



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95815 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07D 241/24 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 3/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОЛУКИ БЕНЗОІЛАМІНОГЕТЕРОЦИКЛІЛУ ЯК АКТИВАТОРИ ГЛЮКОКІНАЗИ

1

2

(21) а200903421

(22) 25.10.2007

(24) 12.09.2011

(86) PCT/GB2007/004057, 25.10.2007

(31) 60/863,056

(32) 26.10.2006

(33) US

(31) 60/957,370

(32) 22.08.2007

(33) US

(46) 12.09.2011, Бюл.№ 17, 2011 р.

(72) МАРТІН НАТАНІЕЛ ДЖОРДЖ, GB, МАККЕР-
РЕЧЕР ДЕРРЕН, GB, ПАЙК КЕРТ ҐОРДОН, GB,
ВОРІНГ МАЙКЛ ДЖЕЙМС, GB

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(56) WO03015774 A 27.02.2003

EP1600442 A 30.11.2005

WO2007007041 A 18.01.2007

(57) 1. Сполука 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-

метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]N,N-
диметилпіразин-2-карбоксамід або її фармацевти-
чно прийнятна сіль.2. Фармацевтична композиція, що містить сполуку
5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-
[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-
диметилпіразин-2-карбоксамід або її фармацевти-
чно прийнятну сіль разом із фармацевтично при-
йнятним розчинником чи носієм.3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнят-
на сіль для застосування як медикаменту.4. Застосування сполуки за п. 1 або її фармацев-
тично прийнятої солі для виготовлення медика-
менту для лікування хвороби, опосередкованої
через GLK.5. Застосування сполуки за п. 1 або її фармацев-
тично прийнятої солі для виготовлення медика-
менту для лікування діабету 2 типу.

Заявлений винахід стосується групи сполук бензоіламіногетероциклілу, котрі є корисними в лікуванні або попередженні хвороби або медично-го стану, опосередкованого через глюккіназу (GLK або GK), що призводить до зменшення поро-гу чутливості до глюкози для секреції інсуліну. Крім того, сполуки передбачаються для зниження глю-кози крові підвищенням поглинання глюкози печін-кою. Такі сполуки можуть бути корисними в ліку-ванні діабету 2 типу та ожиріння. Винахід також стосується фармацевтичних композицій, що мстять названі сполуки, та способів лікування хво-роб, опосередкованих GLK, застосовуючи названі сполуки.

У панкреатичних β-клітинах та печінкових па-ренхіматичних клітинах головним мембранним транспортером глюкози плазми є GLUT2. При фі-

зіологічних концентраціях глюкози швидкість, при якій GLUT2 транспортує глюкозу через мембрану, не є швидкістю, яка лімітує загальну швидкість поглинання глюкози в цих клітинах. Швидкість пог-линання глюкози обмежено швидкістю фосфори-лування глюкози до глюкоза-6-фосфату (G-6-P), котре каталізовано глюккіназою (GLK) [1]. GLK має високу (6-10 ммоль) К_м для глюкози та не інгібується фізіологічними концентраціями G-6-P [1]. Експресію GLK лімітовано для деяких кількох тканин та типів клітин, найбільше для панкреатич-них β-клітин та печінкових клітин (гепатоцитів) [1]. У цих клітинах активність GLK лімітує швидкість утилізації глюкози та, отже, регулює міру глюкози, індукованої секрецією інсуліну та синтезом печін-кового глікогену. Ці процеси є вирішальними в під-

(13) C2

(11) 95815

(19) UA

тримці всього гомеостазу глюкози організму та обидва є дисфункціональними при діабеті [2].

При одному підтипі діабету, діабеті 2 типу в молоді (MODY-2) Maturity-Onset, діабет обумовлено втратою GLK функціональних мутацій [3, 4]. Гіперглікемія в пацієнтів MODY-2 виникає внаслідок дефектної утилізації глюкози в підшлунковій залозі та печінці [5]. Дефектна утилізація глюкози в підшлунковій залозі в пацієнтів MODY-2 виникає внаслідок підвищеного порогу чутливості до стимульованої глюкозою секреції інсуліну. Навпаки, рідкі активуючі мутації GLK знижують цей поріг чутливості, що має результатом спадковий гіперінсулінізм [6, 6а, 7]. Крім зниженої активності GLK, спостереженої у діабетиків MODY-2, активність глюкوکінази печінки також зменшено у діабетиків 2 типу [8]. Важливо, що глобальна або печінкова селективна надекспресія GLK попереджає або реверсує розвиток діабетичного фенотипу в дієтичній та генетичній моделях хвороби [9-12]. Крім того, інтенсивне лікування діабетиків 2 типу фруктозою покращує толерантність до глюкози через стимулювання використання глюкози печінкою [13]. Вважається, що цю дію опосередковано через індуковане фруктозою збільшення цитозольної активності GLK в гепатоцитах за механізмом, описаним нижче [13].

Активність GLK печінки інгібовано через асоціацію з регуляторним білком GLK (GLKRP). Комплекс GLK/GLKRP стабілізовано зв'язуванням фруктоза-6-фосфату (F6P) до GLKRP та дестабілізовано заміщенням цього фосфату цукру фруктоза-1-фосфатом (F1P). F1P генеровано фосфоритуванням, опосередкованим фруктокіназою дієтичної фруктози. Отже, цілісність комплексу GLK/GLKRP та активність GLK печінки регульовано залежним від харчування способом, оскільки F6P є домінантною у пост-абсорбувальному стані, беручи до уваги, що F1P домінує в стані після приймання їжі. На відміну від гепатоциту, панкреатична β -клітина експресує GLK у відсутність GLKRP. Отже, активність GLK β -клітин у значній мірі регульовано наявністю цього субстрату, глюкози. Малі молекули можуть безпосередньо активувати GLK або через дестабілізувальний комплекс GLK/GLKRP. Попередній клас сполук передбачався для стимулювання використання глюкози в печінці та підшлунковій залозі, тоді як останній передбачався для селективної дії в печінці. Однак, передбачено, що сполуки з будь-яким профілем є терапевтично корисними в лікуванні діабету 2 типу, бо ця хвороба характеризується дефектною утилізацією глюкози в обох тканинах.

GLK, GLKRP та канал K_{ATP} експресовано в нейронах гіпоталамусу, області мозку, що є важливим у регулюванні енергетичного балансу та контролі споживання їжі [14-18]. Показано, що ці нейрони експресують орексичні та анорексичні нейропептиди [15, 19, 20] та передбачено, що в гіпоталамусі є чутливі до глюкози нейрони, які інгібуються або збуджуються змінами в концентраціях зовнішньої глюкози [17, 19, 21, 22]. Здатність цих нейронів відчувати зміни в рівнях глюкози є недостатньою в генетичних різновидах та експериментально індукованих моделях ожиріння [23-28]. Ін-

трацеребровентрикулярна (icv) інфузія аналогів глюкози, що є конкурентною інгібітором глюкوکінази, стимулює у худих щурів приймання їжі [29, 30]. Навпаки, icv інфузія глюкози стримує харчування [31]. Таким чином, малі молекули-активатори GLK можуть зменшувати приймання їжі та зростання ваги через центральні дії на GLK. Отже, активатори GLK можна застосовувати в терапії для лікування розладів харчування, охоплюючи ожиріння, крім того, діабет. Для лікування діабету 2 типу гіпоталамічним діям слід бути адитивними або синергічними до дії тих самих сполук, що діють у печінці та/або підшлунковій залозі, у нормалізації гомеостазу глюкози. Таким чином, систему GLK/GLKRP можна описати як потенційну "діабетичну" мішень (корисну при діабеті та ожирінні).

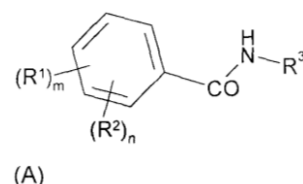
GLK також експресовано в специфічній ентеро-ендокринній клітині, як вважається, для контролю чутливої секреції глюкози пептидів внутрішньої секреції GIP (глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид) та GLP-1 (глюкагоноподібний пептид-1) з K-клітин та L-клітин кишки, відповідно [32, 33, 34]. Отже, малі молекули-активатори GLK можуть мати додаткові корисні дії на секрецію інсуліну, функції β -клітини та виживання й масу організму як результат стимулювання секреції GIP та GLP-1 із цих ентероендокринних клітин.

В WO00/58293 та WO01/44216 (Roche) описано серії сполук бензилкарбамоїлу як активатори глюкوکінази. Механізм, згідно якого такі сполуки активують GLK оцінено вимірюванням прямої дії таких сполук в аналізі, де активність GLK пов'язано із продукуванням NADH, котре послідовно виміряли оптично, деталі дивись в аналізі *in vitro*, описаному нижче. Сполуки заявленого винаходу можуть безпосередньо активувати GLK або можуть активувати GLK інгібуванням взаємодії GLKRP з GLK.

Подальші активатори GLK описано в WO03/095438 (заміщені фенілацетаміди, Roche), WO03/055482 (похідні карбоксаміду та сульфонамиду, Novo Nordisk), WO2004/002481 (похідні арилкарбонілу, Novo Nordisk), та в WO03/080585 (амінозаміщені бензоїламіногетероцикли, Banyu).

Наша міжнародна заявка, номер WO03/000267, описує групу карбонових кислот бензоїламінопіридилу, котрі є активаторами ферменту глюкوکінази (GLK).

Наша міжнародна заявка, номер WO03/015774, описує сполуки формули (A):



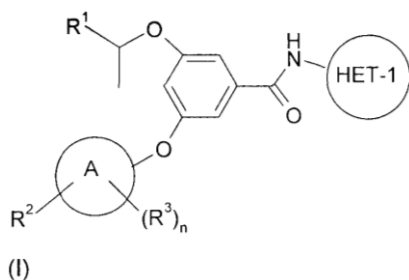
де R^3 - феніл, або заміщений гетероцикл, інший ніж заміщений піридил-карбонова кислота.

Міжнародна заявка WO2004/076420 (Banyu) описує сполуки, котрі, головним чином, є підгрупою сполук, описаних в WO03/015774, де, напри-

клад, R^1 є алкіл-етером (заміщеним) та R^2 є фено-кислом (заміщеним).

Ми несподівано знайшли малу групу сполук, взагалі підгрупу, вибрану з описаних в WO 03/015774, котра має, звичайно, переважну силу щодо ферменту GLK та більш сприятливі фізичні властивості, охоплюючи, наприклад, вищу розчинність у воді, вищу проникненість та/або нижче зв'язування білку плазми. Отже, можна очікувати, що такі сполуки, які мають баланс цих властивостей, виявляють вищі рівні вільних ліків плазми та вищу ефективність *in vivo* після перорального дозування, як визначено активність, наприклад, у тестах на толерантність до пероральної глюкози (OGTTs). Отже, очікували, що ця група сполук запропонує вищу пероральну дію при зниженій дозі та, таким чином, є особливо придатною для застосування в лікуванні або попередженні хвороби або медичного стану, опосередкованого через GLK. Сполуки винаходу також можуть вищу ефективність та/або сприятливі фізичні властивості (як описано вище), та/або сприятливі профілі токсичності та/або сприятливі метаболічні профілі у порівнянні з іншими активаторами GLK, відомими у рівні техніки, як описані в WO 03/015774.

Таким чином, згідно з першим аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I):



де:

R^1 вибрано з наступного: флуорометоксиметил, дифлуорометоксиметил та трифлуорометоксиметил;

R^2 - замісник на атомі карбону кільця A та вибраний з наступного: $-C(O)NR^4R^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_pR^4$ та HET-2;

HET-1 - 5- або 6-членне C-зв'язане кільце гетероарила, що містить атом нітрогену в 2-позиції стосовно нітрогену аміду, до цього кільця приєднано та, необов'язково, 1 або 2 подальші кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S; це кільце необов'язково заміщено на придатному атомі карбону або на кільцевому атомі нітрогену, за умови, що його таким чином не кватернізовано, 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з R^6 ;

HET-2 - 4-, 5- або 6-членне, C- або N-зв'язане кільце гетероциклілу, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S, де група $-CH_2-$ необов'язково може бути заміщеною $-C(O)-$, та де атом сульфуру в гетероциклічному кільці необов'язково може бути окисненим до групи $S(O)$ або $S(O)_2$, це кільце необов'язково заміщено на придатний атом карбону або атом нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з R^7 ;

R^3 - замісник на атомі карбону кільця A та вибраний з галогену;

R^4 вибрано з наступного: гідроген, (1-4C)алкіл [як варіант, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C)циклоалкіл (як варіант, заміщений 1 групою, вибраною з R^1) та $-C(O)NR^5R^5$], (3-6C)циклоалкіл (як варіант, заміщений 1 групою, вибраною з R^7) та HET-2;

R^5 - гідроген або (1-4C)алкіл;

R^6 незалежно вибрано з наступного: (1-4C)алкіл, гідрокси(1-4C)алкіл, (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, (1-4C)алкілS(O)p(1-4C)алкіл, аміно(1-4C)алкіл, (1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл, di(1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл, та/або (для R^6 як замісник на карбоні) галоген;

R^7 вибрано з наступного: (1-4C)алкіл, $-C(O)(1-4C)$ алкіл, $-C(O)NR^4R^5$, (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, гідрокси(1-4C)алкіл, $-S(O)pR^5$ та/або (для R^7 як замісник на карбоні) гідроксил та (1-4C)алкоксил;

Кільце A - 5- або 6-членне кільце гетероарила, що містить 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N; це кільце необов'язково подальше заміщено на придатному атомі нітрогену (якщо це таким чином не кватернізовано) замісником, вибраним із R^8 ;

R^8 вибрано з наступного: (1-4C)алкіл, (3-6C)циклоалкіл, гідрокси(1-4C)алкіл, (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, $-C(O)(1-4C)$ алкіл, бензил та (1-4C)алкілсульфоніл;

p - (незалежно у кожному випадку) 0, 1 або 2;

n - 0, 1 або 2;

або сіль цього.

Зрозуміло, що коли R^4 - (1-4C)алкіл, заміщений $-C(O)NR^5R^5$, кожне R^5 незалежно вибрано з наступного: гідроген та (1-4C)алкіл, та, отже, ця визначення R^4 залучає (але без обмеження) (1-4C)алкіл, заміщений $-CONH_2$, $-CONHMe$, $-CONMe_2$ або $-CONMeEt$.

Зрозуміло, якщо сполука формули (I) містить більше одного кільця HET-2, вони можуть бути однаковими або відмінними.

Зрозуміло, якщо сполука формули (I) містить більше однієї групи R^4 , вони можуть бути однаковими або відмінними.

Зрозуміло, якщо сполука формули (I) містить більше однієї групи R^5 , вони можуть бути однаковими або відмінними.

Зрозуміло, якщо сполука формули (I) містить більше однієї групи R^3 , вони можуть бути однаковими або відмінними.

Подібна умова стосується всіх інших груп та замісників на сполуці формули (I), як вище визначено.

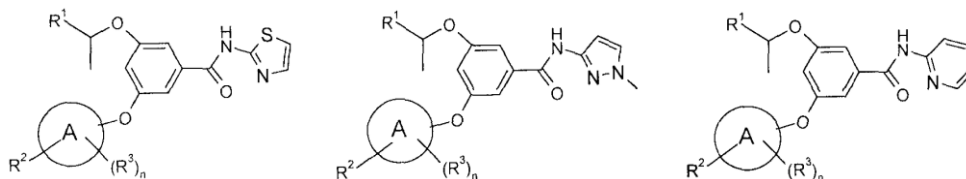
Сполуки формули (I) можуть утворювати солі, котрі є у межах винаходу. Фармацевтично прийнятні солі є переважними, хоча інші солі можуть бути корисними, наприклад, при виділенні або очищенні сполук.

Згідно із ще одним аспектом винахід стосується сполук формули (I), як вище визначено, або фармацевтично прийнятної солі.

Згідно із ще одним аспектом винахід стосується сполук формули (I), як вище визначено, або їх проліків. Придатними прикладами проліків сполуки

формули (I) є здатні до гідролізу *in vivo* естери сполук формули (I). Отже, згідно із ще одним аспектом винахід стосується сполук формули (I), як вище визначено, або здатного до гідролізу *in vivo* їх естеру.

У цій специфікації загальний термін "алкіл" зазначає групи алкілу із прямим та розгалуженим ланцюгом. Однак, посилання на окремі групи алкілу, такі як "пропіл", є характерними тільки для варіанту прямого ланцюгу, та посилання на окремі групи алкілу з розгалуженим ланцюгом, так як т-бутил, є



Придатні приклади HET-1 як 5- або 6-членного C-зв'язаного кільця гетероарилу, як вище визначено, охоплюють тiazоліл, іzотiazоліл, тiадiazоліл, піридил, піразиніл, піридазиніл, піразоліл, імідазоліл, піримідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл та триазоліл.

Зрозуміло, що HET-2 може бути насиченим, частково або повністю ненасиченим кільцем.

Придатні приклади HET-2 охоплюють азетидиніл, фурил, тієніл, тiazоліл, іzотiazоліл, тiадiazоліл, піридил, піразиніл, піридазиніл, піразоліл, імідазоліл, піримідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, морфоліно, морфолініл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піроліл, піролідиніл, піролідоніл, 2,5-діоксопіролідиніл, 1,1-діоксотетрагідротієніл, 2-оксо-1,3,4-(4-триазолініл), 2-оксоазолідиноніл, 2-оксотетрагідрофураніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, 1,1-діоксотіоморфоліно, 1,3-діоксоланіл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,3-триазоліл, піраніл, та 4-піридоніл.

Зрозуміло, що HET-2 може бути зв'язане будь-яким відповідним придатним атомом C або N, отже, наприклад, HET-2 як "імідазоліл" залучає 1-, 2-, 4- та 5-імідазоліл.

Придатні приклади кільця A, як вище визначено, охоплюють тієніл, фурил, тiazоліл, іzотiazоліл, тiадiazоліл, піридил, піразиніл, піридазиніл, піразоліл, імідазоліл, піримідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл та триазоліл. Подальші придатні приклади кільця A охоплюють ароматичні гетероцикли, де кільцевий атом нітрогену або сульфуру окиснено але ароматичність збережено, наприклад, N-оксид піридину. Подальші придатні приклади кільця A охоплюють тiazоліл, піридил, піразиніл, піридазиніл та піримідиніл.

Слід узяти до уваги, що вищезгадані придатні значення HET-1, HET-2 та кільця A усі, як варіант, можуть бути заміщеними як визначено вище.

Слід узяти до уваги, що визначення груп гетероциклілу HET-1, HET-2 та кільця A охоплюють кільця гетероарилу або гетероциклілу, котрі можуть бути заміщеними на нітроген, таке заміщення може не призводити до заряджених четвертинних атомів нітрогену або нестабільних структур (як-то сполуки N-галоген). Слід узяти до уваги, що ви-

характерними тільки для варіанту з розгалуженим ланцюгом. Наприклад, "(1-4C)алкіл" охоплює метил, етил, пропіл, ізопропіл та т-бутил. Аналогічні умови стосуються інших загальних термінів.

Для уникнення невизначеності посилання на групу HET-1, що містить нітроген у 2-позиції, спрямовано на 2-позицію стосовно атому нітрогену аміду, до якого приєднано групу. Наприклад, визначення формули (I) охоплює (але без обмеження) наступні структури:

значення HET-1, HET-2 та кільця A не має на увазі охоплювати будь-які зв'язки O-O, O-S або S-S. Слід узяти до уваги, що визначення HET-1, HET-2 та кільця A не має на увазі охоплювати нестабільні структури.

