	504,54		<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-ДМСО): 1. 15 (t,3H), 3,06 (квартет, 2H), 5,32 (s, 4H), 6,90 (s, 1H), 7,00(dd, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,73 (m, 5H), 7,85 (d, 1H), 7,92(d,2H), 10,41 (s,1H)
18		12	485,5	483,5	<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-DMSO): 5,13 (s,2H), 5,18 (s,2H), 5,31 (s, 1H), 6,88(s, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,32(s, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,50 (s,1H), 7,58(m, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 10,33 (s, 1H)

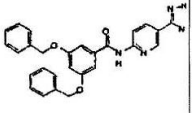
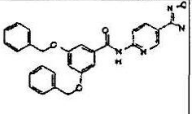
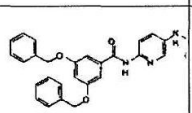
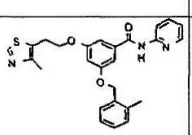
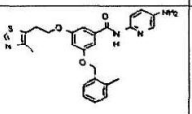
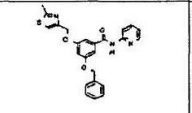
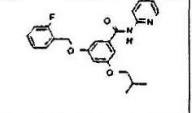
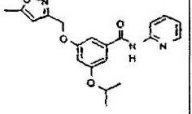
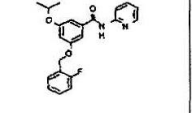


153

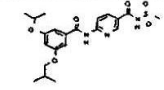
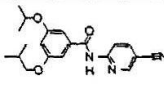
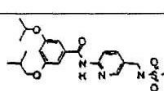
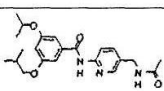
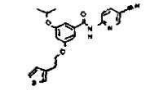
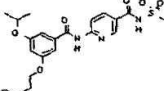
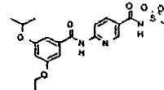
83182

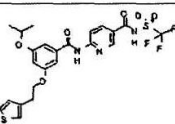
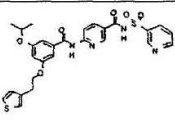
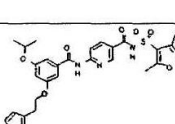
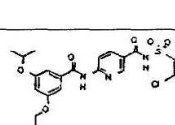
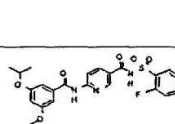
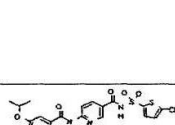
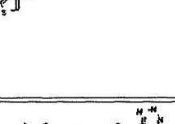
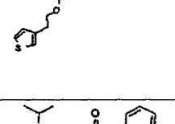
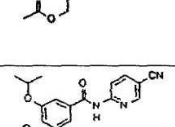
154

19		1	493, 495		<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-DMCO): 2,35 (3H, s); 5,31 (4H, s); 6,98 (1H,t); 7,43-7,48 (6H, m); 7,58-7,61 (2H, m); 7,65-7,71 (3H, m); 8,14 (1H, d); 8,29(1 H, s); 10,84(1H, s)
20		13	525		<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-DMCO): 3,10(2H, m); 3,30 (6H, s); 3,60(2H, m); 5,19 (4H, s); 6,89(1 H,s); 7,31-7,48 (12H, m); 8,29 (2H, m); 8,92(1H, s); 11,05 (1H,s)
21		14	509		<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-DMCO): 4,5 (1H,d), 5,25 (s,4H), 6,9 (s,1H), 7,40 (m,6H), 7,5 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 8,10<d, 1H), 8,3(s, 1H), 10,8 (br s, 1H);
22		1	494/49 6		<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-DMCO): 5,25 (4H, s); 5,65 (2H, s); 6,23 (1H, d); 6,85(1 H, s); 7,05-7,15 (3H,m); 7,18-7,22 (5H, m); 7,45-7,55 (2H, m); 7,58-7,62 (2H, m); 10,16 (1H, brs).
23		1	476		<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-DMCO): 5,25 (4H, s); 5,75 (2H, s); 6,22 (1 H, d); 6,90(1 H,s); 7,25-7,41 (4H,m); 7,50-7,60 (2H, m); 7,70-7,80 (4H, m); 7,90 (2H, d), 10,19 (1H,brs).
24		15	536/53 8		<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-DMCO): 3,25 (3H, s); 5,20 (4H, s); 6,9 (1H,t); 7,25 (2H, d); 7,35-7,40 (4H,m); 7,4 -7,55 (2H, m); 7,58-7,63 (2H, m); 7,68-7,72 (1H, m); 7,75-7,80 (2H, d); 10,14(1H, brs), 10,36 (1H, brs).