Приклади (1-4C)алкілу охоплюють метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил та трет-бутил; приклади (1-4C)алкоксил охоплюють метоксил, етоксил, пропоксил, ізопропоксил та третбутоксил; приклади (3-6C)циклоалкілу охоплюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил; приклади галогену охоплюють флуор, хлор, бром та йод; приклади гідрокси(1-4C)алкілу охоплюють гідроксиметил, 1-гідроксіетил, 2-гідроксіетил, 2-гідроксилпропіл, 3-гідроксилпропіл, 1-гідроксіізопропіл та 4-гідроксибутил; приклади (1-4C)алкокси(1-4C)алкілу охоплюють метоксиметил, етоксиметил, трет-бутоксиметил, 2-метоксіетил, 2-етоксіетил, метоксипропіл, 2-метоксипропіл та метоксibuтил; приклади (1-4C)алкілS(O)p(1-4C)алкілу охоплюють метилсульфінілметил, етилсульфінілметил, етилсульфінілетил, метилсульфінілпропіл, метилсульфінілбутил, метилсульфонілметил, етилсульфонілметил, метилсульфонілпропіл, метилсульфонілбутил, метилтіометил, етилтіометил, етилтіоетил, метилтіопропіл, та метилтіобутил; приклади аміно(1-4C)алкілу охоплюють амінометил, аміноетил, 2-амінопропіл, 3-амінопропіл, 1-аміноізопропіл та 4-амінобутил; приклади (1-4C)алкіламіно(1-4C)алкілу охоплюють (N-метил)амінометил, (N-етил)амінометил, 1-((N-метил)аміно)етил, 2-((N-метил)аміно)етил, (N-етил)аміноетил, (N-метил)амінопропіл, та 4-((N-метил)аміно)бутил; приклади ди(1-4C)алкіламіно(1-4C)алкілу охоплюють диметиламінометил, метил(етил)амінометил, метил(етил)аміноетил, (N,N-діетил)аміноетил, (N,N-диметил)амінопропіл та (N,N-диметил)амінобутил; приклади (1-4C)алкіламіно охоплюють метиламіно, етиламіно, пропіламіно, ізопропіламіно, бутиламіно та трет-бутиламіно; приклади ди(1-4C)алкіламіно охоплюють диметиламіно, метил(етил)аміно, діетиламіно, дипропіламіно, ді-ізопропіламіно та дибутиламіно; приклади-C(O)(1-4C)алкілу охоплюють метилкарбоніл, етилкарбоніл, пропілкарбоніл та трет-

бутилкарбоніл; приклади (1-4C)алкілсульфонілу охоплюють метилсульфоніл, етилсульфоніл, ізопропілсульфоніл та трет-бутилсульфоніл.

Зрозуміло, що оскільки деякі визначені вище сполуки формули (I) можуть існувати в оптично активних або рацемічних формах, завдяки одному або більше асиметричним атомам карбону, винахід залучає до цього визначення будь-яку таку оптично активну або рацемічну форму, котра володіє властивістю стимулювання безпосередньо GLK або інгібування взаємодії GLK/GLKRP. Синтез оптично активних форм може виконуватися стандартними способами органічної хімії, добре відомими у рівні техніки, наприклад, синтезом з оптично активних вихідних матеріалів або розділенням рацемічної форми. Також зрозуміло, що деякі сполуки можуть існувати в таутомерних формах та цей винахід також стосується будь-яких та всіх таутомерних форм сполук винаходу, котрі активують GLK.

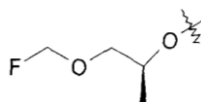
Також зрозуміло, що деякі сполуки формули (1) та їх солі можуть існувати в сольватованих а також у несольватованих формах, наприклад, у таких як гідратовані форми. Зрозуміло, що винахід охоплює всі такі сольватовані форми, котрі активують GLK.

В одному втіленні винаходу запропоновано сполуки формули (I), у варіанті втілення запропоновано фармацевтично прийнятні солі сполуки формули (I), у подальшому варіанті втілення запропоновано здатні до гідролізу *in vivo* естери сполуки формули (I), та в подальшому варіанті втілення запропоновано фармацевтично прийнятні солі здатних до гідролізу *in vivo* естерів сполуки формули (I).

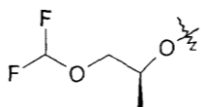
Переважні значення кожної змінної групи є наступними. Такі значення можна застосовувати там, де вони придатні з будь-якими значеннями, визначеннями, формулами винаходу, аспектами або втіленнями, визначеними вище або нижче. Зокрема, кожне можна застосовувати як окреме обмеження найширшого визначення формули (I). Окрім того, кожні наступні визначення можна застосовувати у поєднанні з одним або більше з інших наступних визначень для обмеження найширшого визначення формули (I).

(1) R^1 - флуорометоксиметил або дифлуорометоксиметил

(2) R^1 - флуорометоксиметил та переважною конфігурацією є (S), тобто бічний ланцюг є:



(3) R^1 - дифлуорометоксиметил та переважною конфігурацією є (S), тобто бічний ланцюг є:



(4) R^2 представляє $-C(O)NR^4R^5$

(5) R^2 представляє $-SO_2NR^4R^5$

(6) R^2 представляє $-S(O)_pR^4$

(7) R^2 представляє HET-2

(8) R^2 представляє $-C(O)NR^4R^5$ або $-SO_2NR^4R^5$

(9) R^2 є в пара-позиції стосовно зв'язку етеру

(10) n - 0 або 1

(11) n - 0

(12) n - 1, R^2 є в пара-позиції стосовно зв'язку етеру, R^3 є в орто-позиції стосовно зв'язку етеру

(13) n - 1, R^2 є в пара-позиції стосовно зв'язку етеру, R^3 є в мета-позиції стосовно зв'язку етеру

(14) n - 1

(15) n - 2

(16) n - 2 та обидва R^3 - галогени

(17) n - 2 та кожне R^3 - незалежно флуор або хлор

(18) n - 2, R^2 є в пара-позиції стосовно зв'язку етеру та кожне R^3 є в орто-позиції стосовно зв'язку етеру

(19) n - 2, обидва R^3 - галогени, R^2 є в пара-позиції стосовно зв'язку етеру та кожне R^3 є в орто-позиції стосовно зв'язку етеру

(20) n - 2, обидва R^3 - галогени, R^2 є в пара-позиції стосовно зв'язку етеру та один R^3 є в орто-позиції стосовно зв'язку етеру, та інші R^3 є в мета-позиції стосовно зв'язку етеру

(21) R^3 - хлор або флуор

(22) R^3 - флуор

(23) R^3 - хлор

(24) n - 2 та обидва R^3 - флуори

(25) n - 2 та один R^3 - флуор, та інший - хлор

(26) p - 0

(27) p - 1

(28) p - 2

(29) HET-1 - 5-членне кільце гетероарилу

(30) HET-1 - 6-членне кільце гетероарилу

(31) HET-1 заміщено 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з R^6

(32) HET-1 заміщено 1 замісником, вибраним з R^6

(33) HET-1 незаміщений

(34) HET-1 вибрано з наступного: тіазоліл, ізо-тіазоліл, тіадіазоліл, піридил, піразиніл, піридазиніл, піразоліл, імідазоліл, піримідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, та триазоліл

(35) HET-1 вибрано з наступного: тіазоліл, ізо-тіазоліл, тіадіазоліл, піразоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл та оксадіазоліл

(36) HET-1 вибрано з наступного: піридил, піразиніл, піридазиніл та піримідиніл

(37) HET-1, необов'язково, заміщено наступним: піразоліл, наприклад, піразоліл або N-метилпіразоліл

(38) HET-1 - піридил або піразиніл

(39) HET-1 - піразиніл

(40) HET-1 вибрано з наступного: піразоліл, N-метилпіразоліл та метилпіразиніл (наприклад, 5-метилпіразин-2-іл)

(41) HET-1 - піразоліл (як варіант, заміщений наступним: етил, ізопропіл або 1 або 2 метил), тіазоліл (як варіант, заміщений метилом), піразиніл (як варіант, заміщений метилом), піридил (як варіант, заміщений флуором), ізоксазоліл (як варіант, заміщений метилом) та тіадіазоліл (як варіант, заміщений метилом)

(42) HET-1 - піразоліл (як варіант, заміщений наступним: етил, ізопропіл, дифлуорметил, або 1 або 2 метил), тіазоліл (як варіант, заміщений метилом), піразиніл (як варіант, заміщений метилом), піридил (як варіант, заміщений флуором), ізоксазоліл (як варіант, заміщений метилом) та тіадіазоліл (як варіант, заміщений метилом)

(43) HET-1 вибрано з наступного: піразиніл (як варіант, заміщений метилом), піразоліл (як варіант, заміщений на карбоні метилом), метилтіадіазоліл (конкретно 1,2,4-тіадіазол-5-іл, конкретніше 3-метил-1,2,4-тіадіазол-5-іл), тіазоліл (як варіант, заміщений метилом), піридил (як варіант, заміщений флуором) та ізоксазоліл

(44) R⁶ вибрано з наступного: (1-4C)алкіл, галоген, гідрокси(1-4C)алкіл, ді(1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл

(45) R⁶ вибрано з наступного: метил, етил, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил, диметиламінометил

(46) R⁶ вибрано з наступного: метил, етил, хлор, флуор, гідроксиметил та метокси метил

(47) R⁶ вибрано з наступного: метил або етил

(48) R⁶ - метил

(49) R⁶ вибрано з наступного: (1-4C)алкіл та (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл

(50) R⁶ вибрано з наступного: метил, етил, ізопропіл та метоксиметил

(51) коли присутні 2 замісників R⁶, то обидва вибрано з наступного: метил, етил, бром, хлор та флуор; переважно обидва - метил та, принаймні, один є на придатному атомі нітрогену

(52) R⁴ - гідроген

(53) R⁴ - (1-4C)алкіл [заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: HET-2, -OR⁵, -SO₂R⁵, (3-6C)циклоалкіл (як варіант, заміщений 1 групою, вибраною з R⁷) та -C(O)NR⁵R⁵]

(54) R⁴ - (1-4C)алкіл [заміщений 1 замісником, вибраним із HET-2, -OR⁵, -SO₂R⁵, (3-6C)циклоалкіл та -C(O)NR⁵R⁵]

(55) R⁴ - (1-4C)алкіл

(56) R⁴ - (1-4C)алкіл, заміщений -OR⁵

(57) R⁴ - (1-4C)алкіл, заміщений HET-2

(58) R⁴ - (3-6C)циклоалкіл, конкретно циклопропіл або циклобутил

(59) R⁴ - (3-6C)циклоалкіл, заміщений групою, вибраною з R⁷

(60) R⁴ - (3-6C)циклоалкіл, заміщений групою, вибраною з -OR⁵ та (1-4C)алкілу

(61) R⁴ вибрано з наступного: (1-4C)алкіл та (3-6C)циклоалкіл

(62) R⁴ вибрано з наступного: метил, етил, циклопропіл та циклобутил

(63) R⁴ - HET-2

(64) R⁴ вибрано з наступного: гідроген, (1-4C)алкіл, та (1-4C)алкіл, заміщений -OR⁵

(65) HET-2 є незаміщеним

(66) HET-2 заміщено 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з (1-4C)алкіл, гідроксил та (1-4C)алкоксил

(67) HET-2 є повністю насиченою кільцевою системою

(68) HET-2 є повністю ненасиченою кільцевою системою

(69) HET-2 вибрано з наступного: азетидиніл, морфоліно, морфолініл, піперидиніл, піперазиніл, 3-оксопіперазиніл, тіоморфолініл, піролідініл, піролідоніл, 2,5-діоксопіролідініл, 1,1-діоксотетрагідротієніл, 2-оксоазолідиноніл, 2-оксотетрагідрофураніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, 1,1-діоксотіоморфоліно, 1,3-діоксоланіл, 2-оксоімідазолідиніл, 2,4-діоксоімідазолідиніл, піраніл та 4-піридоніл

(70) HET-2 вибрано з наступного: азетидиніл, морфоліно, морфолініл, піперидиніл, піперазиніл, піролідініл, тіоморфолініл, тетрагідрофураніл, та тетрагідропіраніл

(71) HET-2 вибрано з наступного: фурил, тієніл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піридил, піразиніл, піридазиніл, піразоліл, імідазоліл, піримідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, піроліл, 1,2,4-триазоліл та 1,2,3-триазоліл

(72) HET-2 вибрано з наступного: фурил, тієніл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піридил, імідазоліл, піримідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, піперидиніл, піперазиніл, 3-оксопіперазиніл, піролідініл, піролідоніл, 2-оксоазолідиноніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, 1,1-діоксотетрагідротієніл, та 2-оксоімідазолідиніл

(73) HET-2 вибрано з наступного: морфоліно, фурил, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, піперидиніл, піперазиніл, 3-оксопіперазиніл, піролідініл, 2-піролідоніл, 2-оксоазолідиноніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, 1,1-діоксотетрагідротієніл, та 2-оксоімідазолідиніл

(74) HET-2 вибрано з наступного: морфоліно, фурил, імідазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, піперидиніл, піперазиніл, 3-оксопіперазиніл, піролідініл, 2-піролідоніл, тетрагідропіраніл, 1,1-діоксотетрагідротієніл, та 2-оксоімідазолідиніл

(75) HET-2 - оксадіазоліл або піразоліл

(76) R⁵ - гідроген

(77) R⁵ - (1-4)алкіл, переважно метил

(78) R⁵ - гідроген або метил

(79) R⁷ - замісник на карбоні та вибраний із наступного: гідроксил, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкіл, -C(O)(1-4C)алкіл, -C(O)NR⁴R⁵, (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, та гідрокси(1-4C)алкіл

(80) R⁷ - замісник на карбоні та вибраний із наступного: гідроксил, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкіл, -C(O)(1-4C)алкіл, -C(O)NR⁴R⁵, та гідрокси(1-4C)алкіл

(81) R⁷ - замісник на карбоні та вибраний із наступного, гідроксил, метоксил, -COMe, -CONH₂, -CONHMe, -CONMe₂, та гідроксиметил

(82) R⁷ - замісник на карбоні та вибраний із наступного: (1-4C)алкіл, гідроксил та (1-4C)алкокси

(83) R⁷ - замісник на карбоні та вибраний із наступного: метил, етил, метоксил та гідроксил

(84) R⁷ - замісник на нітрогені та вибраний із наступного: (1-4C)алкіл, -C(O)(1-4C)алкіл, -C(O)NR⁴R⁵, (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, та гідрокси(1-4C)алкіл

(85) R⁷ - замісник на нітрогені та вибраний із наступного: (1-4C)алкіл, гідроксил та (1-4C)алкоксил

(86) R⁷ - метил

(87) R^8 вибрано з наступного: метил, гідроксил, метоксил, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHMe}$, $-\text{CONMe}_2$, гідроксиметил, гідроксietил, $-\text{NHMe}$ та $-\text{NMe}_2$ (88) R^8 вибрано з наступного: метил, $-\text{CONH}_2$, гідроксietил та гідроксил

(89) R^8 вибрано з наступного: (1-4C)алкіл та (1-4C)алкоксил

(90) R^8 вибрано з наступного: метил, метоксил та ізопропоксил

(91) R^8 - метил

(92) R^9 вибрано з наступного: метил, гідроксил, метоксил, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHMe}$, $-\text{CONMe}_2$, гідроксиметил, гідроксietил, $-\text{NHMe}$ та $-\text{NMe}_2$ (93) R^9 - метил

(94) HET-2 - 5-членне кільце

(95) HET-2 - 6-членне кільце

(96) HET-2 вибрано з наступного: тієніл, фурил, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піридил, піразиніл, піридазиніл, піразоліл, імідазоліл, піримідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл та оксадіазоліл

(97) HET-2 вибрано з наступного: тієніл, фурил, тіадіазоліл, піридил, піразиніл, піридазиніл, піразоліл, імідазоліл, піримідиніл та оксадіазоліл

(98) HET-2 вибрано з наступного: піридил, піразиніл, тіазоліл та тієніл

(99) HET-2 вибрано з наступного: піридил, піразиніл та тіазоліл

(101) HET-2 вибрано з наступного: піридил, піразиніл, піридазиніл та тіазоліл

(102) HET-2 вибрано з наступного: піридил та піразиніл

(103) HET-2 - піразиніл

(104) HET-2 є незаміщеним на нітрогені

(105) HET-2 має один замісник нітрогену вибраний із R^8

(106) R^8 - (1-4C)алкіл

(107) R^8 - (3-6C)циклоалкіл

(108) R^8 - гідрокси(1-4C)алкіл або (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл

(109) R^8 - $-\text{C}(\text{O})(1-4\text{C})$ алкіл

(110) R^8 - бензил

(111) R^8 - (1-4C)алкілсульфоніл

(112) R^8 - (1-4C)алкіл або бензил

Згідно з подальшою ознакою винаходу запропоновано наступні переважні групи сполук винаходу:

В одному аспекті винаходу запропоновано сполуку формули (I), або сіль цього, де

R^1 вибрано з наступного: флуорометоксиметил та дифлуорометоксиметил (конкретно дифлуорометоксиметил);

R^2 вибрано з наступного: $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ та $-\text{SO}_p\text{R}^4$;

Кільце A - піридил або піразиніл;

R^3 вибрано з наступного: флуор та хлор;

n - 0 або 1;

HET-1 вибрано з наступного: піразоліл (як варіант, заміщений наступним: етил, ізопропіл, дифлуорометил, або 1 або 2 метил), тіазоліл (як варіант, заміщений метилом), піразиніл (як варіант, заміщений метилом), піридил (як варіант, заміщений флуором), ізоксазоліл (як варіант, заміщений метилом) та тіадіазоліл (як варіант, заміщений метилом);

R^4 - гідроген або (1-4C)алкіл;

R^5 - гідроген або (1-4C)алкіл;

p - 0, 1 або 2, конкретно 2.

У ще одному аспекті винаходу запропоновано сполуку формули (I), або сіль цього, де

R^1 вибрано з наступного: флуорометоксиметил та дифлуорометоксиметил (конкретно дифлуорометоксиметил);

R^2 вибрано $3-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ та $-\text{SO}_p\text{R}^4$;

Кільце A - піридил або піразиніл;

R^3 вибрано з наступного: флуор та хлор;

n - 0 або 1;

HET-1 вибрано з наступного: піразоліл (як варіант, заміщений метилом) та піразиніл (як варіант, заміщений метилом);

R^4 - (1-4C)алкіл;

R^5 - гідроген або (1-4C)алкіл;

p - 0, 1 або 2, конкретно 2.

У ще одному аспекті винаходу запропоновано сполуку формули (I), або сіль цього, де

R^1 вибрано з наступного: флуорометоксиметил та дифлуорометоксиметил (конкретно дифлуорометоксиметил);

R^2 вибрано з наступного: $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ та $-\text{SO}_p\text{R}^4$;

Кільце A - піридил або піразиніл;

R^3 вибрано з наступного: флуор та хлор;

n - 0 або 1;

HET-1 вибрано з наступного: піразоліл (як варіант, заміщений метилом) та піразиніл (як варіант, заміщений метилом);

R^4 - метил;

R^5 - гідроген або метил;

p - 0, 1 або 2, конкретно 2.

Подальші переважні сполуки винаходу є кожними з прикладів, кожний з яких пропонує подальший незалежний аспект винаходу. Згідно з наступними аспектами заявлений винахід також охоплює будь-які дві або більше сполуки прикладів.

Конкретні сполуки винаходу охоплюють будь-яку одну або більше з наступного:

3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-N-(5-метилпіразин-2-іл)-5-(6-метилсульфонілпіридин-3-іл)окси-бензамід;

5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксамід;

5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-(1H-піразол-3-ілкарбамоїл)фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксамід;

3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-(6-метилсульфонілпіридин-3-іл)окси-N-(1H-піразол-3-іл)бензамід;

5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(1-метилпіразол-3-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксамід;

3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-N-(1-метилпіразол-3-іл)-5-(6-метилсульфонілпіридин-3-іл)окси-бензамід; або сіль цього.