25		16	479	477	$^1\text{H}$ ЯМР d (d <sub>6</sub> -DMCO): 5,19 (4H,s); 6,88(1 H, s); 7,26-7,48 (12H,m), 8,40 (1H, d); 8,46(1 H, dd); 9,04 (1H,s); 11, 13 (1H, brs).
26		17	495	493	$^1\text{H}$ ЯМР d (d <sub>6</sub> -DMCO): 5,19 (4H,s); 6,87 (1H,s); 7,28-7,46 (12H, m); 8,21 (1H,dd);8,38(1H,d); 8,79 (1H,s); 11, 14 (1H, brs).
27		18	498		$^1\text{H}$ ЯМР d (d <sub>6</sub> -DMCO): 5,18 (4H, s); 6,88 (1H,s); 7,30-7,50 (12H, m); 8,17 (2H, s); 8,79(1 H, s); 10,79 (1 H, s);10,93(1 H, brs).
28		1	460		$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ (d <sub>6</sub> -DMCO): 2,32 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,78 (m, 1H), 7,11-7,24 (brm, 5H), 7,30 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,74 (brs, 1H).
29		7	475		$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ (d <sub>6</sub> -DMCO):2,32 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 5,11 (s, 4H), 6,72 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,15-7,28 (brm, 5H), 7,41 (d, 1H), 7,73 (m, 2H), 8,82 (s, 1H), 10,29 (brs, 1H).
30		1			$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ (d <sub>6</sub> -DMCO):2,66 (s, 3H),5,15(s,4H), 6,88 (m, 1H), 7,14 (m,1H), 7,39-7,47 (brm, 7H), 7,52 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,15 (d,1H), 8,38 (m, 1H), 10,72 (brs, 1H).
31		1b	395		
32		1		•	$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ (d <sub>6</sub> -DMCO):1,28 (d, 6H), 2,39 (s,3H), 4,72 (m,1H), 5,20 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,72 (brs, 1H).
33		1		•	$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ (d <sub>6</sub> -DMCO):1,27 (d, 6H), 4,71 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 6,73 (t, 1H), 7,12-7,29 (brm, 5H), 7,22 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,83 (m,1H), 8,14 (d, 1H), 8,35 (m, 1H), 10,72 (brs, 1H).

34		lb	311		
35		lb	451		
36		lb	398		
37		1	374	372	<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -ДМСО): 0,98 (d, 6H), 1,27 (d, 6H), 2,01 (m, 1H), 3,60 (d, 2H), 4,71 (m, 1H), 6,67 (t, 1H), 7,17 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 9,20 (d, 1H), 11,43 (bs, 1H)
38		7b	344		<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -ДМСО): 0,97 (d, 6H), 1,26 (d, 6H), 2,00 (m, 1H), 3,78 (d, 2H), 4,69 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,58 (t, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,1 (ap d, 2H), 7,73-7,78 (m, 2H), 10,24 (bs, 1H)
39		15	386		<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -ДМСО): 0,98 (d, 6H), 1,26 (d, 6H), 2,01 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 3,79 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 6,61 (t, 1H), 7,14 (ap d, 2H), 7,95 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,59 (ap d, 1H), 10,07 (bs, 1H)
40		15	422	420	<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -ДМСО): 0,97 (d, 6H), 1,26 (d, 6H), 2,03 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,79 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 6,63 (ap t, 1H), 7,14 (ap d, 2H), 7,70 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,34 (ap d, 1H), (9,83 s, 1H), 10,81 (bs, 1H)
41		9	M+H 430 M-H 428		<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -ДМСО): 0,98 (d, 6H), 1,27 (d, 6H), 1,35 (s, 6H), 2,01 (m, 1H), 3,79 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 8,06-8,15 (m, 2H), 8,76 (ap d, 1H), 9,78 (s, 1H), 10,65 (bs, 1H)
42		15	412 (M+HCO OH* 456		<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -ДМСО): 0,79-0,82 (m, 4H), 0,98 (d, 6H), 1,26 (d, 6H), 1,77 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 4,70 (h, 1H), 6,11 (ap t, 1H), 7,14 (ap d, 2H), 7,95 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,62 (ap d, 1H), 10,33 (bs, -1H), 10,64 (bs, 1H)

43		27	M+H 450 M-H 448		$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 0,98 (d, 6H), 1,27 (d, 6H), 2,01 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,80 (d, 2H), 4,71 (m, 1H), 6,65 (ap t, 1H), 7,17 (s, 2H), 8,27-8,35 (m, 2H), 8,91 (m, 1H), 11,13 (bs, 1H)
44		lc	352		$\delta_{\text{H}}$ (300 МГц, ДМСО- $\text{d}_6$ ) 0,94-1,02 (6H,d); 1,24-1,34 (6H,d); 1,095-2,10 (1H,m); 3,76-3,84 (2H,d); 4,64-4,77 (1H,m); 6,64-6,70 (1H,m); 7,14-7,17 (2H,m); 8,25-8,36 (2H,m); 8,85 (1H,m); 11,21 (1H,s)
45		8 (a) 7c			$\delta_{\text{H}}$ (300 МГц, ДМСО- $\text{d}_6$ ) 0,94-1,03 (6H,d); 1,26-1,30 (6H,d); 1,95-2,08 (1H,m); 2,90 (3H,s); 3,75-3,84 (2H,d); 4,04-4,26 (2H,d + $\text{H}_2\text{O}$ ); 4,65-4,77 (1H,m); 6,64 (1H,m); 7,15 (2H,m); 7,50-7,62 (1H,широк t); 7,80-7,90 (1H,d of m); 8,08-8,16 (1H, d); 8,35 (1H,m); 10,84 (1H,m)
46		8 (a) 7c			$\delta_{\text{H}}$ (300 МГц, ДМСО- $\text{d}_6$ ) 0,94-1,02 (6H,d); 1,24-1,30 (6H,d); 1,84 (3H,s); 1,95-2,07 (1H,IJ1); 3,75-3,83 (2H,d); 4,18-4,27 (2H,d); 4,64-4,76 (1H,m); 6,62 (1H,m); 7,15 (2H,m); 7,63-7,73 (1H, d m); 8,05-8,13 (1H, d); 8,27 (1H,s); 8,30-8,38 (1H, широк t); 10,69 (1H, s)
46a		la	408	406	$\delta_{\text{H}}$ (300 МГц, ДМСО- $\text{d}_6$ ) 1,26 (d, 6H), 3,05 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,72 (sept, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,83 (s, 1H), 11,23 (bs, 1H)
47		27.	504		$\delta_{\text{H}}$ (300 МГц, ДМСО- $\text{d}_6$ ) 1,27 (d, 6H), 3,06 (t, 2H), 3,38 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 4,71 (sept, 1H), 6,68 (t, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,92 (d, 1H), 11,14 (bs, 1H)
48		27	584	582	$\delta_{\text{H}}$ (300 МГц, ДМСО- $\text{d}_6$ ) 1,25 (d, 6H), 3,04 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,69 (sept, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,11 < d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,46 (m, 3H), 8,07 (dd, 2H), 8,26 (s, 2H), 8,86 (s, 1H), 11,13 (bs, 1H)

161	83182	162			
49		27	556		$\delta_H$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 1,27 (d, 6H), 3,04 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,7J (sept, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,18(s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 8,19(m, 2H), 8,82 (d, 1H), 10,93 (bs, 1H)
50		27	567		$\delta_H$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 1,26 (d, 6H), 3,04 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,70 (sept, 1H), 6,64 (t, 1H), 7,1 (dd, 1H), 7,16(s, 1H), 7,21(s, 1H), 7,30(m, 1H), 7,46 (m, 1H), 8,16(m, 3H), 8,62 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 10,90 (bs, 1H)
51		27	585	583	$\delta_H$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 1,27 (d, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 3,06 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,73 (sept, 1H), 6,69 (t, 1H), 7,12(d, 1H), 7,17(s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 8,28 (m, 2H), 8,89 (s, 1H), 11,10(bs, 1H)
52		27	618/620 (1xCl)	616/618 (1xCl)	$\delta_H$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 1,28 (d, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 4,71 (sept, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,92 (s, 1H), 11,15(bs, 1H)
53		27	584		$\delta_H$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 1,26 (d, 6H), 3,04 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,70 (sept, 1H), 6,66 (t, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,18(s, 1H), 7,22(s, 1H), 7,30(m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,78 (dt, 1H), 7,96 (dt, 1H), 8,822 (s, 2H), 8,86 (s, 1H), 11,08 (bs, 1H)
54		27	606	604	$\delta_H$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 1,26 (d, 6H), 3,04 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,71 (sept, 1H), 6,64 (t, 1H), 7,00(d, 1H), 7,12(dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,22(s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,83 (t, 1H), 10,87 (bs, 1H)
55		16	451	449	$\delta_H$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 1,28 (d, 6H), 3,06 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,72 (sept, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,12(d, 1H), 7,18(s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,81 (bs, 1H)
56		1a	329,48	327,46	
57		1a	354,46	352,43	

Зауваження:

\* Кінцеві продукти отримано способом гідролізу 2a; необхідні вихідні матеріали отримано загальним способом алкілювання, а потім сполученням (Шлях 1).

\*\* Кінцеві продукти отримано способом відновного амінування 6, необхідні вихідні матеріали отримано загальним способом алкілювання, а потім сполученням (Шлях 1) та гідролізом (Шлях 2a).