Сполуки винаходу можна застосовувати у формі проліків. Проліки є біопередниками або фармацевтично прийнятними сполуками, що розкладається в організмі для генерування сполуки

винаходу (наприклад, естер або амід сполуки винаходу, конкретно здатною до гідролізу естеру *in vivo*). Різні форми проліків є відомими у рівні техніки. Приклади похідних таких проліків, дивись у:

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

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

c) H. Bundgaard, Chapter 5 "Design та Application 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 документальних джерел охоплено тут посиланням.

Приклади проліків - наступні. Здатними до гідролізу естеру *in vivo* сполуки винаходу, що містять карбоксильну або гідроксильну групу є, наприклад, фармацевтично прийнятний естер, котрий гідролізується в організмі людини або тварини з утворенням вихідної кислоти або спирту. Придатні фармацевтично прийнятні естери карбоксилу охоплюють естери C₁-C₆алкоксиметилу, наприклад, метоксиметил, естери C₁-C₆алканолілоксиметилу, наприклад півалоїлоксиметил, естери фталідилу, естери C₃-C₆циклоалкоксикарбонілоксиC₁-C₆алкілу, наприклад, 1-циклогексилкарбонілоксетил; естери 1,3-діоксолен-2-онілметилу, наприклад, 5-метил-1,3-діоксолен-2-онілметил; та естери C₁-C₆алкоксикарбонілоксетил.

Здатний до гідролізу *in vivo* естер сполуки винаходу, що містить гідроксильну групу залучає неорганічні естери, наприклад, фосфат-естери (охоплюючи фосфорамідні циклічні естери) та α-ацилоксиалкіл-естери, та споріднені сполуки, котрі як результат гідролізу естеру *in vivo* розкладаються з утворенням вихідної гідроксильної групи/груп. Приклади α-ацилоксиалкіл-естерів охоплюють ацетоксиметокси- та 2,2-диметилпропінілоксиметокси. Вибір здатного до гідролізу *in vivo* естеру, що формує групи гідроксилу охоплюють алканолі, бензолі, фенілацетил та заміщені бензолі та фенілацетил, алкоксикарбонілі (що дає алкілкарбонатні естери), діалкілкарбамоїлі та N-(діалкіламіноетил)-N-алкілкарбамоїлі (що дає карбамати), діалкіламіноацетил та карбоксіацетил.

У деяких умовах сполуки формули (I) можуть формувати фармацевтично прийнятні солі. Придатною фармацевтично прийнятною сіллю сполуки винаходу є, наприклад, кислотно-адитивна сіль сполуки винаходу, котра є достатньо основною, наприклад, кислотно-адитивна сіль, наприклад, з неорганічною або органічною кислотою, наприклад, наступною: хлоридна, бромідна, сульфатна, фосфатна, трифлуороцтова, лимонна або малеїнова кислота. Зрозуміло, що кислотно-адитивна сіль може утворюватися будь-якою достатньо основною групою, котра, наприклад, може бути в HET-1, або, наприклад, може бути замісником R².

Крім того, придатна фармацевтично прийнятна сіль сполуки винаходу, котра є достатньо кислотною, є сіллю лужного металу, наприклад, сіллю натрію або калію, сіллю лужно-земельного металу, наприклад, сіллю кальцію або магнію, сіллю амонію або сіллю з органічною основою, котра надає фізіологічно прийнятний катіон, наприклад, сіллю з наступним: метиламін, диметиламін, триметиламін, піперидин, морфолін або трис-(2-гідроксietил)амін.

Подальшою особливістю винаходу є фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I), як визначено вище, або її фармацевтично прийнятну сіль, разом із фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Згідно із ще одним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), як визначено вище, або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування як медикаменту.

Згідно із ще одним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, як визначено вище, для застосування як медикаменту для лікування хвороби, опосередкованої через GLK, зокрема, діабет 2 типу.

Подальше згідно з винаходом запропоновано застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у виготовленні медикаменту для лікування хвороби, опосередкованої через GLK, зокрема, діабету 2 типу.

Сполуку придатно рецептують як фармацевтичну композицію для застосування таким способом.

Згідно із ще одним аспектом заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування опосередкованих GLK хвороб, головним чином, діабету, застосуванням ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі ссавцю при потребі такого лікування.

Згідно із ще одним підходом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для лікування хвороби, опосередкованої через GLK.

Згідно із ще одним підходом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для лікування діабету 2 типу.

Конкретні хвороби, котрі можна лікувати сполукою або композицією винаходу охоплюють: зниження глюкози крові при діабеті 2 типу Mellitus без значного ризику гіпоглікемії (та можливість лікувати тип 1), дисліпідемію, ожиріння, резистентність до інсуліну, метаболічний синдром X, послаблену толерантність до глюкози.

Як розглянуто вище, систему GLK/GLKRP таким чином можна описати як потенційну діабетичну ціль (переваги при діабеті та ожирінні). Таким чином, згідно із ще одним аспектом винаходу запропоновано застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у виготовленні медикаменту для застосування в комбінованому лікуванні або попередженні, конкретно, лікуванні діабету та ожиріння.

Згідно із ще одним аспектом винаходу запропоновано застосування сполуки формули (I) або її

фармацевтично прийнятної солі у виготовленні медикаменту для застосування в лікуванні або попередженні ожиріння.

Згідно з а подальшим аспектом винаходу запропоновано спосіб комбінованого лікування ожиріння та діабету застосуванням ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі ссавцю при потребі такого лікування.

Згідно із ще одним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, як визначено вище, для застосування як медикаменту для лікування або попередження, конкретно, лікування ожиріння.

Згідно з подальшим аспектом винаходу запропоновано спосіб лікування ожиріння застосуванням ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі ссавцю при потребі такого лікування.

Сполуки винаходу конкретно можуть бути придатними для застосування як фармацевтичні продукти, наприклад, внаслідок сприятливих фізичних та/або фармакокінетичних властивостей та/або профілю токсичності.

Композиції винаходу можуть бути у формі, придатній для перорального застосування (наприклад, як таблетки, коржі, тверді або м'які капсули, водні або олійні суспензії, емульсії, дисперсні порошки або гранули, сиропи або еліксири), для місцевого застосування (наприклад, як креми, мазі, гелі, водні або олійні розчини або суспензії), для застосування інгаляцією (наприклад, як тонко розподілений порошок або рідинний аерозоль), для застосування інсуфляцією (наприклад, як тонко розподілений порошок) або для парентерального застосування (наприклад, як стерильний водний або олійний розчин для внутрішньовенного, підшкірного або внутрішньом'язового дозування або як супозиторій для ректального дозування). Форми дозування, придатні для перорального застосування є переважними.

Композиції винаходу можна отримати звичайними процедурами, застосовуючи звичайні фармацевтичні наповнювачі, добре відомі у рівні техніки. Таким чином, композиції, призначені для перорального застосування, можуть містити, наприклад, один або більше барвник, підсолоджувач, ароматизатор та/або консерванти.

Придатні фармацевтично прийнятні наповнювачі для формування таблеток охоплюють, наприклад, інертні розріджувачі, наприклад, наступне: лактоза, натрій карбонат, кальцій фосфат або кальцій карбонат, гранульовані та дезінтегрувальні засоби, наприклад, кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; засоби зв'язування, наприклад, крохмаль; змашувальні засоби, наприклад, магній стеарат, стеаринова кислота або тальк; консерванти, наприклад, етил або пропіл п-гідроксибензоат, та антиоксиданти, наприклад, аскорбінова кислота. Таблетки можуть бути непокритими або покритими для модифікування їх розщеплення та подальшої абсорбції активної складової у шлунково-кишковому тракті, або для покращення їх стабільності та/або зовнішнього вигляду, у кожному випа-

дку, застосовуючи звичайні засоби покриття та процедури, добре відомі у рівні техніки.

Композиції для перорального застосування можуть бути у формі твердих желатинових капсул, у котрих активну складову змішано з інертним твердим розріджувачем, наприклад, кальцій карбонатом, кальцій фосфатом або каоліном, або як м'яких желатинових капсул, у котрих активну складову змішано з водою або олією, наприклад, арахісовою олією, рідким парафіном, або оливковою олією.

Водні суспензії, звичайно, містять активну складову в тонко порошкованій формі разом з одним або більше суспендувальними засобами, наприклад, наступними: натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксилпропілметилцелюлоза, натрій альгінат, полівінілпіролідон, трагакантова камедь та камедь акації; диспергувальні або зволожувальні засоби, наприклад, лецитин або продукти конденсації алкіленоксиду з жирними кислотами (наприклад, поліоксіетиленстеарат), або продукти конденсації етиленоксиду з довголанцюговими аліфатичними спиртами, наприклад, гептадекаетиленоксицетанол, або продукти конденсації етиленоксиду з неповними естерами, отриманими з жирних кислот та гекситолу, наприклад, поліоксіетиленсорбітол моноолеат, або продукти конденсації етиленоксиду з довголанцюговими аліфатичними спиртами, наприклад, гептадекаетиленоксицетанолом, або продукти конденсації етиленоксиду з неповними естерами, отриманими з жирних кислот та гекситолу, наприклад, поліоксіетиленсорбітол моноолеат, або продукти конденсації етиленоксиду з неповними естерами, отриманими з жирних кислот та ангідридами гекситолу, наприклад, поліетиленсорбітан моноолеат. Водні суспензії також можуть містити один або більше консервантів (наприклад, етил або пропіл п-гідроксибензоат, антиоксиданти (наприклад, аскорбінова кислота), барвники, ароматизатори та/або підсолоджувачі (наприклад, цукроза, сахарин або аспартам).

Олійні суспензії можна формувати суспендувальною активною складовою в рослинній олії (наприклад, арахісовій олії, оливковій олії, кунжутній олії або кокосовій олії) або в мінеральному маслі (наприклад, рідкому парафіні). Олійні суспензії також можуть містити загущувальний засіб, наприклад, бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Можна додавати підсолоджувачі, наприклад, викладені вище, та ароматизатори для отримання приємних пероральних препаратів. Ці композиції можна зберігати додаванням антиоксиданту, наприклад, аскорбінової кислоти.

Дисперсні порошки та гранули, придатні для виготовлення водної суспензії додаванням води, звичайно, містять активну складову разом з диспергувальним або зволожувальним засобом, суспендувальним засобом та одним або більше консервантами. Придатні диспергувальні або зволожувальні засоби та суспендувальні засоби ілюстровано згаданими вище. Можна надавати додаткові наповнювачі, наприклад, підсолоджувачі ароматизатори та барвники.

Фармацевтичні композиції винаходу також можуть бути у вигляді олійної емульсії у воді. Олійна фаза може бути рослинною олією, наприклад, оливковою або арахісовою олією, або мінеральним маслом, наприклад, рідким парафіном або сумішшю будь-чого із цього. Придатними емульсувальними засобами можуть бути, наприклад, природні смоли, наприклад, камедь акації або трагакантова камедь, природні фосфатиди, наприклад, культивована соя, лецитин, естери або неповні естери, отримані з жирних кислот та ангідридів гекситолу (наприклад, сорбітан моноолеат) та продукти конденсації названих неповних естерів з етиленоксидом, наприклад, поліоксетиленсорбітан моноолеат. Емульсії також можуть містити підсолоджувачі, ароматизатори та консерванти.

Сиропи та еліксири можна формувати з підсолоджувачами, наприклад, гліцерином, пропіленгліколем, сорбітом, аспартамом або цукрозою, і також можуть містити засоби проти подразнення, консерванти, ароматизатори та/або барвники.

Фармацевтичні композиції також можуть бути у вигляді стерильної придатної для ін'єкції водної або олійної суспензії, котру можна формувати згідно з відомими процедурами застосовуючи одне або більше із придатних диспергувальних або зволожувальних засобів та суспендувальних засобів, згаданих вище. Стерильні, придатні для ін'єкцій препарати, також можуть бути стерильними придатними для ін'єкцій розчинами, або суспензіями в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчинник, наприклад, розчин у 1,3-бутандіолі.

Композиції для застосування інгаляцією можуть бути у формі звичайного герметизованого аерозолі, пристосованого для розподілення активної складової як аерозолі, що містить тонко розподілене тверде або рідкі краплі. Можна застосовувати звичайні гази-носії аерозолі, наприклад, летючі флуоровані вуглеводні, або вуглеводневі та аерозолеві апарати, добре пристосовані для розподілення дозованої кількості активної складової.

Для подальшої інформації щодо підбору читача посилаємо до Chapter 25,2 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Кількість активної складової, тобто поєднаної з одним або більше наповнювачами для отримання одиничної форми дозування, повинна залежати від реципієнта, якого лікують, та конкретного шляху застосування, наприклад, склад, призначений для перорального застосування для людей, звичайно, повинен містити, наприклад, 0,5 мг - 2 г активного засобу, змішаного з відповідною та придатною кількістю наповнювачів, котрі можна, приблизно, варіювати від 5 до 98 процентів за масою загальної композиції. Форми одиниць дозування, звичайно, повинні містити, приблизно, 1 мг - 500 мг активної складової. Для подальшої інформації щодо шляхів застосування та режимів дозування читач посилається до Chapter 25,3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin

Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Розмір дози для терапевтичних або профілактичних цілей сполуки формули (I) природно слід варіювати згідно із природою та важкістю станів, віком та статтю тварини або пацієнта та шляху застосування, згідно з добре відомими принципами медицини.

Сполуку формули (I) для терапевтичних або профілактичних цілей, звичайно, слід застосовувати так, щоб денна доза отримувалась у діапазоні, наприклад, 0,5 мг - 75 мг на кг маси організму, надана, якщо потрібно, в розподілених дозах. Взагалі, знижені дози слід застосовувати, коли застосовано парентеральний шлях. Таким чином, наприклад, внутрішньовенно, звичайно, слід застосовувати дозу в діапазоні, наприклад, 0,5 мг - 30 мг на кг маси організму. Подібно, для застосування інгаляцією слід застосовувати дозу в діапазоні, наприклад, 0,5 мг - 25 мг на кг маси організму. Однак, пероральне застосування - переважне.

Підвищення описаної тут активності GLK можна застосовувати як єдину терапію або в комбінації з одною або більше іншими субстанціями та/або лікуваннями при показанні для пацієнта, якого лікують. Такого поєднаного лікування можна досягати шляхом одночасного, послідовного або роздільного застосування окремих складових лікування. Одночасне лікування може полягати в єдиній таблетці або в роздільних таблетках. Наприклад, при лікуванні цукрового діабету, при хіміотерапії можна охоплювати наступні головні різновиди лікування:

- 1) Інсулін та аналоги інсуліну;
- 2) Стимулятори секреції інсуліну. охоплюючи сульфонілсечовину (наприклад, глібенкламід, гліпизид), регулятори обідньої глюкози (наприклад, репаглінід, натеглінід);
- 3) Засоби, що покращують дію внутрішньої секреції (наприклад, інгібітор дипептидилпептидази IV, та агоністи GLP-1);
- 4) Засоби сенсibiliзації інсуліну, охоплюючи агоністи PPAR α (наприклад, піоглітазон та розиглітазон), та засоби з комбінованою активністю PPAR α та γ ;
- 5) Засоби, які модулюють баланс глюкози печінкою (наприклад, метформін, фруктоза 1, інгібітори бісфосфатази 6, інгібітори глікогенфосфорилази, інгібітори кінази глікогенсинтази);
- 6) Засоби, призначені для зменшення абсорбції глюкози з кишковика (наприклад, акарбози);
- 7) Засоби, що попереджують реабсорбцію глюкози нирками (інгібітори SGLT);
- 8) Засоби, призначені лікувати ускладнення затяжної гіперглікемії (наприклад, інгібітори альдозоредуктази);
- 9) Засоби проти ожиріння (наприклад, силбутраміні та орлістат);
- 10) Засоби проти дисліпідемії, наприклад, інгібітори редукази HMG-CoA (наприклад, статини); агоністи PPAR α (фібрати, наприклад, гемфіброзил); секвестранти жовчної кислоти (холестирамін); інгібітори абсорбції холестерину (рослинні етаноли, синтетичні інгібітори); інгібітори абсорбції жовчної кислоти (IBATi) і ніотинової кислоти та

аналоги (ніацин та композиції повального виділення);

11) Антигіпертензивні засоби, наприклад, β -блокатори (наприклад, атенолол, індерал); інгібітори АСЕ (наприклад, лізиноприл); антагоністи кальцію (наприклад, ніфедипин); антагоністи рецептору ангіотензину (наприклад, кандеспартан), α -антагоністи та сечогінні засоби (наприклад, фуросемід, бензтіазид);

12) Модулятори гемостазу, наприклад, антитромботики, активатори фібринолізу та антитромбоцитарні засоби; антагоністи тромбіну; інгібітори фактору Ха; інгібітори фактору VIIa); антитромбоцитарні засоби (наприклад, аспірин, клопидогрел); антикоагулянти (гепарин та аналоги з низькомолекулярною масою, гірудин) та варфарин;

13) Засоби, котрі протидіють діям глюкагону; та

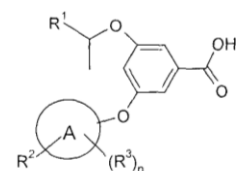
14) Протизапальні засоби, наприклад, нестероїдні протизапальні ліки (наприклад, аспірин) та стероїдні протизапальні засоби (наприклад, кортизон).

Згідно із ще одним аспектом заявленого винаходу запропоновано окремі сполуки отримані як кінцеві продукти в прикладах, викладених нижче, та їх солі.

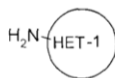
Сполуку винаходу або її сіль можна отримати згідно з будь-яким способом, відомого як придатний для виготовлення таких сполук або структурно споріднених сполук. Функціональні групи можна захищати та знімати захист, застосовуючи звичайні способи. Приклади захисних груп, наприклад, аміногруп та груп карбонової кислоти (а також способів формування та кінцевого зняття захисту) дивись T.W. Greene та P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Second Edition, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Способи синтезу сполук формули (I) запропоновано як подальшу ознаку винаходу. Таким чином, згідно з подальшим аспектом винаходу запропоновано спосіб виготовлення сполуки формули (I), котрий охоплює способи а)-е) (де перемінні для сполук формули (I) є такими, як визначено вище, якщо не вказано інше):

(а) реакція кислоти формули (III) або її активованого похідного зі сполукою формули (IV), де R^1 є такою, як визначено для формули (I) або є її попередником;



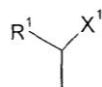
(III)



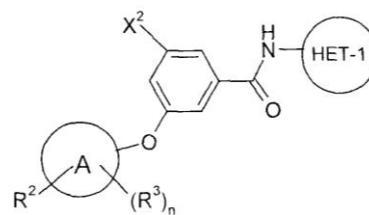
(IV);

або

(b) реакція сполуки формули (V) зі сполукою формули (VI),



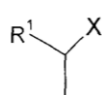
(V)



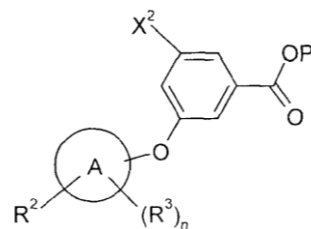
(VI)

де X^1 - відщеплювана група та X^2 - гідроксильна група, або X^1 - гідроксильна група та X^2 - відщеплювана група, та де R^1 є такою, як визначено для формули (I) або є її попередником;

спосіб (b) також можна завершувати, застосовуючи естер інтермедіату формули (VII), де R^1 - захисна група, як нижче описано, а потім - гідроліз естеру та утворення аміду процедурами, описаними в іншому місці, та добре відомими спеціалістам у рівні техніки;



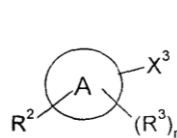
(V)



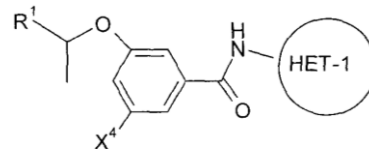
(VII)

або

(c) реакція сполуки формули (VIII) зі сполукою формули (IX)



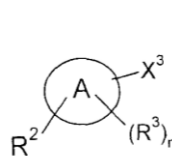
(VIII)



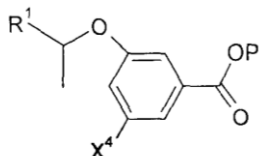
(IX)

де X^3 - відщеплювана група або металоорганічний реагент та X^4 - гідроксильна група, або X^3 - гідроксильна група та X^4 - відщеплювана група або металоорганічний реагент, та де R^1 є такою, як визначено для формули (I) або є її попередником;

спосіб (c) також можна завершувати, застосовуючи естер інтермедіату формули (X), а потім - гідроліз естеру та утворення аміду процедурами, описаними в іншому місці, та добре відомими спеціалістам у рівні техніки;



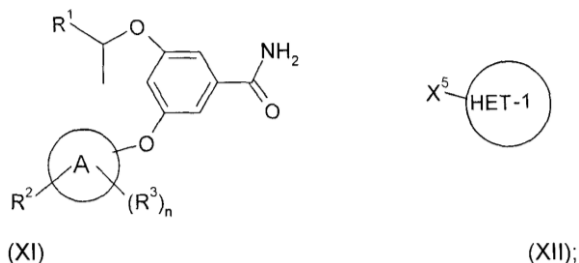
(VIII)



(X)

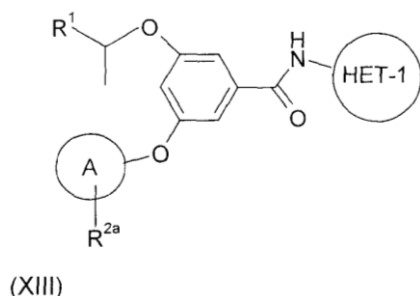
або

або
(d) реакція сполуки формули (XI) зі сполукою формули (XII),



де X^5 - відщеплювана група; та де R^1 є такою, як визначено для формули (I) або є її попередником; або

е) реакція сполуки формули (XIII)



де R^{2a} - попередник до R^2 як $-CONR^4R^5$ або $-SO_2R^4R^5$, наприклад, карбонова кислота, естер або ангідрид (для $R^2 = -CONR^4R^5$) або еквіваленти сульфенової кислоти (для $R^2 = -SO_2NR^4R^5$); з аміном формули $-NR^4R^5$,

та потім, якщо потрібно:

i) перетворення сполуки формули (I) у ще одну сполуку формули (I);

ii) перетворення попередника R^1 в R^1 ;

iii) видалення будь-яких захисних груп; та/або

iv) утворення її солі.

Придатні відщеплювані групи X^1 - X^5 для способів b)-d) - будь-яка відщеплювана група, відома у рівні техніки для цих типів реакцій, наприклад, галоген, алкоксил, тіофлуорметансульфонілоксил, метансульфонілоксил, або п-толуолсульфонілоксил; або група (наприклад, гідроксильна група), яку можна перетворити у відщеплювану групу (наприклад, групу окситрифенілфосфонію) на місці.

Придатні попередники до R^1 охоплюють гідроксил або захищений гідроксил, наприклад, будь-яку, придатну захищену гідроксильну групу, відому в рівні техніки, наприклад, прості етери, напри-

клад, метилетер, або силілетери, наприклад, $-OSi[(1-4C)алкіл]_3$ (де кожний (1-4C)алкіл незалежно вибрано з наступного: метил, етил, пропіл, ізопропіл, та третбутил). Приклади таких груп триалкілсилілу - триметилсиліл, триетилсиліл, триізопропілсиліл та трет-бутилдиметилсиліл. Подальші придатні силілетери є такими, що містять феніл та заміщений феніл, наприклад, $-Si(PhMe_2)$ та $-Si(TolMe_2)$ (де Tol = метилбензол). Подальші придатні захисні групи для гідроксилу наведено нижче. Саму R^1 потім можна генерувати видаленням, якщо присутня захисна група гідроксилу, та потім реакцією, наприклад, з 2-(флуоросульфоніл)дифлуороцтовою кислотою в присутності купрум(I)йодиду, що дає сполуку, де R^1 дифлуорометоксиметил. Цю реакцію ілюстровано в схемі 1. Інші R^1 можна генерувати подібно або способами, добре відомими в рівні техніки, дивись, наприклад, Bull. Chem. Soc. Japan, 73 (2000), 471-484, 471-484, International Patent application WO 2002/050003 та Bioorganic та Medicinal Chemistry Letters, (2001), 11, 407.

Сполуки формул (III)-(XII) є у продажу або є відомими у рівні техніки, або їх можна отримати способами, відомими у рівні техніки, наприклад, як показано у супроводжувальних прикладах. Для подальшої інформації про способи отримання таких сполук ми посилаємо на наші РСТ-публікації WO 03/000267, WO 03/015774, WO 03/000262, WO 2004/076420, WO 2005/054200, WO 2005/054233, WO 2005/044801 та WO 2005/056530 та посилання там. Взагалі, зрозуміло, що будь-який зв'язок арил-О або алкіл-О можна створити нуклеофільним заміщенням або способами каталізу металом, необов'язково, у присутності придатної основи.

Сполуки формули (XIII) можна отримувати, наприклад, способами, показаними в а)-d) та/або способами, згаданими вище для сполук формул (III)-(XII).

Сполуки формул (III), (IX), (X), (XI) та (XIII) можна отримувати реакцією придатних попередників зі сполуками формули (V) або їх похідними, що залежать від природи групи R^1 або її попередника, наприклад, нуклеофільним заміщенням відщеплюваної групи X^1 в сполуці формули (V). Сполуки формули (V) звичайно, є в продажу або їх можна отримувати простими взаємоперетвореннями функціональної групи зі сполук, що є в продажу, або способами, наведеними в літературі. Якщо сполука формули (V) містить попередник R^1 , групу R^1 можна генерувати в сполуці формули (III), (IX), (X), (XI) або (XIII) як додатку, застосовуючи, наприклад, реакції, ілюстровані нижче в схемах 1 та 2. Приклади для ілюстрації показано в схемах 1 та 2 нижче, та/або в супроводжувальних прикладах.

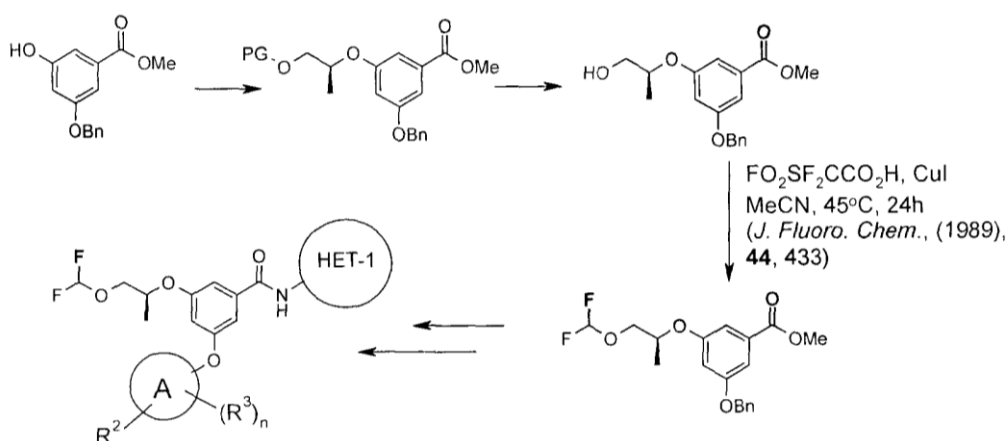


Схема 1

де:

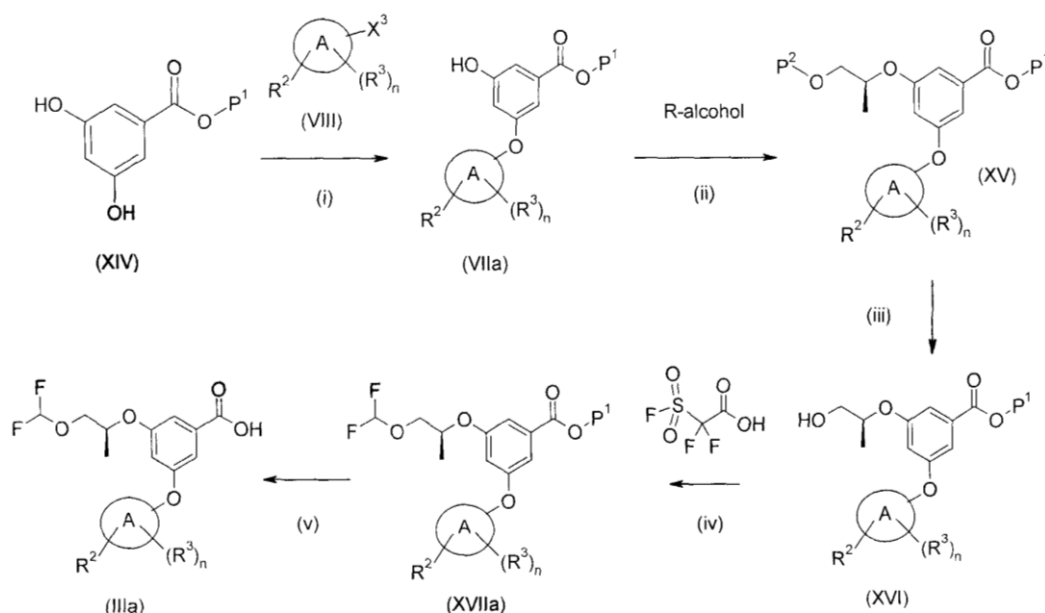
PG - захисна група та R^2 , R^3 , A, n та HET-1 є такими, як визначено для формули (I).

Схема 2

де:

R^2 , R^3 , A та n є такими, як визначено для формули (I), P^1 та P^2 - придатні захисні групи, наприклад, (1-4C)алкіл, та X^3 - відщеплювана група, наприклад, хлор. Умови придатної реакції для стадій (i)-(v) схеми 2 є наступними:

Стадія (i) містить реакцію формули (XIV) зі сполукою формули (VIII), наприклад, 5-хлоро-N,N-диметил-піразин-2-карбоксамід, у присутності придатної основи, наприклад, цезій карбонату, у придатному розчиннику, наприклад, ДМСО, та при придатній температурі, наприклад, 0 - 60°C, краще, приблизно, 50°C.

Стадія (ii) містить реакцію сполуки формули (VII) з R-спиртом, наприклад, (2R)-1-[(2-метилпропан-2-іл)окси]пропан-2-ол, у присутності придатного фосфіну, наприклад, трифенілфосфіну, та азодикарбоксилату, наприклад, діетилазо-

дикарбоксилату, у придатному розчиннику, наприклад, ТГФ, та при придатній температурі, наприклад, 0-10°C, краще, приблизно, 0°C.

Стадія (iii) містить нагрівання розчину формули (XV) у придатній кислоті, наприклад, мурашиній кислоті, при придатній температурі, наприклад, 0-50-100°C, краще, приблизно, 90°C.

Стадія (iv) містить реакцію сполуки формули (XVI) з 2,2-дифлуоро-2-флуоросульфонилоцтовою кислотою в присутності придатного каталізатора, наприклад, купрум(I)йодиду, у придатному розчиннику, наприклад, ацетонітрил, та при придатній температурі, наприклад, 0-100°C, краще, приблизно, 55°C.

Стадія (v) містить реакцію сполуки формули (XVIIa) із придатною основою, наприклад, NaOH, у придатному розчиннику, наприклад, NMP та

воді, та при придатній температурі, наприклад, 0-25°C, краще, приблизно, 0°C.

Альтернативно, сполуки формули (IIIa), де R¹ - дифлуорометоксиметил, можна отримувати згідно зі схемою 3, як показано нижче.

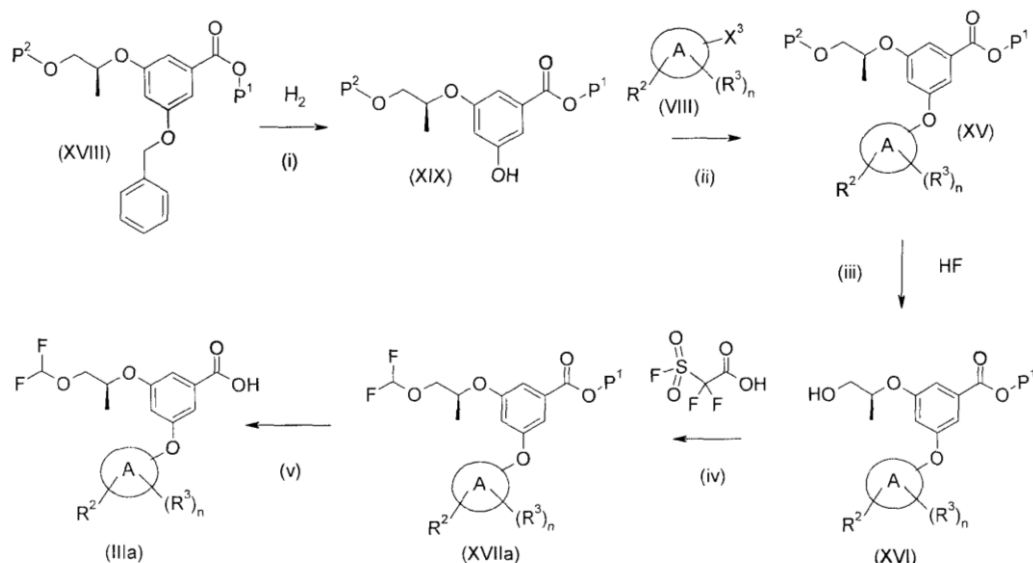


Схема 3

де:

R², R³, A та n є такими, як визначено для формули (I), P¹, та P² - придатні захисні групи, наприклад, (1-4C)алкіл та TIPS, відповідно, та X³ - відщеплювана група, наприклад, хлор. Умови придатних реакцій для стадій (i)-(v) схеми 2 є наступними:

Стадія (i) містить реакцію сполуки формули (XVIII) з воднем у присутності придатного каталізатора, наприклад, 10 % паладію на активованому вуглеці, та при придатній температурі, наприклад, 0-25°C, краще, приблизно, 21°C.

Стадія (ii) містить реакцію сполуки формули (XIX) зі сполукою формули (VIII), наприклад, 5-хлоро-N,N-диметил-піразин-2-карбоксамідом, у присутності придатної основи, наприклад, калій карбонату, у придатному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, та при придатній температурі, наприклад, 0-200°C, краще, приблизно, температура дефлегмації.

Стадія (iii) містить реакцію сполуки формули (XV) з гідрогенфлуоридом у придатному розчиннику, наприклад, ТГФ, та при придатній температурі, наприклад, 0-25°C, краще, приблизно, 21°C.

Стадія (iv) містить реакцію сполуки формули (XVI) із 2,2-дифлуоро-2-флуоросульфонилоцтовою кислотою, у присутності придатного каталізатора, наприклад, купрум(I)йодиду, у придатному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, та при придатній температурі, наприклад, 0-100°C, краще, приблизно, 55°C.

Стадія (v) містить реакцію сполуки формули (XVIIa) з придатною основою, наприклад, LiOH, у придатному розчиннику, наприклад, ТГФ та метанолі, та при придатній температурі, наприклад, 0-25°C, краще, приблизно, 21°C.

Приклади перетворень сполуки формули (I) у ще одну сполуку формули (I) добре відомі спеціалістам у рівні техніки, охоплюють взаємоперетворення функціональної групи, наприклад, гідроліз, гідрогенізацію, гідрогеноліз, окиснення або відновлення, та/або подальше функціоналізацію типовими реакціями наприклад, амідне або каталізоване металом сполучення, або реакції нуклеофільного заміщення. Прикладом могло бути відщеплення замісника R²=хлор, наприклад, реакцією з воднем при атмосферному або підвищеному тиску у придатному розчиннику, наприклад, ТГФ/метанолі або етанолі.

Зрозуміло, що замісники R², R³ та/або R⁶ можна вводити у молекулу при будь-якій придатній точці в синтетичній послідовності, або вони можуть бути присутніми у вихідних матеріалах. Попередник одного з цих замісників можуть бути присутніми у молекулі на стадіях способу а)-е), і потім бути перетвореним у бажаний замісник як кінцева стадія для утворення сполуки формули (I); а далі, де потрібно, -

i) перетворення сполуки формули (I) у ще одну сполуку формули (I);

ii) перетворення попередника R¹ в R¹;

iii) видалення будь-яких захисних груп; та/або

iv) утворення її солі.

Конкретні умови реакції для вищезгаданих реакцій є наступними, якщо P¹ - захисна група, P¹, пере важно, - (1-4C)алкіл, наприклад, метил або етил:

Спосіб а) - реакції сполучення аміногруп з карбоновими кислотами для утворення амідів добре відомі у рівні техніки. Наприклад,

(i) застосування реакції придатного сполучення, наприклад, реакції сполучення карбодіміду здійснюють з EDAC (і-(3-диметиламінопропіл)-3-

етилкарбодіімідгідрохлорид) у присутності диметиламінопіридину (DMAP) у придатному розчиннику, наприклад, дихлорметані (ДХМ), хлороформі або диметилформаміді (ДМФ) при кімнатній температурі; або

(ii) реакція, в якій карбоксильну групу активовано реакцією хлоридної кислоти з оксалілхлоридом або 1-хлоро-N,N,2-триметил-1-пропеніламіном у присутності придатного розчинника, наприклад, ДХМ або ДМФ. Хлоридна кислота далі може реагувати зі сполукою формули (IV) у присутності основи, наприклад, триетиламіну або піридину, у придатному розчиннику, наприклад, хлороформі або ДХМ при температурі між 0°C та 80°C.

Спосіб b) - сполуки формули (V) та (VI) можуть реагувати разом у придатному розчиннику, наприклад, ДМФ або тетрагідрофурані (ТГФ), з основою, наприклад, натрій гідридом або калій трет-бутоксидом, при температурі у діапазоні 0-200°C, необов'язково, застосовуючи мікрохвильове нагрівання або каталіз сполукою металу, наприклад, паладій(II)ацетатом, паладієм на вуглецю, купрум(II)ацетатом або купрум(I)йодидом; альтернативно, сполуки формули (V) та (VI) можуть реагувати разом у придатному розчиннику, наприклад, ТГФ або ДХМ, з придатним фосфіном, наприклад, трифенілфосфіном, та азодикарбоксилатом, наприклад, діетилазодикарбоксилатом; спосіб b) також можна виконувати, застосовуючи попередник естеру формули (VII), наприклад, похідне арилонітрилу або трифлуорметилу, а потім - перетворення до карбонової кислоти та утворення амідів як раніше описано;

Спосіб c) - Сполуки формули (VIII) та (IX) можуть реагувати разом у придатному розчиннику, наприклад, ДМФ або ТГФ, з основою, наприклад, натрій гідридом або калій трет-бутоксидом, при температурі в діапазоні 0-200°C, необов'язково, застосовуючи мікрохвильове нагрівання або каталіз сполуками металу, наприклад, паладій(II)ацетатом, паладієм на вуглецю, купрум(II)ацетатом, купрум(I)йодидом або бромотрис(трифенілфосфін)купрумом(I); спосіб c) також можна виконувати, застосовуючи попередник естеру формули (X), наприклад, похідне арилонітрилу або трифлуорметилу, а потім - перетворення до карбонової кислоти та утворення амідів як раніше описано;

Спосіб d) - реакцію сполуки формули (XI) зі сполукою формули (XII) здійснювати можна здійснювати в полярному розчиннику, наприклад, ДМФ або неполярному розчиннику, наприклад, ТГФ із сильною основою, наприклад, натрій гідридом або калій трет-бутоксидом, при температурі між 0 та 200°C, необов'язково, застосовуючи мікрохвильове нагрівання або каталіз сполукою металу, наприклад, паладій(II)ацетатом, паладієм на карбоні купрум(II)ацетатом або купрум(I)йодидом;

Спосіб e) - реакції сполучення аміногрупи з карбоновою або сульфоновіою кислотами або похідними кислот для утворення амідів є добре відомими у рівні техніки та описаними вище для способу а).