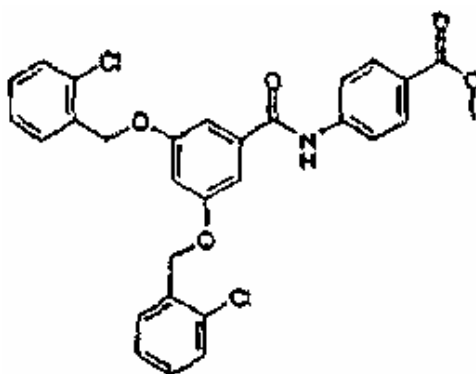
\*\*\* Кінцеві продукти отримано гідролізом (Шлях 2a) або хлорангідридним сполученням (Шлях 1), необхідні вихідні матеріали отримано загальним способом алкілювання, а потім сполученням (Шлях 1).

Приклад КК:

Аналогічними описаним вище способами також отримують такі сполуки, Приклади КК<sub>1</sub>-КК<sub>57</sub>.

Приклад	Структура	Шлях	M+H	M-H	ЯМР
1		2b*	522	520	<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-ДМСО). 5,20 (4H, s); 6,95 (1H, s), 7,25 (2H, s); 7,30-7,5 (4H, m); 7,5 (2H, m), 7,6 (2H, m); 7,8 - 8,0 <4H, s)
2		1	494		Нема даних
3		1		556/ 558	ЯМР неправ
4		2b	522		<sup>1</sup> H ЯМР (d6-ДМСО) 5,25 (4H, s), 6,95 (1H, s), 7,25 (2H, s), 7,35-7,55 (7H, m), 7,6 - 7,7 (3H, m), 8,05 (1H, d), 8,4 (1H, s), 10,3 (1H, br s), 12,9 (1H br s)
5		2b*	536	534	<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-ДМСО) 3,4 (2H, s), 5,2 (4H, s), 6,95 (1H, s), 7,2 (4H, m), 7,4 (4H, m), 7,5 (2H, m), 7,6 - 7,7 (4H, m), 10,1 (1H, brs)
6		1		519	<sup>1</sup> H ЯМР d (d6-ДМСО) 5,2 (4H, s), 6,95 (1H, m), 7,25 (2H, m), 7,4 (5H, m), 7,5 (2H, m), 7,55 - 7,65 (4H, m), 7,9 (2H, m), 8,2 (1H, s), 10,3 (1H, brs)
7		1		577	V слабкий спектр

\* Для прикладів КК<sub>1</sub> та КК<sub>5</sub>, естерні інтермедати отримують шляхом 1

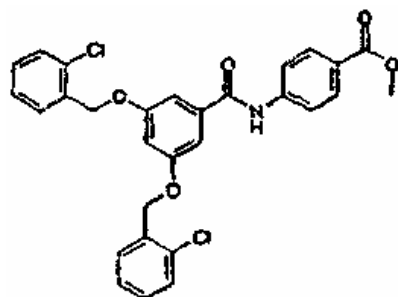


$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 3,8 (3H, s), 5,25 (4H,s); 6,95 (1H, t), 7,25 (2H,d); 7,4 (4H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 8,0 (4H, q); 10,6 (1H, br s).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 1,2 (3H, t); 3,6 (2H, s); 4,1 (2H, q); 5,25 (4H,s), 6,95 (1H, t), 7,2 (4H,m); 7,4 (4H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 7,7 (2H, m); 10,15 (1H, br s).

Приклад LL;

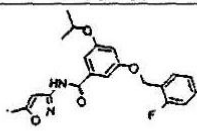
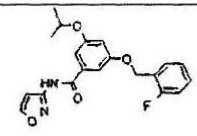
Аналогічними описаним вище способами також отримують такі сполуки, Приклади LL<sub>1</sub>-LL<sub>3</sub>.



Приклад	Структура	Шлях	M+H	M-H	ЯМР
1		Ia	360		
2		Ia	382		
3		Ia	412		

Приклад MM:

Аналогічними описаним вище способами також отримують такі сполуки, Приклади MM<sub>1</sub>-MM<sub>2</sub>.

Приклад	Структура	Шлях	M+H	M-H	ЯМР
1		1a.	385		
2		1a	371		

Біологічні

Тести:

Біологічну дію сполук формули (I) або (LA) або (IB) можна тестувати таким чином:

(1) Активність ферменту GLK можна вимірювати інкубуванням GLK, ATP та глюкози. Ступінь утворення продукту можна визначати аналізом сполучення з дегідрогеназою G-6-P, системою NADP/NADPH та вимірюванням збільшення оптичної густини при 340 нм [Matschinsky et al 1993].

(2) Аналіз зв'язування GLK/GLKRP вимірює взаємодії між GLK та GLKRP. Спосіб можна використовувати для ідентифікації сполук, які модулюють GLK модулюванням взаємодії між GLK та GLKRP. GLKRP та GLK інкубують при інгібувальній концентрації F-6-P, як варіант, у присутності тест-сполуки, та вимірюють ступінь взаємодії між GLK та GLKRP. Сполуки, які заміщують F-6-P або іншим шляхом зменшують взаємодію GLK/GLKRP, визначають зменшення кількості утвореного комплексу GLK/GLKRP. Сполуки, які промотують зв'язування F-6-P або іншим шляхом посилюють взаємодію GLK/GLKRP, визначають за збільшенням кількості утвореного комплексу GLK/GLKRP. Специфічний приклад такого аналізу зв'язування описано нижче.

Аналіз сцинтиляційної близькості GLK/GLKRP

Сполуки A-S (описані у прикладах A-S) та 1-118 (описані у прикладах T-Y) виявлені як такі, що мають щонайменше 40% активність при 10 мкм при тестуванні аналізом сцинтиляційної близькості GLK/GLKRP, описаним нижче.

Рекомбінантні GLK та GLKRP людини використовують для здійснення "поєднання та виміру" 96-коміркового SPA (аналізу сцинтиляційної близькості), як описано у [WO 01/20327] (вміст якого надано тут як посилання). GLK (біотинілований) та GLKRP інкубують зі зв'язаними зі стрептовідом кульками SPA (Amersham) у присутності інгібувальної концентрації радіоміченого  $[^3\text{H}]$ F-6-P (Amersham Custom Synthesis TRQ8689), що дає сигнал. Сполуки, які заміщують F-6-P або іншим шляхом руйнують взаємодію зв'язування GLK/GLKRP, викликають втрату цього сигналу.

Аналізи зв'язування проводять при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційні суміші містять 50 мМ Трис-HCl (pH 7,5), 2 мМ АТФ, 5 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 0,5 мМ ДТТ, рекомбінантний біотинілований GLK (0,1 мкг), рекомбінантний GLKRP (0,1 мкг), 0,05 мКи  $[^3\text{H}]$ F-6-P (Amersham) у кінцевому об'ємі 100 мкл. Після інкубування, ступінь утворення комплексу GLK/GLKRP визначають додаванням

0,1 мкг/комірку зв'язаних зі авідином кульок (Amersham) та сцинтиляцію підраховують на Packard TopCount NXT.

(3) Аналіз зв'язування F-6-P/GLKRP для вимірювання взаємодії зв'язування між GLKRP та F-6-P. Цей спосіб можна використовувати для забезпечення наступної інформації про механізм дії сполук. Сполуки, ідентифіковані аналізі зв'язування у GLK/GLKRP можуть модулювати взаємодію GLK та GLKRP заміщенням F-6-P або модифікацією взаємодії GLK/GLKRP іншим шляхом. Наприклад, взаємодії білок-білок, як добре відомо, відбуваються внаслідок багатьох ділянок зв'язування. Відтак можливо, що сполука, яка модифікує взаємодію між GLK та GLKRP діятиме зв'язуванням з одною або більше з кількох відмінних ділянок зв'язування.

Аналіз зв'язування F-6-P/GLKRP ідентифікує тільки ті сполуки, які модулюють взаємодію GLK та GLKRP витісненням F-6-P з ділянок його зв'язування на GLKRP.

GLKRP інкубують з тест-сполукою та інгібувальною концентрацією F-6-P, у відсутність GLK, та вимірюють ступінь взаємодії між F-6-P та GLKRP. Сполуки, які зміщують зв'язування F-6-P з GLKRP, можна визначати зміною кількості утвореного комплексу GLKRP/F-6-P. Специфічний приклад такого аналізу зв'язування описано нижче.

Аналіз сцинтиляційної близькості F-6-P і GLKRP

Рекомбінантний GLKRP людини використовують для здійснення "поєднання та виміру" 96-коміркового аналізу сцинтиляційної близькості як описано у [WO 01/20327] (вміст якого надано тут як посилання). FLAG-мічений GLKRP інкубують з покритими білком А кульками SPA (Amersham) та анти-FLAG антитілом у присутності інгібувальної концентрації радіоміченого  $[^3\text{H}]$ F-6-P. Сигнал утворюється. Сполуки, які заміщують F-6-P, викликають втрату цього сигналу. Комбінація цього та аналізу зв'язування GLK/GLKRP дозволить ідентифікацію сполук, які руйнують взаємодію GLK/GLKRP заміщенням F-6-P.