Вважаємо, що деякі інтермедіати формули (III), (VI), (VII), (IX) та/або (XI) є новими та становлять незалежний аспект винаходу.

Вважаємо, що деякі інтермедіати формули (III), (IX) та/або (XI), де R¹ визначено тут, є новими та становлять незалежний аспект винаходу.

Вважаємо, що деякі інтермедіати формули (XIII) є новими та становлять незалежний аспект винаходу.

Протягом способу виготовлення може бути сприятливим застосовувати захисну групу для функціональної групи у молекулі. Захисні групи можна видаляти будь-яким придатним способом, який описано в літературі, або відомий спеціалісту хіміку як придатний для видалення даної захисної групи, вибирають способи видалення захисної групи з мінімальним ушкодженням для інших груп у молекулі.

Конкретні приклади захисних груп наведено нижче для зручності, у котрих "нижча" означає, що група, котрої це стосується, переважно має 1-4 атоми карбону. Зрозуміло, що ці приклади не є вичерпними. Наведені нижче конкретні приклади способів видалення захисних груп подібно не є вичерпними. Застосування конкретно не згаданих захисних груп та способів зняття захисту, звичайно, є у межах винаходу.

Карбоксильна захисна група може бути залишком аліфатичного або араліфатичного спирту, що утворює естер, або силанол, що утворює естер (названий спирт або силанол переважно містять 1-20 атомів карбону). Приклади карбоксильних захисних груп охоплюють наступне: групи (1-12C)алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом (наприклад, ізопропіл, т-бутил); групи (нижчий алкіл)-(нижчий алкоксил) (наприклад, метоксиметил, етоксиметил, ізобутоксиметил); групи (нижчий алкіл)-(нижчий аліфатичний ацилоксил), (наприклад, ацетоксиметил, пропіонілоксиметил, бутирилоксиметил, півалоілоксиметил); групи (нижчий алкіл)-(нижчий алкоксикарбонілоксил) (наприклад, 1-метоксикарбонілоксиметил, 1-етоксикарбонілоксиметил); групи алкіл-(нижчий арил) (наприклад, п-метоксибензил, о-нітробензил, п-нітробензил, бензгідріл та фталідил); групи три(нижчий алкіл)силіл (наприклад, триметилсиліл та т-бутилдиметилсиліл); групи (нижчий алкіл)-три(нижчий алкіл)силіл (наприклад, триметилсилілетил); та групи (2-6C)алкеніл (наприклад, аліл та вінілетил).

Способи, конкретно придатні для видалення карбоксильних захисних груп, охоплюють, наприклад, гідроліз, каталізований кислотою, металом або ферментом.

Приклади захисних груп гідроксилу охоплюють наступні групи: метил, т-бутил, нижчий алкеніл (наприклад, аліл); нижчий алканоліл (наприклад, ацетил); нижчий алкоксикарбоніл (наприклад, т-бутоксикарбоніл); (нижчий алкеніл)-оксикарбоніл (наприклад, алілоксикарбоніл); алкоксикарбоніл-(нижчий арил) (наприклад, бензоілоксикарбоніл, п-метоксибензілоксикарбоніл, о-нітробензілоксикарбоніл, п-нітробензілоксикарбоніл); нижчий триалкіл/арилсиліл (наприклад, триметилсиліл, т-

бутилдиметилсиліл, т-бутилдифенілсиліл); тетрагідропіран-2-іл; (нижчий алкіл)-арил (наприклад, бензил); та (нижчий алкіл)-триарил (наприклад, трифенілметил). Приклади захисних груп аміну охоплюють форміл, аралкіл (наприклад, бензил та заміщений бензил, наприклад, п-метоксибензил, нітробензил та 2,4-диметоксибензил та трифенілметил); ди-п-анізилметил та фурилметил; нижчий алкоксикарбоніл (наприклад, т-бутоксикарбоніл); нижчий алкенілоксикарбоніл (наприклад, алілоксикарбоніл); алкоксикарбоніл-(нижчий арил) (наприклад, бензилоксикарбоніл, п-метоксибензилоксикарбоніл, о-нітробензилоксикарбоніл, п-нітробензилоксикарбоніл; триалкілсиліл (наприклад, триметилсиліл та т-бутилдиметилсиліл); алкіліден (наприклад, метиліден); бензиліден та заміщений бензиліден.

Способи, придатні для видалення захисних груп гідроксилу та аміну охоплюють, наприклад, нуклеофільне заміщення, кислотний, основний, каталізований металом або ферментом гідроліз, каталітичний або фотокаталітичний гідрогеноліз/гідрогенізацію для груп, наприклад, о-нітробензилоксикарбонілу, або із флуорид-іонами для груп силілу. Наприклад, захисні групи метилетеру для груп гідроксилу можна видаляти триметилсилілійодидом. Захисну групу трет-бутил-етеру для групи гідроксилу можна видаляти гідролізом, наприклад, застосовуючи хлоридну кислоту в метанолі.

Приклади захисних груп для груп аміду охоплюють агалкоксиметил (наприклад, бензилоксиметил та заміщений бензилоксиметил); алкоксиметил (наприклад, метоксиметил та триметилсилілетоксиметил); триалкіл/арилсиліл (наприклад, триметилсиліл, т-бутилдиметилсиліл, т-бутилдифенілсиліл); триалкіл/арилсилілоксиметил (наприклад, т-бутилдифенілсилілоксиметил, т-бутилдифенілсилілоксиметил); 4-алкоксифеніл (наприклад, 4-метоксифеніл); 2,4-ді(алокси)феніл (наприклад, 2,4-диметоксифеніл); 4-алкоксибензил (наприклад, 4-метоксибензил); 2,4-ді(алокси)бензил (наприклад, 2,4-ді(метоксил)бензил); та алк-1-еніл (наприклад, аліл, бут-1-еніл та заміщений вініл, наприклад, 2-фенілвініл).

Групи аралкоксиметилу можна вводити на групу аміду реакцією останньої групи із придатним агалкоксиметилхлоридом, та видаленням каталітичною гідрогенізацією. Групи алкоксиметилу, триалкіл/арилсилілу та триалкіл/силілоксиметилу можна вводити реакцією аміду із придатним хлоридом та видаленням кислотою; або у випадку груп, що містять силіл, флуорид-іонами. Групи алкоксифенілу та алкоксибензилу легко вводили арилуванням або алкілуванням із придатними галогенідами та видаляти окисненням церій амоній нітратом. Зрештою, групи алк-1-енілу можна вводити реакцією аміду із придатним альдегідом та видаляти кислотою.

Також заявляємо альтернативні та переважні аспекти та втілення описаних тут сполук винаходу у вищезгаданих інших фармацевтичних композиціях, способах, методах, застосуванні та особливостях виробництва медикаменту.

Наступні приклади призначені для ілюстрації та не призначені обмежувати цю заявку. Кожна наведена сполука представляє конкретний та незалежний аспект винаходу. У наступних не обмежувальних прикладах, якщо не встановлено інше:

(i) випаровування проводили роторним випаровуванням під зниженням тиском та підготовчі процедури проводили після видалення твердих залишків, наприклад, засобом видалення вологи фільтрацією;

(ii) операції проводили при кімнатній температурі, тобто у діапазоні 18-25°C та під атмосферою інертного газу, наприклад, аргону або азоту;

(iii) виходи наведено тільки для ілюстрації та не є обов'язково максимально досяжним

(iv) стриктури кінцевих продуктів формули (I) підтверджували ядерним магнітним резонансом (звичайно, протонним) (ЯМР) та способами мас-спектрометрії; величини хімічних зсувів протонного магнітного резонансу виміряли на дельта-шкалі, та мультиплетності піків показані наступним чином: s, синглет; d, дублет; t, триплет; t, мультиплет; br, широка; q, квартет; квінтиплет, квінтет; секстет

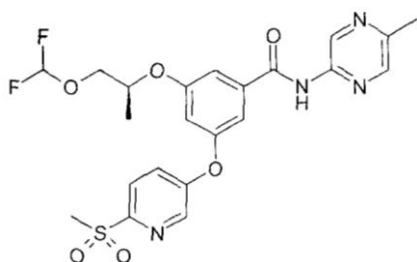
(v) інтермедіати, звичайно, не повністю охарактеризовано та чистоту визначали тонкошаровою хроматографією (ТШХ), високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ), інфрачервоним (ІЧ) або ЯМР-аналізом;

(vi) флеш-хроматографію проводили на оксиді кремнію, якщо не встановлено інше.

Скорочення

ДХМ	дихлорметан;
DEAD	діетилазодикарбоксилат;
DIAD	діізопропілазодикарбоксилат;
DIPEA	N,N-діізопропілетиламін;
ДМА	диметилацетамід;
ДМСО	диметилсульфоксид;
ДМФ	диметилформамід;
EDAC	1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлорид;
НАТУ	O-(7-азобензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроніум гексофлуорофосфат;
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія;
HPMC	гідроксил роїлметилцелюлоза;
PXMC	рідинна хроматографія/мас-спектроскопія;
NMP	N-метил-2-піролідон;
ЯМР	спектроскопія ядерного магнітного резонансу;
КТ	кімнатна температура;
ТГФ	тетрагідрофуран;
ТФА	трифлуороцтова кислота;
CDCl ₃	дейтерохлороформ;
MgSO ₄	магній сульфат;
PTFE	політетрафлуоретилен;
TIPS	триізопропілсиліл.

Приклад 1: 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-N-(5-метилпіразин-2-іл)-5-(6-метилсульфонілпіридин-3-іл)окси-бензамід

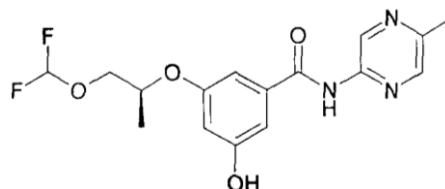


Суміш 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-гідроксил-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензаміду (190 мг, 0,54 ммоль), 5-бром-2-метилсульфоніл-піридину (CAS-номер 98626-95-0) (140 мг, 0,59 ммоль), цезій карбонату (350 мг, 1,08 ммоль) та бромотрис(трифенілфосфін)купруму(I) (101 мг, 0,11 ммоль) у ДМА (5 мл) перемішували у мікрохвильовому реакторі при 160°C протягом 6 годин. Етилацетат (50 мл) додавали та суміш промивали водою (50 мл), розсоллом (50 мл), сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі. Сирий залишок хроматографували на оксиді кремнію, елюючи 10-100% етилацетатом в ізогексані, що дає бажану сполуку (19 мг).

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,40 (d, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,96-4,05 (m, 2H), 4,65-4,72 (m, 1H), 6,26 (t, 1H), 6,86 (t, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,46-7,49 (m, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 9,52 (d, 1H); m/z 509 (M+H)⁺

Отримання 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-гідроксил-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензаміду описано нижче.

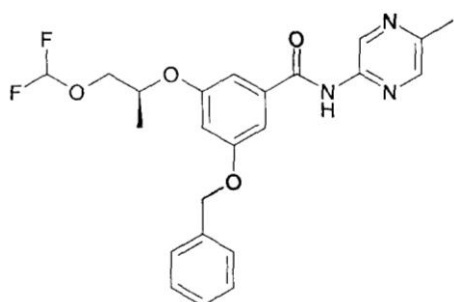
3-[(2S)-1-(Дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-гідроксил-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензамід



3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-N-(5-метилпіразин-2-іл)-5-фенілметокси-бензамід (0,48 г, 1,08 ммоль) розчиняли в етанолі (10 мл) та ТГФ (10 мл) та колбу вакуумували та продували аргоном (3 рази). Додавали 10% паладій на карбоні (48 мг) та колбу вакуумували далі та, зрештою, продували газом воднем. Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 20 годин. Реакційну суміш вакуумували та продували аргоном (3 рази) та каталізатор видаляли фільтрацією через целіт®. Фільтрат концентрували у вакуумі, що дає бажану сполуку (0,38 г).

¹H ЯМР δ (d₆-ДМСО): 1,19 (d, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,85-3,95 (m, 2H), 4,65-4,72 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 10,82 (s, 1H); m/z 354 (M+H)⁺

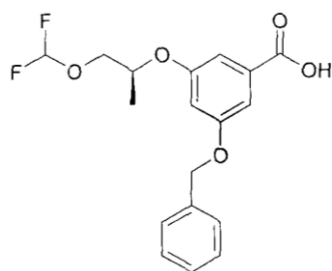
3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-N-(5-метилпіразин-2-іл)-5-фенілметокси-бензамід



1-Хлоро-N,N,2-триметил-проп-1-ен-1-амін (0,26 мл, 2,0 ммоль) додавали до розчину 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-фенілметокси-бензойної кислоти (0,54 г, 1,5 ммоль) у ДХМ (20 мл) та перемішували протягом 1 години. 5-Додавали метилпіразин-2-амін (CAS-номер 5521-58-4) (335 мг, 3,1 ммоль), а потім - піридин (0,25 мл, 3,1 ммоль), і реакцію перемішували протягом подальших 30 хвилин перед концентруванням у вакуумі та розподіляли між етилацетатом (50 мл) та водою (50 мл). Водний шар далі екстрагували етилацетатом (50 мл) та поєднану органіку промивали водою (50 мл), розсоллом (50 мл), сушили (MgSO_4), та концентрували у вакуумі. Сирий залишок хроматографували на оксиді кремнію, елюючи 40-100% етилацетатом в ізогексані, що дає бажану сполуку (0,48 г).

^1H ЯМР δ (CDCl_3): 1,39 (d, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,96-4,05 (m, 2H), 4,63-4,70 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,30 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,35-7,48 (m, 5H), 8,17 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,58 (d, 1H); m/z 444 ($\text{M}+\text{H}^+$)

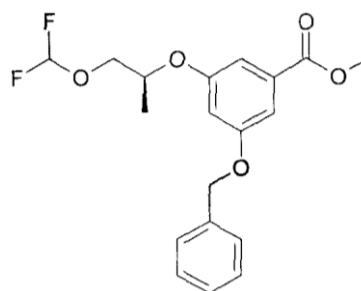
3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-фенілметокси-бензойна кислота



Літій гідроксид моногідрат (19 мг, 0,45 ммоль) у воді (2 мл) додавали до метил 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-фенілметокси-бензоату (0,11 г, 0,3 ммоль) у ТГФ (4 мл) і суміш перемішували при КТ протягом 20 годин. ТГФ видаляли у вакуумі та водний шар регулювали до рН 3 лимонною кислотою потім екстрагували в етилацетат (2×30 мл). Органіку промивали водою (30 мл), розсоллом (30 мл), сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник видаляли у вакуумі, що дає бажану сполуку (0,1 г).

^1H ЯМР δ (d_6 -ДМСО): 1,27 (d, 3H), 4,00 (m, 2H), 4,75 (секстет, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,72 (t, 1H), 6,87 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,41 (m, 5H), 12,95 (s, 1H); m/z 351 ($\text{M}+\text{H}^+$)

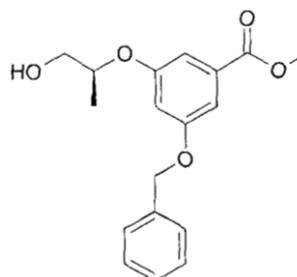
Метил 3-[(2S)-1-(Дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-фенілметокси-бензоат



2,2-Дифлуоро-2-флуоросульфеніл-оцтову кислоту (CAS-номер 1717-59-5) (0,239 мл, 2,31 ммоль) додавали краплями з перемішуванням до дегазованої суміші метил 3-[(2S)-1-гідроксипропан-2-іл]окси-5-фенілметокси-бензоату (0,73 г, 2,31 ммоль) та купрум(І)йодиду (88 мг, 0,46 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) при 45°C. Реакцію перемішували при 45°C протягом 24 годин. Розчинник видаляли у вакуумі та етилацетат (30 мл) додавали. Органіку промивали водою (30 мл), розсоллом (30 мл), сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник видаляли у вакуумі. Залишок хроматографували на оксиді кремнію, елюючи із градієнтом 0-30% етилацетату в ізогексані, що дає бажану сполуку (0,11 г).

^1H ЯМР δ (CDCl_3): 1,37 (d, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,00 (m, 2H), 4,63 (секстет, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,28 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,41 (m, 6H); m/z 367 ($\text{M}+\text{H}^+$)

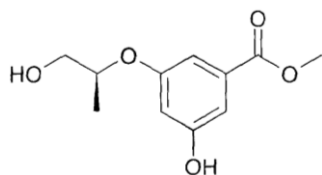
Метил 3-[(2S)-1-гідроксипропан-2-іл]окси-5-фенілметокси-бензоат



Бромометилбензол (1,89 г, 7,20 ммоль) додавали до суміші метил 3-гідроксил-5-[(2S)-1-гідроксипропан-2-іл]окси-бензоату (1,55 г, 6,86 ммоль) та калій карбонату (1,89 г, 0,014 моль) у ДМФ (16 мл) та реакцію перемішували при КТ протягом 20 годин. Додавали етилацетат (40 мл) та суміш промивали водою (40 мл), насиченим розчином натрій гідрокарбонату (40 мл), розсоллом (40 мл), сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник видаляли у вакуумі. Залишок хроматографували на оксиді кремнію, елюючи із градієнтом 0-100% етилацетату в ізогексані, що дає бажану сполуку (1,7 г).

^1H ЯМР δ (CDCl_3): 1,30 (d, 3H), 1,95 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,53 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,78 (t, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,45 (m, 5H); m/z 317 ($\text{M}+\text{H}^+$)

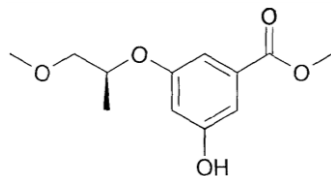
Метил 3-гідроксил-5-[(2S)-1-гідроксипропан-2-іл]окси-бензоат



Йодтриметилсилан (CAS-номер 16029-98-4) (115 мл, 0,79 моль) додавали до розчину метил 3-гідроксил-5-[(2S)-1-метоксипропан-2-іл]окси-бензоату (CAS-номер 863504-77-2) (38,01 г, 0,158 моль) в ацетонітрилі (500 мл) та перемішували протягом 24 годин. Додавали метанол (300 мл) та реакцію перемішували протягом 10 хвилин. 10% мас.об.% Водний натрій тіосульфат пентагідрат (100 мл) додавали до суміші та перемішували протягом 20 хвилин. Реакційну суміш нейтралізували насиченим розчином водного натрій гідрокарбонату, органічні розчинники видаляли у вакуумі, та продукт екстрагували етилацетатом (4×100 мл). Комбіновані органічні шари сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинники видаляли у вакуумі. Сирий матеріал кристалізували з етилацетату, що дає бажану сполуку (16,8 г).

^1H ЯМР δ (d_6 -ДМСО): 1,18 (d, 3H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,35 (секстет, 1H), 4,80 (t, 1H), 6,57 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 9,75 (s, 1H); m/z 304 ($\text{M}+\text{H}^+$)

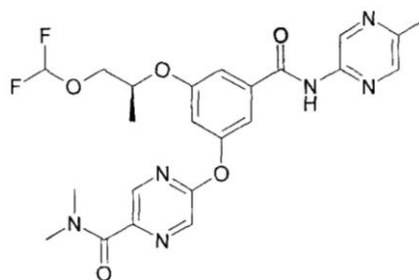
Метил 3-гідроксил-5-[(2S)-1-метоксипропан-2-іл]окси-бензоат



Метил 3-[(2S)-1-метоксипропан-2-іл]окси-5-фенілметокси-бензоат (CAS-номер 851885-42-2) (50,0 г, 0,152 ммоль) розчиняли у суміші ТГФ:етанол (600 мл), та колбу вакуумували та продували азотом (3 рази). Додавали 10% паладій на карбоні (5,0 г), та колбу вакуумували далі й, зрештою, продували газом воднем. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 20 годин до завершення. Реакційну суміш вакуумували та продували азотом (3 рази). Каталізатор відфільтровували, та фільтрат концентрували у вакуумі, що дає бажану сполуку (36,7 г).