Аналізи зв'язування проводять при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційні суміші містять 50 мМ Трис-HCl (pH 7,5), 2 мМ АТФ, 5 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 0,5 мМ ДТТ, рекомбінантний FLAG-мічений GLKRP (0,1 мкг), антитіло Анти-Flag M2 (0,2 мкг) (DBI Kodak), 0,05 мКи  $[^3\text{H}]$ F-6-P (Amersham) у кінцевому об'ємі 100 мкл. Після інкубування ступінь утворення комплексу F-6-P/GLKRP визначають додаванням



0,1мг/комірку в'язаних з білком А кульок (Amersham) та сцинтиляцію підраховують на Packard TopCount NXT.

Вироблення рекомбінантних GLK та GLKRP:

Отримання МРНК

Загальну МРНК печінки людини отримують політронною гомогенізацією у 4М ізотіоціанаті гуанідину, 2,5мМ цитраті, 0,5% саркозилі, 100мМ b-меркаптоетанолі, а потім центрифугуванням у 5,7М CsCl, 25мМ натрій ацетаті при 135000 g (макс), як описано у [Sambrook J, Fritsch EF & Maniatis T, 1989].

Полі А<sup>+</sup> МРНК отримують безпосередньо, використовуючи комплект для виділення МРНК FastTrack™ (Invitrogen).

ПЛР-ампліфікація послідовностей кДНК GLK та GLKRP

кДНК GLK та GLKRP людини отримують ПЛР з МРНК печінки людини, використовуючи загальні способи, описані у [Sambrook, Fritsch & Maniatis, 1989]. ПЛР-праймери вибрані згідно з послідовностями кДНК GLK та GLKRP, наведеними [Tanizawa et al 1991 та Bonthron, D.T. et al 1994 (остання скоректована Warner, J.P. 1995)].

Клонування у вектори Bluescript II

кДНК GLK та GLKRP клонують у E. coli, використовуючи рекомбінантну векторну систему клонування pBluescript II [Short et al 1998], подібно застосовуваної [Yanisch-Perron C et al (1985)], що містить породжуючий реплікон полілінкерний фрагмент ДНК на базі colEI, що містить багато унікальних рестрикційних ділянок, фланкованих промоторними послідовностями бактеріофагів T3 та T7; волокистий фаговий початок реплікації та маркерний ген резистентності до ампіциліну.

Трансформації

Трансформації E. Coli звичайно проводять електропорацією. 400мл культур штамів DH5a або BL21(DE3) вирощують у L-середовищі до ОГ 600 0,5 та збирають центрифугуванням при 2000 g. Клітини промивають двічі у льодяній холодній деіонізованій воді, знов суспендують у 1мл 10% гліцерину та зберігають в аліквотах при -70°C. Лігаційні суміші обезсолують, використовуючи мембрани Millipore V серії™ (розмір пор 0,0025мм). 40мл клітин інкубують з 1 лігаційної суміші або плазмідної ДНК на льоді протягом 10 хвилин у 0,2см електропораційних кюветах, а далі імпульсують, використовуючи прилад Gene Pulser™ (BioRad) при 0,5кВ/см, 250мФ, 250 ?. Трансформанти селектують на L-агарі з тетрацикліном при 10мг/мл або ампіциліном при 100мг/мл.

Експресія

GLK експресується вектором pTB375NBSE у клітинах E.coli BL21, даючи рекомбінантний білок, що містить 6-His-мітку, безпосередньо приєднану до N-термінального метіоніну. Альтернативно, іншим придатним вектором є pET21(+)ДНК, Novagen, Cat number 697703. Мітку 6-His використовують для очистки рекомбінантного білку на колонці з агарозою з нікель-нітрилотриоцтовою кислотою, отриманою від Qiagen (№30250).

GLKRP експресується вектором pFLAG CTC (IBI Kodak) у клітинах E.coli BL21, даючи рекомбінантний білок, що містить C-термінальну мітку FLAG. Білок очищають спочатку іонообмінним

DEAE Sepharose а потім використанням мітки FLAG для кінцевої очистки на імуноспорідненій колонці анти-FLAG M2 отриманій від Sigma-Aldrich (№. A1205).