^1H ЯМР δ (d_6 -ДМСО): 1,2 (d, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,55 (m, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 9,8 (s, 1H)

Приклад 2: 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоіл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксамід



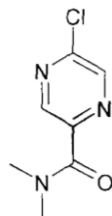
Суміш 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-гідроксил-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензаміду (0,19 г, 0,54 ммоль), 5-хлоро-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду (100 мг, 0,54 ммоль) та калій карбонату (149 мг, 1,08 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) перемішували у мікрохвильовому реакторі при 140°C протягом 5 годин та суміш концентрували у вакуумі. Додавали етилацетат (50 мл) та суміш промивали водою (50 мл), розсол (50 мл), сушили (MgSO_4) та концентрували у вакуумі. Сирий залишок хроматографували на оксиді кремнію, елюючи 0-5% метанолом у ДХМ, що дає бажану сполуку (150 мг).

^1H ЯМР δ (CDCl_3): 1,40 (d, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,95-4,05 (m, 2H), 4,64-4,71 (m, 1H), 6,26 (t, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,40 (t, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,53 (d, 1H); m/z 503 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Отримання 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-гідроксил-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензаміду описано раніше.

Отримання 5-хлоро-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду описано нижче.

5-хлоро-N,N-диметил-піразин-2-карбоксамід

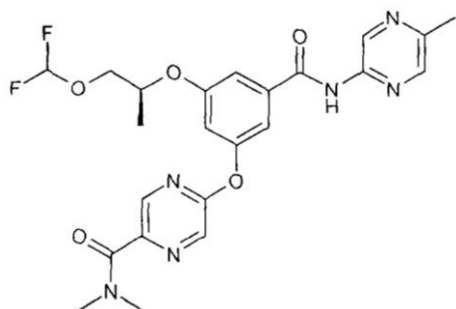


Оксалілхлорид (1,7 мл, 19 ммоль) додавали до суспензії 5-хлорпіразин-2-карбонової кислоти (CAS-номер 36070-80-1) (2,53 г, 16,0 ммоль) у дихлорметані (25 мл) та ДМФ (4 краплі) при КТ та під аргоном. Суміші дозволяли перемішуватися протягом 1,5 години, потім концентрували у вакуумі, та осад перерозчиняли в дихлорметані (25 мл). Потім краплями додавали диметиламін (2М в ТГФ, 8,77 мл, 17,6 ммоль), а потім - триетиламін (4,9 мл, 35 ммоль) та дозволяли перемішуватися протягом подальших 5,5 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та осад перерозчиняли в дихлорметані та фільтрували. Фільтрат хроматографували на оксиді кремнію, елюючи із градієнтом 50-100% етилацетату в ізогексанах, що дає бажану сполуку (1,88 г).

^1H ЯМР δ (CD_3OD): 3,34 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 8,90 (s, 1H), 8,92 (s, 1H); m/z 186 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Альтернативний спосіб отримання 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-

метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду наведено нижче:



1-Хлоро-N,N,2-триметил-1-пропеніламін (6,9 мл, 52,3 ммоль) додавали до розчину 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-диметилкарбамоїл)піразин-2-іл]окси-бензойної кислоти (17,2 г, 41,8 ммоль) у ДХМ (250 мл) та перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хвилин. Додавали 5-метилпіразин-2-амін (9,1 г, 83,6 ммоль) та піридин (6,8 мл, 83,6 ммоль) та реакцію перемішували протягом ночі. Розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок розчиняли в етилацетаті (200 мл), промивали водою (2×100 мл), лимонною кислотою (1N, 100 мл), насиченим розчином натрій гідрокарбонату (2×100 мл) та насиченим розсолон (10 мл), сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на оксиді кремнію, елюючи із градієнтом 25-100% етилацетату в ізогексані, що дало продукт як безбарвну піну (11,2 г). До 200 мг цього матеріалу додавали діетилетер (1 мл) та отриману суспензію суспендували протягом ночі інтенсивним перемішуванням. Отриману білу тверду речовину відокремлювали фільтрацією та сушили під вакуумом. Рентгенівською дифракцією на порошку визначали, що цей матеріал має у значній мірі кристалічний характер. Отриманий матеріал (9,2 г) розподіляли на дві порції (3,5 г та 5,7 г). До меншої порції (3,5 г) додавали діетилетер (12,5 мл) та до більшої порції (5,7 г) додавали діетилетер (20 мл). Більшу порцію засівали кристалічним матеріалом, отриманим раніше (50 мг). Обидві порції перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Отриманий безбарвний твердий речовини відокремлювали фільтрацією, комбінували та сушили у вакуумі. Отриманий матеріал (6,1 г, 29%) мав рентгенівську дифракцію на порошку, що узгоджується з такою для кристалічного матеріалу, отриманого раніше, та описаною для наведеної нижче форми А 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду. Дані ¹H ЯМР та мас-спектрометрії згошуються з даними, отриманими при застосуванні попереднього способу.

5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксамід, форму А, охарактеризовано за умови, принаймні, однієї з наступних 26-величин, виміряних при застосуванні випромінювання CuKα:

20,3 та 15,6. 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксамід форму А, головним чином, охарактеризовано діаграмою рентгенівської дифракції на порошку, як показано на Фіг. А. Десять найбільших піків показано у таблиці А.

Таблиця А

Десять найбільших піків рентгенівської дифракції на порошку для 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду форми А

Кут 2-тета (2θ)	Інтенсивність %	Відносна інтенсивність
20,325	100	д.і.
15,646	94,3	д.і.
23,15	46,2	д.і.
22,424	43,8	д.і.
9,266	39,1	д.і.
25,707	34,8	д.і.
26,21	32,9	д.і.
18,72	28,5	д.і.
26,485	28,5	д.і.
8,425	28,5	д.і.

д.і. = дуже інтенсивна

Згідно із заявленим винаходом запропоновано кристалічну форму 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду, форму А, котра має у рентгенограмі рентгенівської дифракції на порошку, принаймні, один конкретний пік, приблизно, при 2-тета = 20,3°.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано кристалічну форму, форму А, котра має у рентгенівській дифрактограмі на порошку, принаймні, один конкретний пік, приблизно, при 2-тета = 15,6°.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано кристалічну форму 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду, форма А, котра має у рентгенівській дифрактограмі на порошку, принаймні, два специфічні піки, приблизно, при 2-тета = 20,3° та 15,6°.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано кристалічну форму 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду, форма А, котра має у рентгенівській дифрактограмі на порошку конкретні піки, приблизно, при 2-тета = 20,3, 15,6, 23,2, 22,4, 9,3, 25,7, 26,2, 18,7, 26,5 та 8,4°.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано кристалічну форму 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду, форма А, котра

має у рентгенівській дифрактограмі на порошку по суті такі ж самі, як у рентгенівській дифрактограмі на порошку, показаний на Фіг. А.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано кристалічну форму 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду, форма А, котра має у рентгенівській дифрактограмі на порошку, принаймні, один конкретний пік при 2-тета = 20,3° плюс або мінус 0,5° 2-тета.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано кристалічну форму 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду, форма А, котра має у рентгенівській дифрактограмі на порошку, принаймні, один конкретний пік при 2-тета = 15,6° плюс або мінус 0,5° 2-тета.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано кристалічну форму 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду, форма А, котра має у рентгенівській дифрактограмі на порошку, принаймні, два конкретні піки при 2-тета = 20,3° та 15,6°, де названі величини можуть бути плюс або мінус 0,5° 2-тета.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано кристалічну форму 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду, форма А, котра має у рентгенівській дифрактограмі на порошку конкретні піки при 2-тета = 20,3, 15,6, 23,2, 22,4, 9,3, 25,7, 26,2, 18,7, 26,5 та 8,4°, де названі величини можуть бути плюс або мінус 0,5° 2-тета.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано кристалічну форму 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду, форма А, котра має у рентгенівській дифрактограмі на порошку, принаймні, один конкретний пік при 2-тета = 20,3°.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано кристалічну форму 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду, форма А, котра має у рентгенівській дифрактограмі на порошку, принаймні, один конкретний пік при 2-тета = 15,6°.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано кристалічну форму 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду, форма А, котра має у рентгенівській дифрактограмі на порошку, принаймні, два конкретні піки при 2-тета = 20,3° та 15,6°.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано кристалічну форму 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду, форма А, котра має у рентгенівській дифрактограмі на порошку

конкретні піки при 2-тета = 20,3, 15,6, 23,2, 22,4, 9,3, 25,7, 26,2, 18,7, 26,5 та 8,4°.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано кристалічну форму 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду, форма А, котра має рентгенівську дифрактограму на порошку як показано на Фіг. А.

Аналіз DSC показує, що 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксамід, форма А, є низькоплавкою твердою речовиною з початком плавлення при 75,0° С та піком при 83,1° С (Фіг. В).

Отже, згідно із заявленим винаходом запропоновано кристалічну форму 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду, форма А, з початком плавлення, приблизно, при 75,0° С та піком, приблизно, при 83,1° С.

Отже, згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб отримання кристалічної форми 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду, котрий полягає у кристалізації 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду з розчину 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду в діетилетері.

Коли встановлено, що заявлений винахід стосується кристалічної форми 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду, форма А, ступінь кристалічності - більше, приблизно, 60%, краще більше, приблизно, 80%, переважно більше, приблизно, 90% та переважніше більше, приблизно, 95%.

5-[3-[(2S)-1-(Дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксамід, форма А, має рентгенівські дифрактограми на порошку, по суті, такі ж самі, як рентгенівські дифрактограми на порошку, показані на Фіг. А, та мають, по суті, десять найбільших піків (величини кута 2-тета), показаних у таблиці А. Зрозуміло, що величини 2-тета у рентгенівській дифрактограмі на порошку можуть злегка змінюватися від одного пристрою до іншого або від одного зразка до іншого, та, таким чином, цитовані величини не слід уважати абсолютними.

Відомо, що можна отримати рентгенівську дифрактограму на порошку, котра має одну або більше похибок виміру залежно від умов виміру (наприклад, застосованого оснащення або приладу). Зокрема, звичайно, відомо, що інтенсивності у рентгенівській дифрактограмі на порошку можуть змінюватися залежно від умов виміру. Отже, слід розуміти, що 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-

метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксамід, форму А, заявленого винаходу не обмежено кристалами, що дають рентгенівські дифрактограми на порошках, ідентичні рентгенівській дифрактограмі на порошку, показаній на Фіг. А, та будь-які кристали, що дають, по суті, такі ж самі, які показані на Фіг. А, рентгенівські дифрактограми на порошку, охоплено у межах заявленого винаходу. Спеціаліст у рівні техніки рентгенівської дифракції на порошку здатен мати судження щодо рентгенівських дифрактограм на порошку.

Спеціалістам у рівні техніки рентгенівської дифракції на порошку слід усвідомлювати, що відносна інтенсивність піків може бути залежною, наприклад, від гранул розміром більше 30 мікрон та не унітарного співвідношення геометричних розмірів, котрі можуть впливати на аналіз зразків. Спеціалісту також слід розуміти, що позиція відбиття може залежати від певного кута відбиття, при котрому зразок перебуває у дифрактометрі та калібрування нуля дифрактометра. Площинність поверхні зразка також може мати невеликий вплив. Отже, дані наведених рентгенограм дифракційних смуг не вважаються абсолютними величинами. (Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction - X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures).

Звичайно, похибка виміру кута дифракції у рентгенівській дифрактограмі на порошку приблизно, дорівнює 5% або менше, зокрема, плюс або мінус 0,5° 2-тета, та такий ступінь похибки виміру слід брати до уваги коли при обговоренні рентгенівської дифрактограми на порошку на Фіг. А та при читанні таблиці А. Крім того, слід розуміти, що інтенсивності можуть змінюватися залежно від умов експерименту та підготовки зразку (переважного орієнтування).

Деталі застосованих способів

Рентгенівська дифракція на порошку

Таблиця В

% Відносна інтенсивність*	Визначення
25-100	д.і. (дуже інтенсивна)
10-25	s (сильна)
3-10	m (середня)
1-3	w (слабка)

* Відносні інтенсивності отримано з дифрактограм, виміряних при постійних щілинах

Прилад для аналізу: Сименс D5000.

Спектри рентгенівської дифракції на порошку визначали розміщенням зразку кристалічного матеріалу на основу з тонкого диску монокристалу силіцію фірми Сименс та розподіленням зразку тонким шаром за допомогою предметного скла. Зразок обертали при 30 обертах за хвилину (для уточнення статистики підрахунку) та опромінювали рентгенівським променем мідної довготонкофокусної трубки, керованою при 40 кВ та 40 мА з довжиною хвилі 1,5406 ангстремів. Колімоване рент-

генівське джерело пропускали через апарат V20 з автоматичною змінною дивергенцією щілини та відбитим випромінюванням, спрямованим через антирозсіювальну щілину 2 мм та щілину детектора 0,2 мм. Зразок опромінювали протягом 1 секунди при 0,02 ступені зростання 2-тета (безперервний режим сканування) з інтервалом 2 ступені - 40 ступенів 2-тета у способі тета-тета. Час випробування дорівнював 31 хвилині та 41 секунд. Прилад оснащено сцинтиляційним лічильником як детектором. Контроль та збір даних робили операційною програмою Dell Optiplex 686 NT 4,0 Workstation, що працює з наступним: дифракція + програмне забезпечення. Спеціалістам у рівні техніки рентгенівської дифракції на порошку слід усвідомлювати, що відносна інтенсивність піків може бути залежною, наприклад, від гранул розміром більше 30 мікрон та не унітарного співвідношення геометричних розмірів, котрі можуть впливати на аналіз зразків. Спеціалісту також слід розуміти, що позиція відбиття може залежати від певного кута відбиття, при котрому зразок перебуває у дифрактометрі та калібрування нуля дифрактометра. Площинність поверхні зразка також може мати невеликий вплив. Отже, дані наведених рентгенограм дифракційних смуг не вважаються абсолютними величинами

Диференціальна сканувальна калориметрія

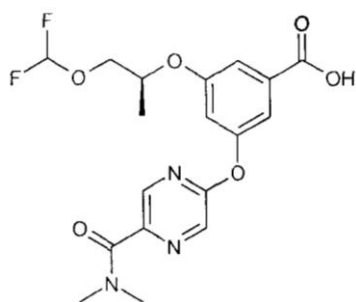
Прилад аналізу: Mettler DSC820e.

Типово менше 5 мг матеріалу в 40 мкл алюмінієвому резервуарі, оснащену кришкою з отвором, нагрівали при температурі у діапазоні 25°C-325°C при постійній швидкості нагрівання 10°C за хвилину. Застосовували чистий газ азот зі швидкістю потоку 100 мл за хвилину.

Суспендування 5-[3-((2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл)окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду

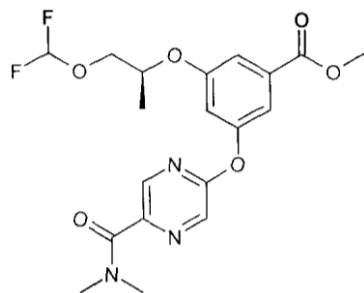
Спектр рентгенівської дифракції на порошку 5-[3-((2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл)окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду показав, що вихідний матеріал є аморфним. Для отримання кристалічної форми, форми А, приблизно 500 мг матеріалу розміщували в колбу з магнітним перемішуванням, та додавали, приблизно, 2 мл діетилетеру, потім колбу щільно герметизували кришкою. Потім кашку залишали перемішуватися магнітною мішалкою при температурі навколишнього середовища (25°C). Через 2 дні зразок видаляли з мішалки, кришку знімали, та кашку залишали сушитися в умовах навколишнього середовища до аналізу XRPD та DSC. Способом XRPD визначали, що отриманий матеріал (форма А) був кристалічним та бачили, що він був відмінним від вихідного аморфного матеріалу. Цей матеріал (форма А) мав точку плавлення 75,0°C (повнялення).

3-[(2S)-1-(Дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[5-(диметилкарбамоїл)піразин-2-іл]окси-бензойна кислота



Метил 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[5-(диметилкарбамоїл)піразин-2-іл]окси-бензоат (19,8 г, 46,6 ммоль) розчиняли у ТГФ (300 мл) та додавали метанол (100 мл) та LiOH (1N, 51,3 мл), а потім - воду краплями до помутніння. Отриманий розчин перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Органіку видаляли випаровуванням під зниженим тиском. Водну кашку розводили водою (100 мл), промивали етилацетатом (200 мл), потім підкислювали додаванням хлоридної кислоти (2N) до осадження твердого осаду. Отриману суспензію екстрагували етилацетатом (2×200 мл). Комбіновані органічні екстракти промивали водою (200 мл) та розсолем (200 мл), сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували під зниженим тиском, що дало продукт (17,2 г, 90%). ¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,39 (d, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,93-4,05 (m, 2H), 4,60-4,69 (m, 1H), 6,26 (t, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,17 (s, 1H); m/z 412 (M+H)⁺

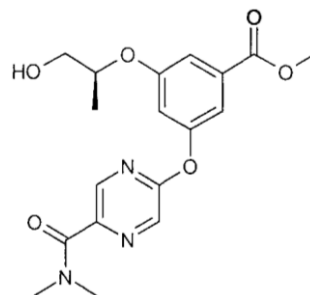
Метил 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[5-(диметилкарбамоїл)піразин-2-іл]окси-бензоат



2,2-Дифлуоро-2-флуоросульфоніл-оцтову кислоту (CAS-номер 1717-59-5) (0,84 мл, 8,05 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) додавали краплями шприцом протягом 90 хвилин до дегазованої перемішуваної суміші метил 3-[5-(диметилкарбамоїл)піразин-2-іл]окси-5-[(2S)-1-гідроксипропан-2-іл]окси-бензоату (1,5 г, 22,0 ммоль) та купрум(І)йодиду (154 мг, 4,55 ммоль) в ацетонітрилі (300 мл) при 55°C. Летючі складові видаляли під зниженим тиском та залишок переносили в ДХМ. Суміш фільтрували та розчинник видаляли під зниженим тиском. Осад очищали флеш-хроматографією на оксиді кремнію, елюючи із градієнтом 25%-100% етилацетату в ізогексані, що дало продукт (16,5 г, 62%). ¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,38 (3H, d), 3,15 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,93-4,05 (2H, m), 4,62-4,68 (1H, m), 6,27 (1H, t),

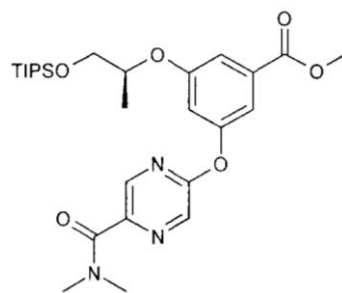
6,95 (1H, t), 7,44-7,45 (1H, m), 7,49-7,51 (1H, m), 8,36 (1H, s), 8,53 (1H, s); m/z 404 (M+H)⁺

Метил 3-[5-(диметилкарбамоїл)піразин-2-іл]окси-5-[(2S)-1-гідроксипропан-2-іл]окси-бензоат