Біотинілування GLK:

GLK біотинілюють реакцією з біотинамідокапроат-N-гідроксисукцинімідним естером (біотин-NHS) отриманим від Sigma-Aldrich (№. B2643). Коротше, вільні аміногрупи цільового білку (GLK) реагують з біотином-NHS при визначеному молярному співвідношенні, утворюючи стабільні амідні зв'язки у продукті, що містить ковалентно зв'язаний біотин. Надлишок, неконьюгований біотин-NHS видаляють з продукту діалізом. Конкретно, 7,5мг GLK додають до 0,31мг біотину-NHS у 4мл 25мМ ГЕПЕС pH7,3, 0,15М KCl, 1мМ дитіотреїтол, 1мМ EDTA, 1мМ MgCl<sub>2</sub> (буфер А) Цю реакційну суміш діалізують проти 100мл буферу А, що містить ще 22мг біотину-NHS. Після 4 годин надлишок біотину-NHS видаляють ехтенсивним діалізом проти буферу А

Фармацевтичні композиції

Наступне ілюструє репрезентативні фармацевтичні дозовані форми винаходу, які тут визначено (активний інгредієнт позначено як "Сполука Х"), для терапевтичного або профілактичного застосування у людини:

а)		
	Таблетка I	мг/таблетку
	Сполука Х	100
	Лактоза Ph.Eur.	182,75
	Натрій-кроскармелоза	12,0
	Паста кукурудзяного крохмалю (5% за масою/об'ємом)	2,25
	Магній стеарат	3,0
б)		
	Таблетка II	мг/таблетку
	Сполука Х	50
	Лактоза Ph.Eur.	223,75
	Натрій-кроскармелоза	6,0
	Кукурудзяний крохмаль	11,0
	Полівінілпіролідон (5% за масою/об'ємом)	2,25
	Магній стеарат	3,0
с)		
	Таблетка III	мг/таблетку
	Сполука Х	1,0
	Лактоза Ph.Eur.	93,25
	Натрій-кроскармелоза	4,0
	Паста кукурудзяного крохмалю (5% за масою/об'ємом)	0,75
	Магній стеарат	1,0
д)		
	Капсула	мг/таблетку
	Сполука Х	10
	Лактоза Ph.Eur.	488,5
	Магnezія	1,5
е)		
	Ін'єкція I	мг/таблетку
	Сполука Х	5,0% за масою/об'ємом
	1М Розчин натрій гідроксиду	15,0% за об'ємом
	0,1М Гідрохлоридна кислота	(для доведення рН до 7,6
	Поліетиленгліколь 400	4,5% за ма-

Вода для ін'єкції f)	сою/об'ємом до 100%
Ін'єкція II	мг/таблетку
Сполука X	1,0% за ма-сою/об'ємом
Натрій фосфат ВР	3,6% за ма-сою/об'ємом
0,1М розчин натрій гідроксиду	15,0% за об'ємом
Вода для ін'єкції g)	до 100%

Ін'єкція III	мг/таблетку (буферовано до pH6)
Сполука X	0,1% за ма-сою/об'ємом
Натрій фосфат ВР	2,26% за ма-сою/об'ємом
Лимонна кислота	0,38% за ма-сою/об'ємом
Поліетиленгліколь 400	3,5% за ма-сою/об'ємом
Вода для ін'єкції h)	до 100%

Аерозоль I	мг/мл
Сполука X	10,0
Триолеат сорбіту	13,5
Трихлорфлуорметан	910,0
Дихлордифлуорметан	490,0

Аерозоль II	мг/мл
Сполука X	0,2
Триолеат сорбіту	0,27
Трихлорфлуорметан	70,0
Дихлордифлуорметан	280,0
Дихлортетрафлуоретан	1094,0

Аерозоль III	мг/мл
Сполука X	2,5
Триолеат сорбіту	3,38
Трихлорфлуорметан	67,5
Дихлордифлуорметан	1086,0
Дихлортетрафлуоретан	191,6

Аерозоль IV	мг/таблетку
Сполука X	2,5
Лецитин сої	2,7
Трихлорфлуорметан	67,5
Дихлордифлуорметан	1086,0
Дихлортетрафлуоретан	191,6

Мазь	мкл
Сполука X	40мг
Етанол	300мкл
Вода	300мкл
1-додецилазациклопептап-2-он	50мкл
Пропіленгліколь	до 1мл

#### Зауваження

Вищенаведені композиції можна отримувати звичайними способами, що добре відомі у рівні фармацевтичної техніки. Таблетки (а)-(с) можуть мати ентросолюбільне покриття звичайними засобами, наприклад, для забезпечення покриття з ацетат-фталату целюлози. Аерозольні композиції (h)-(k) можна використовувати за допомогою стан-

дартного дозувального аерозольного розпилювача, а засоби суспендування триолеат сорбіту та лецитин сої можуть бути заміщеними альтернативним суспендувальним засобом, як-то моноолеат сорбіту, півтораолеат сорбіту, полісорбат 80, полігліцерин-олеат або олеїнова кислота.