Розчин гідрогенфлуориду (70% у піридині, 3,25 мл) додавали до метил 3-[5-(диметилкарбамоїл)піразин-2-іл]окси-5-[(2S)-1-трипропан-2-іл]ілоксипропан-2-іл]окси-бензоат у ТГФ (300 мл) у тефлоновій посудині, і отриманий розчин перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Потім додавали розчин гідрогенфлуориду (70% у піридині, 3,25 мл), і реакцію перемішували протягом додаткових 66 годин. Реакцію гасили дуже ретельним додаванням насиченого водного розчину натрій гідрокарбонату до досягнення розчином pH 8. Водний шар екстрагували етилацетатом (2×500 мл) та поєднану органіку сушили (MgSO₄). Розчинник видаляли під зниженим тиском та залишок очищали флеш-хроматографією на колонці з оксидом кремнію, елюючи 25-100% етилацетатом в ізогексані, що дало продукт (13,2g, 98%). ¹H ЯМР δ (CDCl₃) 1,32 (3H, d), 1,93 (1H, d), 3,17 (6H, d), 3,74-3,79 (1H, m), 3,91 (3H, s), 4,54-4,60 (1H, m), 6,96 (1H, t), 7,43 (1H, d), 7,51 (1H, d), 8,36 (1H, d), 8,53 (1H, d); m/z 376 (M+H)⁺

Метил 3-[5-(диметилкарбамоїл)піразин-2-іл]окси-5-[(2S)-1-трипропан-2-іл]ілоксипропан-2-іл]окси-бензоат

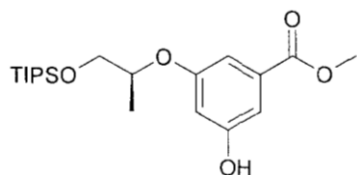


Суміш метил 3-гідроксил-5-[(2S)-1-трипропан-2-іл]ілоксипропан-2-іл]окси-бензоату (40,2 г, 105 ммоль), 5-хлоро-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду (20,5 г, 110 ммоль) та калій карбонату (36,3 г, 263 ммоль) в ацетонітрилі (500 мл) перемішували при нагріванні з дефлегматором протягом 6 годин. Летючі складові видаляли під зниженим тиском та додавали етилацетат (500 мл) та воду (500 мл). Органічний шар відокремлювали, водний шар реекстрагували етилацетатом (250 мл) та поєднану органіку промивали водою (500

мл), розсолем (500 мл), сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували під зниженим тиском, що дало продукт (55,6 г, 100%). ^1H ЯМР δ (CDCl_3) 1,01-1,07 (21H, m), 1,34 (3H, d), 3,14-3,16 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,72-3,77 (1H, m), 3,87-3,92 (4H, m), 4,51 (1H, m), 6,95 (1H, t), 7,39-7,40 (1H, m), 7,50-7,51 (1H, m), 8,34 (1H, d), 8,53 (1H, d); m/z 532 ($\text{M}+\text{H}^+$)

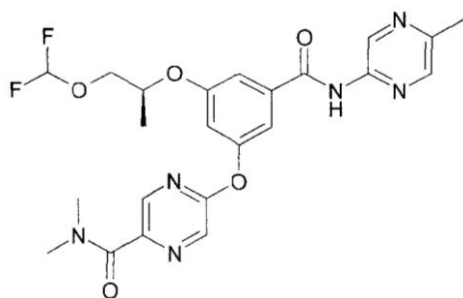
Отримання 5-хлоро-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду описано раніше.

Метил 3-гідроксил-5-[(2S)-1-трипропан-2-ілсилілоксипропан-2-іл]окси-бензоат



До розчину метил 3-фенілметокси-5-[(2S)-1-трипропан-2-ілсилілоксипропан-2-іл]окси-бензоату (CAS-номер 871657-71-5) (47,3 г, 0,1 моль) в етанолі (500 мл) додавали 10% паладій на активованому вуглеці (5 г) під шаром азоту. Реакцію перемішували в атмосфері водню протягом 16 годин. Після цього часу каталізатор відфільтровували та розчинник випаровували під зниженим тиском, що дало продукт (38,1 г, 100%). ^1H ЯМР δ (CDCl_3) 1,01-1,12 (22H, m), 1,32 (3H, d), 3,69-3,77 (2H, m), 3,89 (3H, s), 4,48 (1H, q), 6,62 (1H, t), 7,10 (1H, d), 7,18 (1H, t); m/z 381 ($\text{M}-\text{H}^+$)

Подальший альтернативний спосіб отримання 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду наведено нижче:



До 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[5-(диметилкарбамоїл)піразин-2-іл]окси-бензойної кислоти (74,2 г, 180 ммоль) додавали ДМФ (1,4 мл, 18 ммоль). Завантажували дихлорметан (810 мл) та оксалілхлорид (25,2 мл, 289 ммоль), та реакцію залишали перемішуватися при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин. Розчинник випаровували під зниженим тиском, азеотропували толуолом (2×600 мл), та отриману олію розчиняли у піридині (392 мл) та дихлорметані (500 мл).

Розчин 5-метилпіразин-2-аміну (CAS-номер 5521-58-4) (29,7 г, 272 ммоль) у піридині (549 мл) вводили краплями до перемішаного розчину та реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 20 годин. Розчинник

випаровували під зниженим тиском та залишок переносили в етилацетат (1200 мл), промивали водою (1200 мл), 1M лимонною кислотою (2×780 мл), насиченим водним натрій гідрогенкарбонатом (2×780 мл), насиченим водним розсолем (780 мл), та комбіновані органічні екстракти сушили (MgSO_4) та випаровували під зниженим тиском, осад очищали флеш-хроматографією, що дало заголовну сполуку (66 г).

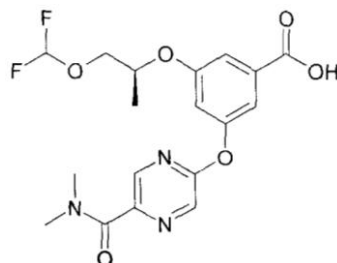
До зразку цього матеріалу (64 г, 127 ммоль) додавали діетилетер (640 мл), та отриману кашку перемішували протягом ночі.

Тверді речовини фільтрували, промивали діетилетером (320 мл) та сушили під вакуумом при температурі навколишнього середовища протягом ночі, що дало білу кристалічну тверду речовину (56 г).

Рентгенівська дифрактограма на порошку цього матеріалу відповідала описаній для 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)карбамоїл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду, формі A, описаній раніше. Дані ^1H ЯМР та мас-спектрометрії відповідали описаним раніше.

Отримання 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[5-(диметилкарбамоїл)піразин-2-іл]окси-бензойної кислоти описано нижче.

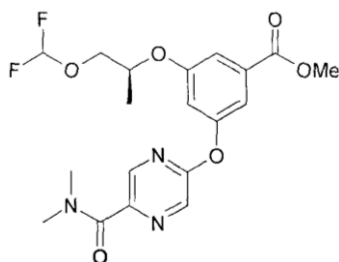
3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[5-(диметилкарбамоїл)піразин-2-іл]окси-бензойна кислота



До метил 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[5-(диметилкарбамоїл)піразин-2-іл]окси-бензоату (76,3 г, 179 ммоль) додавали NMP (534 мл), воду (305 мл) та розчин перемішували при 0°C . Уводили краплями 2N натрій гідроксид (152 мл, 305 ммоль) та реакцію перемішували протягом 4 годин. Уводили краплями оцтову кислоту (41 мл, 718 ммоль), а потім - воду (1068 мл) та додавали 1N HCl (400 мл) до досягнення pH 3, та деякий матеріал утворював масло. Водний шар екстрагували толуолом (3×988 мл) та поєднували з матеріалом, що утворював масло, котрий розчиняли в етилацетаті (988 мл), та комбіновані органічні шари промивали водою (988 мл), насиченим водним розсолем (988 мл), сушили (MgSO_4) та випаровували під зниженим тиском. Осад очищали флеш-хроматографією, елюючи 5% MeOH в дихлорметані, що дало заголовну сполуку (64 г).

^1H ЯМР δ ($\text{DMCO}-d_6$) 1,27 (3H, d), 3,03 (6H, s), 3,99-4,04 (2H, m), 4,76-4,80 (1H, m), 6,52-6,91 (1H, t), 7,21 (1H, t), 7,34-7,38 (2H, m), 8,42 (1H, d), 8,56 (1H, d)

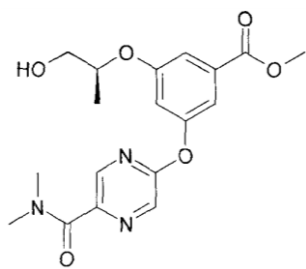
Метил 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[5-(диметилкарбамоїл)піразин-2-іл]окси-бензоат



Розчин метил 3-[5-(диметилкарбамоїл)піразин-2-іл]окси-5-[(2S)-1-гідроксипропан-2-іл]окси-бензоату (94 г, 250 ммоль) в ацетонітрилі (1130 мл) дегазували азотом, потім вводили купрум(І)йодид (9,54 г, 50 ммоль) та розчин нагрівали до 55°C. Уводили краплями розчин 2,2-дифлуоро-2-флуоросульфоніл-оцтової кислоти (CAS-номер 1717-59-5) (46,6 мл, 450 ммоль) в ацетонітрилі (188 мл). Через 3 години розчинник випаровували під зниженим тиском при 25°C. Залишок перенесли в дихлорметан (500 мл) та фільтрували. Тверді речовини потім промивали дихлорметаном до чистої промивної рідини. Розчинник випаровували під зниженим тиском при 25°C та осад очищали флеш-хроматографією, елюючи 100% етилацетатом, що дало заголовну сполуку (54 г).

^1H ЯМР δ (DMSO- d_6) 1,28 (3H, d), 2,99-3,08 (6H, m), 3,86 (3H, s), 3,98-4,07 (2H, m), 4,78-4,82 (1H, m), 6,50-6,90 (1H, t), 7,25 (1H, t), 7,38-7,40 (2H, m), 8,42 (1H, d), 8,55 (1H, d)

Метил 3-[5-(диметилкарбамоїл)піразин-2-іл]окси-5-[(2S)-1-гідроксипропан-2-іл]окси-бензоат

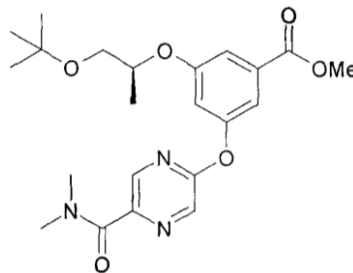


Розчин метил 3-[5-(диметилкарбамоїл)піразин-2-іл]окси-5-[(2S)-1-[(2-метилпропан-2-іл)окси]пропан-2-іл]окси-бензоату (170 г, 0,39 моль) у мурашиній кислоті (850 мл) нагрівали до 90°C протягом 3 годин. Додавали етилацетат (1700 мл), воду (1700 мл) та насичений водний розеол (850 мл) і водний шар відокремлювали та екстрагували етилацетатом (850 мл) та комбіновані органічні шари промивали насиченим водним розсолем (850 мл), сушили (MgSO_4) та випаровували під зниженим тиском. Залишок розчиняли етилацетатом (1500 мл), водою (1500 мл) та метанолом (150 мл). Натрій карбонат (170 г) додавали та двофазний розчин нагрівали під дефлегматором протягом 2 годин. Водний шар відокремлювали та органічний шар промивали водою (1700 мл). Комбіновані водні фази екстрагували етилацета-

том (850 мл) та комбіновані органічні шари сушили (MgSO_4) та випаровували під зниженим тиском. Осад очищали флеш-хроматографією, елюючи 100% етилацетатом, що дало заголовну сполуку (148 г).

^1H ЯМР δ (DMSO- d_6) 1,23 (3H, d), 3,04 (6H, s), 3,47-3,56 (2H, m), 3,86 (3H, s), 4,49-4,53 (1H, m), 4,86 (1H, t), 7,19 (1H, t), 7,34-7,35 (1H, m), 7,38-7,39 (1H, m), 8,42 (1H, d), 8,55 (1H, d)

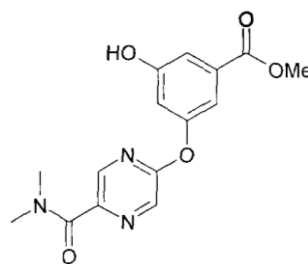
Метил 3-[5-(диметилкарбамоїл)піразин-2-іл]окси-5-[(2S)-1-[(2-метилпропан-2-іл)окси]пропан-2-іл]окси-бензоат



До метил 3-[5-(диметилкарбамоїл)піразин-2-іл]окси-5-гідроксил-бензоату (10 г, 32 ммоль) додавали трифенілфосфін (10,3 г, 39,4 ммоль), ТГФ (100 мл) та (2R)-1-[(2-метилпропан-2-іл)окси]пропан-2-ол (CAS-номер 136656-73-0) (5,21 г, 39,4 ммоль). Отриману кашку охолоджували до 0°C та діетилазодикарбоксилат (50% мас.об.% в толуолі, 13,7 мл, 39,4 ммоль) вводили краплями, підтримуючи температуру нижче 10°C. Через 2 години розчинник випаровували під зниженим тиском та це обробляли етилацетатом (23 мл). Тверді продукти видаляли фільтруванням та маточні рідини випаровували під зниженим тиском, вводили в етилацетат (23 мл) та ізогексан (53 мл), і отримані тверді речовини фільтрували, маточні рідини випаровували під зниженим тиском та отриманий осад очищали флеш-хроматографією, елюючи 80% етилацетатом/20% ізогексаном, що дало продукт (13,5 г).

^1H ЯМР δ (DMSO- d_6) 1,12 (9H, s), 1,25 (3H, d), 3,03 (6H, s), 3,41-3,45 (1H, m), 3,47-3,51 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,55-4,57 (1H, m), 7,20 (1H, t), 7,34-7,35 (1H, m), 7,40-7,41 (1H, m), 8,41 (1H, d), 8,54 (1H, d)

Метил 3-[5-(диметилкарбамоїл)піразин-2-іл]окси-5-гідроксил-бензоат



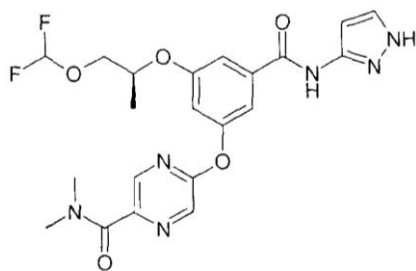
До метил 3,5-дигідроксибензоату (CAS-номер 2150-44-9) (85 г, 0,49 моль) додавали 5-хлоро-N,N-диметил-піразин-2-карбоксамід (88,9 г, 0,48 моль), ДМСО (1000 мл,) та цезій карбонат (418 г, 1,2

моль) і суміш нагрівали до 50°C протягом 3 годин. Уводили воду (1577 мл), а потім - діетилетер (540 мл). У водний шар уводили 5М розчин хлоридної кислоти (395 мл, 1,97 моль) та отриману білу тверду речовину фільтрували, промивали водою (2x311 мл) та сушили під вакуумом при 40°C над P₂O₅ протягом ночі, що дає бажану сполуку (143 г).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 3,03 (6H, s), 3,84 (3H, s), 6,92 (1H, t), 7,21-7,22 (1H, m), 7,28-7,29 (1H, m), 8,41 (1H, d), 8,53 (1H, d), 10,20 (1H, s)

Отримання 5-хлоро-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду описано раніше.

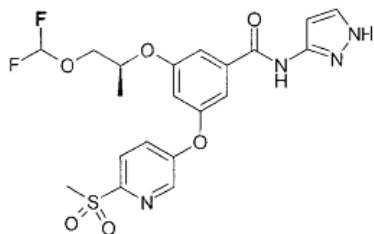
Приклад 3: 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-(1H-піразол-3-ілкарбамоїл)фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксамід



Трифлуороцтову кислоту (2 мл) додавали до розчину трет-бутил 3-[[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-(диметилкарбамоїл)піразин-2-іл]окси-бензоїл]аміно]піразол-1-карбоксилату (150 мг, 0,26 ммоль) у ДХМ (16 мл) та перемішували при КТ протягом 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, додавали ДХМ (20 мл) та суміш промивали водою (20 мл), насиченим розчином натрій гідрокарбонату (20 мл), розсоллом (20 мл), сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дає бажану сполуку (94 мг).

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,38 (d, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,95-4,03 (m, 2H), 4,62-4,69 (m, 1H), 6,25 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 9,71 (s, 1H), 10,04 (s, 1H); m/z 477 (M+H)⁺

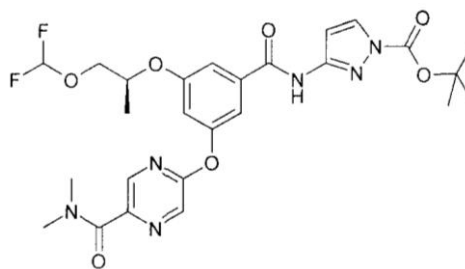
Приклад 4: 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-(6-метилсульфонілпіридин-3-іл)окси-N-(1H-піразол-3-іл)бензамід



Наступну сполуку отримували як у прикладі 3 із трет-бутил 3-[[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-(6-метилсульфонілпіридин-3-іл)окси-бензоїл]аміно]піразол-1-карбоксилату.

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,39 (d, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,95-4,04 (m, 2H), 4,64-4,71 (m, 1H), 6,26 (t, 1H), 6,83-6,86 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,45-7,48 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,65 (s, 1H); m/z 483 (M+H)⁺

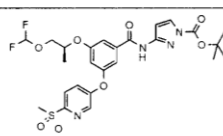
трет-Бутил 3-[[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-(6-метилсульфонілпіридин-3-іл)окси-бензоїл]аміно]піразол-1-карбоксилат



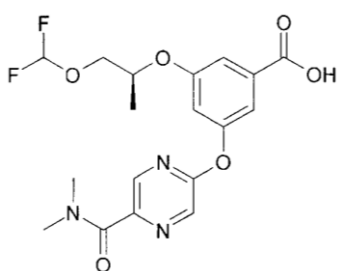
1-ХлороN,N,2-триметил-проп-1-ен-1-амін (0,11 мл, 0,80 ммоль) додавали до розчину 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[5-(диметилкарбамоїл)піразин-2-іл]окси-бензойної кислоти (0,22 г, 0,53 ммоль) в ДХМ (5 мл) та перемішували протягом 1 години. Додавали трет-бутил 3-амінопіразол-1-карбоксилат (CAS-номер 863504-94-1) (147 мг, 0,80 ммоль), потім - піридин (0,09 мл, 1,07 ммоль) і реакцію перемішували протягом подальших 45 хвилин перед концентруванням у вакуумі та розподіленням між етилацетатом (50 мл) та водою (50 мл). Водний шар далі екстрагували етилацетатом (50 мл) та поєднану органіку промивали водою (50 мл), розсоллом (50 мл), сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі. Сирий залишок хроматографували на оксиді кремнію, елюючи 20-50% етилацетатом в ізогексані, що дає бажану сполуку (0,15 г).

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,38 (d, 3H), 1,60 (s, 9H), 3,16 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,93-4,04 (m, 2H), 4,60-4,64 (m, 1H), 6,26 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,27-7,28 (m, 1H), 7,34 (t, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,97 (s, 1H); m/z 577 (M+H)⁺

трет-Бутил 3-[[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-(6-метилсульфонілпіридин-3-іл)окси-бензоїл]аміно]піразол-1-карбоксилат, застосований у виготовленні у прикладі 4, отримували аналогічно з 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-(6-метилсульфонілпіридин-3-іл)окси-бензойної кислоти.