#### Посилання

- Printz, R. L, Magnuson, M. A. та Granner, D. K. (1993) Annual Review of Nutrition 13, 463-96.
- DeFronzo, R. A. (1988) Diabetes 37, 667-87.
- Froguel, P., Zouali, H., Vionnet, N., Velho, G., Vaxillaire, M., Sun, F., Lesage, S., Stoffel, M., Takeda, J. та Passa, P. (1993) New England Journal of Medicine 328, 697-702.
- Bell, G. L, Pilkis, S. J., Weber, I. T. та Polonsky, K. S. (1996) Annual Review of Physiology 58, 171-86.
- Velho, G., Petersen, K. F., Perseghin, G., Hwang, J. H., Rothman, D. L, Pueyo, M. E., Cline, G. W., Froguel, P. та Shulman, G. I. (1996) Journal of Clinical Investigation 98, 1755-61.
- Christesen, H. B., Jacobsen, B. B., Odili, S., Buettger, C, Cuesta-Munoz, A., Hansen, T., Brusgaard, K., Massa, O., Magnuson, M. A., Shiota, C, Matschinsky, F. M. та Barbetti, F (2002) Diabetes 51, 1240-6.
- Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M., Davis, E., Cuesta, A., Buchs, A., Stanley, C A., Thornton, P. S., Permutt, M. A., Matschinsky, F. M. та Herald, K. C (1998) New England Journal of Medicine 338, 226-30.
- Caro, J. R, Triester, S., Patei, V. K., Tapscott, E. B., Frazier, N. L. та Dohm, G. L (1995) Hormone & Metabolic Research 27, 19-22.
- Desai, U. J., Slosberg, E. D., Boettcher, B. R., Caplan, S. L, Fanelli, B., Stephan, Z., Gunther, V. J., Kaleko, M. та ConnelJy, S (2001) Diabetes 50, 2287-95.
- Shiota, M., Postic, C, Fujimoto, Y., Jetton, T. L, Dixon, K., Pan, D., Grimsby, J , Grippo, J. R, Magnuson, M. A. та Cherrington, A. D. (2001) Diabetes 50, 622-9.
- Ferre, T., Pujol, A., Riu, E., Bosch, R та Valera, A. (1996) Proceedings of National Academy of Sciences of United States of America 93, 7225-30.
- Seoane, J., Barbera, A., Telemaque-Potts, S., Newgard, C B. та Guinovart, J. J. (1999) Journal of Biological Chemistry 274, 31833-8.
- Moore, M. C, Davis, S. N., Mann, S L. та Cherrington, A D. (2001) Diabetes Care 24, 1882-7.
- Alvarez, E., Roncero, L, Chowen, J. A., Vazquez, P. та Blazquez, E. (2002) Journal of Neurochemistry 80, 45-53.
- Lynch, R. M., Tompkins, L. S., Brooks, H. L, Dunn-Meynell, A. A. та Levin, B. E. (2000) Diabetes 49, 693-700.
- Roncero, I., Alvarez, E., Vazquez, P. та Blazquez, E. (2000) Journal of Neurochemistry 74, 1848-57.
- Yang, X. J., Kow, L. M., Funabashi, T. та Mobbs, C V. (1999) Diabetes 48, 1763-1772.
- Schuit, R C, Huypens, P., Heimberg, H. та Pipeleers, D. G. (2001) Diabetes 50, 1-11.
- Levin, B. E. (2001) International Journal of Obesity 25.
- Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Thorens, B. та Blazquez, E. (1996) Journal of Neurochemistry 66, 920-7.

21. Mobbs, C V, Kow, L. M. та Yang, X. J. (2001) American Journal of Physiology -Endocrinology & Metabolism 281, E649-54.
22. Levin, B. E., Dunn-Meynell, A. A. та Routh, V. H. (1999) American Journal of Physiology 276, R1223-31.
23. Spanswick, D., Smith, M. A., Groppi, V. E., Logan, S D. та Ashford, M. L (1997) Nature 390, 521-5.
24. Spanswick, D., Smith, M. A., Mirshamsi, S., Routh, V. H. та Ashford, M. L. (2000) Nature Neuroscience 3, 757-8.
25. Levin, B. E. та Dunn-Meynell, A. A. (1997) Brain Research 776, 146-53.

26. Levin, B. E., Govek, E. K. та Dunn-Meynell, A. A. (1998) Brain Research 808, 317-9.
27. Levin, B E , Brown, K L та Dunn-Meynell, A A (1996) Brain Research 739, 293-300.
28. Rowe, I C , Boden, P R та Ashford M L (1996) Journal of Physiology 497, 365-77.
29. Fujimoto, K, Sakata, T, Arase, K, Kurata, K, Okabe, Y та Shiraishi, T. (1985) Life Sciences 37, 2475-82.
30. Kurata, K, Fujimoto, K та Sakata, T (1989) Metabolism Clinical & Experimental 38, 46-51.
31. Kurata, K, Fujimoto, K Sakata, T, Etou, H та Fukagawa, K. (1986) Physiology & Behavior 37, 615-20.