Структура	m/z	ЯМР
	583 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР δ (CDCl ₃): 1,39 (d, 3H), 1,64 (s, 9H), 3,24 (s, 3H), 3,95 - 4,04 (m, 2H), 4,64 - 4,68 (m, 1H), 6,26 (t, 1H), 6,85 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,46 - 7,48 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,67 (s, 1H)

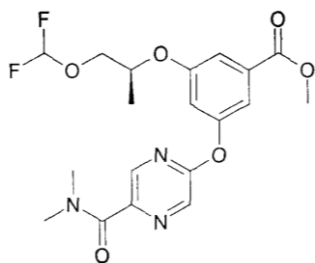
3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[5-(диметилкарбамоїл)піразин-2-іл]окси-бензойна кислота



Літій гідроксид моногідрат (45 мг, 1,06 ммоль) у воді (5 мл) додавали до розчину метил 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[5-(диметилкарбамоїл)піразин-2-іл]окси-бензоату (0,3 г, 0,71 ммоль) у ТГФ (10 мл) та перемішували при КТ протягом 20 годин. ТГФ видаляли у вакуумі та водний шар промивали етилацетатом (50 мл) для видалення будь-яких забруднень. Водний шар підкислювали та екстрагували етилацетатом (2×50 мл), потім поєднану органіку промивали розсолем (50 мл), сушили (MgSO₄) та розчинник видаляли у вакуумі, що дає бажану сполуку (0,22 г).

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,39 (d, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,93-4,05 (m, 2H), 4,60-4,69 (m, 1H), 6,26 (t, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,17 (s, 1H); m/z 412 (M+H)⁺

Метил 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[5-(диметилкарбамоїл)піразин-2-іл]окси-бензоат



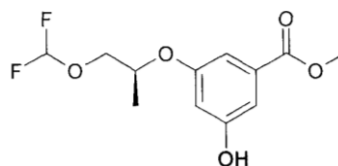
Суміш метил 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-гідроксил-бензоату (0,25 г, 0,91 ммоль), 5-хлоро-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду (168 мг, 0,91 ммоль) та калій карбонату (250 мг, 1,81 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) перемішували у мікрохвильовому реакторі при 140°C протягом 5 годин. Суміш

концентрували у вакуумі та додавали етилацетат (50 мл). Суміш промивали водою (50 мл), розсолем (50 мл), сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі. Залишок хроматографували на оксиді кремнію, елюючи 20-70% етилацетатом в ізогексані, що дає бажану сполуку (0,3 г).

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,38 (d, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,93-4,04 (m, 2H), 4,61-4,69 (m, 1H), 6,26 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,44-7,45 (m, 1H), 7,50-7,51 (m, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,53 (d, 1H); m/z 426 (M+H)⁺

Отримання 5-хлоро-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду описано раніше.

Метил 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-гідроксил-бензоат



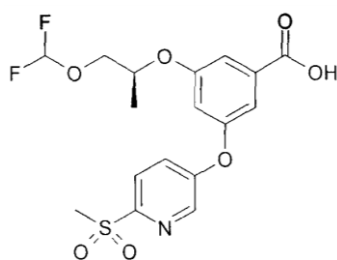
Метил 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-фенілметокси-бензоат (0,48 г, 1,1 ммоль) розчиняли в етанолі (10 мл) та ТГФ (10 мл) та колбу вакуумували та продували аргоном (3 рази). Додавали 10% паладій на карбоні (140 мг) та колбу вакуумували далі й, зрештою, продували газом воднем. Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 20 годин до завершення. Реакційну суміш вакуумували та продували аргоном (3 рази), потім каталізатор видаляли фільтрацією через целіт®. Фільтрат концентрували у вакуумі, що дає бажану сполуку (1,05 г).

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,35 (d, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,90-4,02 (m, 2H), 4,57-4,64 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 6,26 (t, 1H), 6,63 (t, 1H), 7,14-7,15 (m, 1H), 7,17-7,18 (m, 1H); m/z 275 (M-H)⁻

Отримання метил 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-фенілметокси-бензоату описано раніше.

Отримання 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-(6-метилсульфонілпіридин-3-іл)окси-бензойної кислоти описано нижче.

3-[(2S)-1-(Дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-(6-метилсульфонілпіридин-3-іл)окси-бензойна кислота

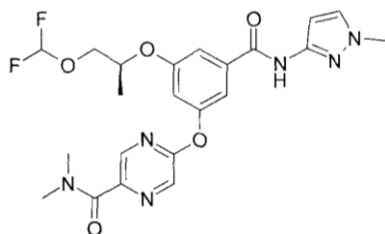


Суміш метил 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-гідроксил-бензоату (233 мг, 0,84 ммоль), 5-бром-2-метилсульфоніл-піридину (CAS-номер 98626-95-0) (200 мг, 0,84 ммоль), цезій карбонату (549 мг, 1,69 ммоль) та бромотрис(трифенілфосфін)купруму(I) (157 мг, 0,17 ммоль) в ДМА (5 мл) перемішували у мікрохвильовому реакторі при 160°C протягом 6 годин. Додавали етилацетат (50 мл) та воду й водний шар підкислювали та екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Поєднану органіку промивали розсоллом, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дає бажану сполуку (0,16 г).

¹H ЯМР δ (d₆-DMCO): 1,28 (d, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,95-4,04 (m, 2H), 4,78-4,85 (m, 1H), 6,71 (t, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H), 7,22-7,23 (m, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,66-7,70 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 12,85 (s, 1H); m/z 418 (M+H)⁺

Отримання метил 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-гідроксил-бензоату описано раніше.

Приклад 5: 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(1-метилпіразол-3-іл)карбамоїл]феноксид]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксамід

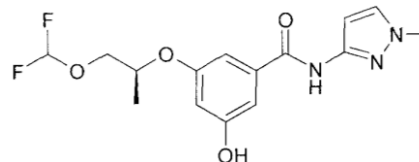


Суміш 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-гідроксил-N-(1-метилпіразол-3-іл)бензаміду (0,1 г, 0,29 ммоль), 5-хлоро-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду (66 мг, 0,35 ммоль) та калій карбонату (81 мг, 0,59 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) перемішували у мікрохвильовому реакторі при 160°C протягом 6 годин. Отриману суміш концентрували у вакуумі та додавали етилацетат (50 мл). Органіку промивали водою (50 мл), розсоллом (50 мл), сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок хроматографували на оксиді кремнію, елюючи 10-100% етилацетатом в ізогексані, що дає бажану сполуку (52 мг).

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,30 (d, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,85-3,97 (m, 2H), 4,56 (секстет, 1H), 6,18 (t, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 7,19-7,21 (m, 2H), 7,27-7,29 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,76 (s, 1H); m/z 491 (M+H)⁺

Синтез 5-хлоро-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду описано раніше.

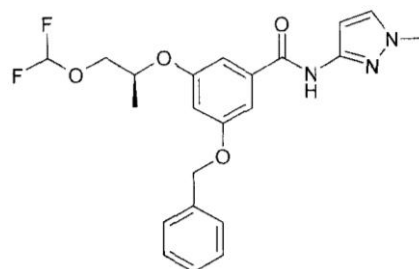
3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-гідроксил-N-(1-метилпіразол-3-іл)бензамід



3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-N-(1-метилпіразол-3-іл)-5-фенілметокси-бензамід (0,1 г, 0,23 ммоль) розчиняли в етанолі (3 мл) та ТГФ (3 мл) та колбу вакуумували й продували аргоном (3 рази). Додавали 10% паладій на карбоні (0,01 г) і колбу вакуумували далі та, зрештою, продували газом воднем. Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 20 годин до завершення. Реакційну суміш вакуумували та продували азотом (3 рази). Каталізатор відфільтровували через целіт та фільтрат концентрували у вакуумі, що дає бажану сполуку (70 мг).

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,28 (d, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,80-3,95 (m, 2H), 4,51 (секстет, 1H), 5,96-6,36 (t, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 8,83 (s, 1H); m/z 342 (M+H)⁺

3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-N-(1-метилпіразол-3-іл)-5-фенілметокси-бензамід



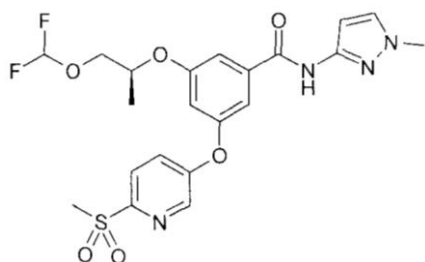
DIPEA (0,198 мл, 1,14 ммоль) додавали до суміші 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-фенілметокси-бензойної кислоти (0,10 г, 0,28 ммоль), 1-метилпіразол-3-аміну (CAS-номер 1904-31-0) (39 мг, 0,4 ммоль) та НАТУ (0,227 г, 0,6 ммоль) у ДМФ (3 мл) та перемішували при КТ протягом 20 годин. Додавали етилацетат (30 мл) та суміш промивали водою (30 мл), розсоллом (30 мл), сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок хроматографували на оксиді кремнію, елюючи із градієнтом 0-100% етилацетату в ізогексані, що дає бажану сполуку (0,1 г).

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,36 (d, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,82-3,95 (m, 2H), 4,48 (секстет, 1H), 5,00 (s, 2H), 6,19 (t, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,35 (m, 5H), 8,59 (s, 1H); m/z 432 (M+H)⁺

Синтез 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-фенілметокси-бензойної кислоти описано раніше.

Приклад 6: 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-N-(1-

метилпіразол-3-іл)-5-(6-метилсульфонілпіридин-3-іл)окси-бензамід



Суміш 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-гідроксил-N-(1-метилпіразол-3-іл)бензаміду (100 мг, 0,29 ммоль), 5-бром-2-метилсульфоніл-піридину (CAS-номер 98626-95-0) (77 мг, 0,32 ммоль), цезій карбонату (191 мг, 0,59 ммоль) та бромотрис(трифенілфосфін)купруму(I) (55 мг, 0,06 ммоль) в ДМА (5 мл) перемішували у мікрохвильовому реакторі при 160°C протягом 6 годин. Додавали етилацетат (50 мл) та промивали водою (50 мл), розсолон (50 мл), сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок хроматографували на оксиді кремнію, елюючи 10-80% етилацетатом в ізогексані, що дає бажану сполуку (31 мг).

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,30 (d, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,85-3,95 (m, 2H), 4,53-4,59 (m, 1H), 6,18 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,62 (s, 1H); m/z 495 (M-H)⁺

Синтез 3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-гідроксил-N-(1-метилпіразол-3-іл)бензаміду описано раніше.

Біологічні

Тести:

Біологічні дії сполуки формули (I) можна перевіряти наступним шляхом:

(1) Ферментна активність

Ферментну активність рекомбінантної панкреатичної GLK людини можна вимірювати інкубуванням GLK, АТФ та глюкози. Швидкість утворення продукту можна визначати аналізом сполучення з дегідрогеназою G-6-P, системою NADP/NADPH та вимірювання лінійного збільшення у часі оптичної щільності при 340 нм Brocklehurst et al (Diabetes 2004, 53, 535-541). Активацію GLK сполуками можна аналізувати, застосовуючи цей аналіз у присутності або відсутності GLKRP, як описано в Brocklehurst et al (Diabetes 2004, 53, 535-541).

Сполуки винаходу аналізували у відсутності GLKRP, як описано Brocklehurst et al, та активували глюкокіназу величинами EC₅₀, як показано нижче.

Таблиця С

Номер прикладу	Величина EC ₅₀ (мкмоль)
1	0,069
2	0,055
3	0,065
4	0,033
5	0,079
6	0,077

Продуктування рекомбінантної GLK та GLKRP:

GLK людини та GLKRP кДНК отримували способом PCR із панкреатичної та печінкової ІРНК людини, відповідно, застосовуючи встановлені техніки, описані в Sambrook J, Fritsch EF & Maniatis T, 1989. Затравки PCR призначали згідно з послідовностями GLK та GLKRP кДНК, показаними в Tanizawa et al. Proc Natl Acad Sci 1991 Aug 15;88(16): 7294-7 та Warner et al. Mamm Genome. 1995 Aug;6(8):532-6.

Клонування у векторах Bluescript II

GLK та GLKRP кДНК клонували в E. Coli, застосовуючи pBluescript II,

Трансформації

Трансформації E. Coli взагалі здійснювали електропорацією. Культури, 400 мл, штамів DH5a або BL21 (DE3) вирощували в L-бульйоні до OD 600 0,5 та збирали центрифугуванням при 2,000g. Клітини промивали двічі в охолодженій льодом дейонізованій воді, ресуспендували в 1 мл 10% гліцерину та зберігали в аліквотних пробах при -70°C. Ліговані суміші знесолювали, застосовуючи мембрани Millipore V series™ (0,0025 мм) розмір пори). Інкубували 40 мл клітин з 1 мл лігваної суміші або ДНК плазмід на льоду протягом 10 хвилин в 0,2 см кюветах для електропорації, та потім піддавали вібруванню, застосовуючи прилад Gene Pulser™ (BioRad) при 0,5 кВсм⁻¹, 250 мФ. Трансформанти вибирали на L-агарі, доповненому тетрациліном при 10 мг/мл або ампіциліном при 100 мг/мл.

Експресія

GLK експресували з вектору рTB375NBSE в клітинах E.coli BL21, створюючи рекомбінантний білок, що містить мітку 6-His, безпосередньо суміжну із N-термінальним метіоніном. Альтернативно, іншим придатним вектором є рET21(+)ДНК, Novagen, номер по каталогу 697703. Мітку 6-His застосовували для очищення рекомбінантного білку на колонці, наповненій нікель-нітрилотриоцтова кислота-агарозою від Qiagen (номер по каталогу 30250).

GLKRP експресували з вектору рFLAG СТС (IBI Kodak) в клітинах E.coli BL21, отримуючи рекомбінантний білок, що містить мітку C-термінального FLAG. Білок спочатку очищали іонообміном на DEAE-сефарозі, а потім - використанням мітки FLAG для кінцевого очищення на імуноафінній колонці M2 анти-FLAG від Sigma-Aldrich (номер по каталогу A1205).

(2) Пероральний тест на толерантність до глюкози (OGTT)

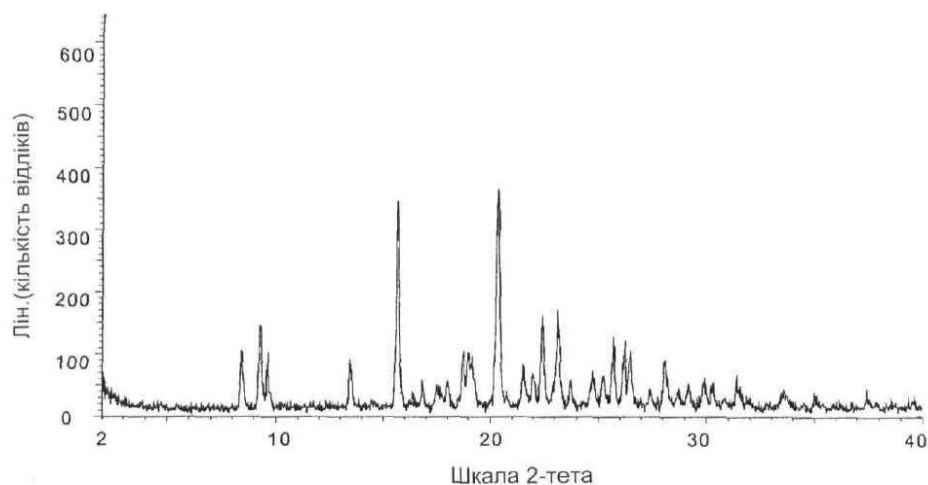
Пероральні тести на толерантність до глюкози (G.J Coore et al, British Journal of Pharmacology, (2006) 149, 328-335) робили на товстих fa/fa-щурах Zucker, що перебували у свідомості (вік 12-13 тижнів або старші), яких годували, дотримуючись дієти з високим вмістом жиру (45 % ккал жиру), принаймні, протягом двох тижнів до експерименту. Тварини голодували протягом 2 годин перед експериментами. Сполуку тесту або наповнювач надавали перорально за 120 хвилин перед пероральним застосуванням розчину глюкози дозою 2 г/кг маси тіла. Рівні глюкози крові вимірювали, засто-

совуючи глюкометр Accusheck, для визначення у зразках із хвоста, відібраних у різні моменти часу після застосування глюкози (за період часу 60 хвилин). Отримували криву залежності рівнів глюкози крові у часі та обчислювали площу під кривою (AUC) протягом 120 хвилин (час застосування глюкози - початок підрахунку часу). Процент відновлення у відхиленні глюкози визначали, застосовуючи AUC у контрольній групі з наповнювачем як нульовим процентом відновлення.

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. I. 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
- Gloyn, A.L. Noordam, K. Willemsen, M.A.A.P. Ellard, S. Lam, W.W.K. Campbell, I. W. Midgley, P. Shiota, C. Buettger, C. Magnuson, M.A. Matschinsky, F.M. та Hattersley, A.T.; *Diabetes* 52: 2433-2440
- 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 Herold, K. C. (1998) *New England Journal of Medicine* 338, 226-30
- Caro, J. F. Triester, S. Patel, 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 Connelly, S. (2001) *Diabetes* 50, 2287-95
- Shiota, M. Postic, C. Fujimoto, Y. Jetton, T. L. Dixon, K. Pan, D. Grimsby, J. Grippo, J. F. Magnuson, M. A. та Cherrington, A. D. (2001) *Diabetes* 50, 622-9
- Ferre, T. Pujol, A. Riu, E. Bosch, F. 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, I. 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, F. C. Huypens, P. Heimberg, H. та Pipeleers, D. G. (2001) *Diabetes* 50, 1-11
- Levin, B. E. (2001) *International Journal of Obesity* 25, supplement 5, S68-S72.
- Alvarez, E. Roncero, I. Chowen, J. A. Thorens, B. та Blazquez, E. (1996) *Journal of Neurochemistry* 66, 920-7
- Mobbs, C. V. Kow, L. M. та Yang, X. J. (2001) *American Journal of Physiology - Endocrinology & Metabolism* 281, E649-54
- Levin, B. E. Dunn-Meynell, A. A. та Routh, V. H. (1999) *American Journal of Physiology* 276, R1223-31
- Spanswick, D. Smith, M. A. Groppi, V. E. Logan, S. D. та Ashford, M. L. (1997) *Nature* 390, 521-5
- Spanswick, D. Smith, M. A. Mirshamsi, S. Routh, V. H. та Ashford, M. L. (2000) *Nature Neuroscience* 3, 757-8
- Levin, B. E. та Dunn-Meynell, A. A. (1997) *Мозки Research* 776, 146-53
- Levin, B. E. Govek, E. K. та Dunn-Meynell, A. A. (1998) *Мозки Research* 808, 317-9
- Levin, B. E. Brown, K. L. та Dunn-Meynell, A. A. (1996) *Мозки Research* 739, 293-300
- Rowe, I. C. Boden, P. R. та Ashford, M. L. (1996) *Journal of Physiology* 497, 365-77
- Fujimoto, K. Sakata, T. Arase, K. Kurata, K. Okabe, Y. та Shiraishi, T. (1985) *Life Sciences* 37, 2475-82
- Kurata, K. Fujimoto, K. та Sakata, T. (1989) *Metabolism: Clinical & Experimental* 38, 46-51
- Kurata, K. Fujimoto, K. Sakata, T. Etou, H. та Fukagawa, K. (1986) *Physiology & Behavior* 37, 615-20
- Jetton T.L. Liang Y. Pettepher C.C. Zimmerman E.C. Cox F.G. Horvath K. Matschinsky F.M. та Magnuson M.A. *J. Biol. Chem.* Feb 1994; 269: 3641-3654
- Reimann F. та Gribble F. M. *Diabetes* 2002 51: 2757-2763
- Cheung A. T. Dayanandan B. Lewis J. T. Korbitt G. S. Rajotte R. V. Bryer-Ash M. Boylan M. O. Wolfe M. M. Kieffer T. J. *Science*, Vol 290, Issue 5498, 1959-1962, 8 December 2000

Фігура А: Дифрактограма рентгенівської дифракції на порошок 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)кабамоіл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду, форми А.



Фігура В: Термограма DSC 5-[3-[(2S)-1-(дифлуорометокси)пропан-2-іл]окси-5-[(5-метилпіразин-2-іл)кабамоіл]фенокси]-N,N-диметил-піразин-2-карбоксаміду, форми А.

