



УКРАЇНА

(19) UA (11) 90843 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61P 3/10 (2006.01)
C07D 277/40 (2006.01)
C07D 277/46 (2006.01)
C07D 309/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 491/08 (2006.01)
C07D 521/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

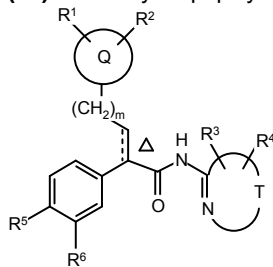
ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОЛУКИ ТРИ(ЦИКЛО)-ЗАМІЩЕНИХ АМІДІВ

1

2

- (21) a200507795
(22) 10.02.2004
(24) 10.06.2010
(86) PCT/US2004/003968, 10.02.2004
(31) 60/446,683
(32) 11.02.2003
(33) US
(31) 60/494,434
(32) 11.08.2003
(33) US
(31) 60/512,800
(32) 20.10.2003
(33) US
(46) 10.06.2010, Бюл.№ 11, 2010 р.
(72) ФАЙФ МЕТ'Ю КОЛІН ТОР, GB, ГАРДНЕР
ЛАЙЗА САРА, GB, НАВАНО МАСАО, JP, ПРОК-
ТЕР МАРТІН ДЖЕЙМС, GB, РАЗАМІЗОН КРІС-
ТЕЛЬ МАРІ, GB, СКОУФІЛД КАРЕН ЛЕЗЛІ, GB,
ШАХ ВІЛАСБЕН КАНДЖІ, GB, ЯСУДА КОСУКЕ, JP
(73) ПРОЗІДІОН ЛІМІТЕД, US
(56) WO 0112189 (A1) 22.02.2001
WO 0208209 (A1) 31.01.2002
US 4046768 (A) 06.09.1977
(57) 1. Сполука формули (I):



або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки,
де:

Q - арил, 5- або 6-членний гетероарил або 4-8-членна гетероциклічна група;
Т спільно з групою -N=C-, до якої він приєднаний, утворює гетероарил або гетероциклічну групу, де зв'язок N=C є єдиним місцем ненасиченості;
кожний з R¹ та R² незалежно один від одного є водень, гідроксил, галоген, ціано-, нітрогрупа, вініл, етиніл, метоксигрупа, OCF_nH_{3-n}, -N(C₀₋₄-алкіл)(C₀₋₄-алкіл), CHO або C₁₋₄-алкіл, факультативно заміщені 1-5 замісниками, вибраними незалежно один від одного з групи, яку складають галоген, гідроксил, ціано-, метоксигрупа, -N(C₀₋₂-алкіл)(C₀₋₂-алкіл), SOCH₃ та SO₂CH₃;
або R¹ та R² спільно утворюють карбоциклічну або гетероциклічну групу; або R¹ та R² можуть спільно означати атом кисню, приєднаний до циклу подвійним зв'язком;
кожний з R³ та R⁴ незалежно один від одного є водень, галоген, OCF_nH_{3-n}, метоксигрупа, CO₂R⁷⁷, ціано-, нітрогрупа, CHO, CONR⁹⁹R¹⁰⁰, CON(ОСН₃)CH₃, C₁₋₂-алкіл, гетероарил або C₃₋₇-циклоалкіл, факультативно заміщені 1-5 замісниками, вибраними незалежно один від одного з групи, яку складають галоген, гідроксил, ціано-, метоксигрупа, -NHCO₂CH₃ та -N(C₀₋₂-алкіл)(C₀₋₂-алкіл);
або R³ та R⁴ спільно утворюють 5-8-членний ароматичний цикл, гетероароматичний цикл, карбоциклічну або гетероциклічну групу;
R⁵ - SO₂C₃₋₄-циклоалкіл;
R⁶ - водень, гідроксил, галоген, ціано-, нітрогрупа, CO₂R⁷, CHO, COR⁸, C(OH)R⁷R⁸, C(=NOR⁷)R⁸, CONR⁹R¹⁰, SR⁷, SOR⁸, SO₂R⁸, SO₂NR⁹R¹⁰, CH₂NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, N(C₀₋₄-алкіл)SO₂R⁸, NHCOR⁷, C₁₋₄-алکیلна група, C₂₋₄-алкенільна група, C₂₋₄-алкінільна група, C₁₋₄-алкоксигрупа, арильна група або гетероарильна група, де будь-яка група факу-

(13) C2

(11) 90843

(19) UA

льтативно заміщена 1-6 замісниками, вибраними незалежно один від одного з групи, яку складають галоген, ціано-, нітрогрупа, гідроксил, C_{1-2} -алкоксигрупа, $-N(C_{0-2}\text{-алкіл})(C_{0-2}\text{-алкіл})$, C_{1-2} -алкіл, CF_nH_{3-n} , арил, гетероарил, $-COC_{1-2}\text{-алкіл}$, $-CON(C_{0-2}\text{-алкіл})(C_{0-2}\text{-алкіл})$, SO_2CH_3 та $-SO_2N(C_{0-2}\text{-алкіл})(C_{0-2}\text{-алкіл})$;

кожний з R^7 та $R^{7'}$ незалежно один від одного є водень, C_{1-4} -алкільна група, C_{2-4} -алкенільна група, C_{2-4} -алкінільна група, C_{3-7} -циклоалкільна група, арильна група, гетероарильна група або 4-7-членна гетероциклічна група, де будь-яка група факультативно заміщена 1-6 замісниками, вибраними незалежно один від одного з групи, яку складають галоген, ціано-, нітрогрупа, гідроксил, C_{1-2} -алкоксигрупа, $-N(C_{0-2}\text{-алкіл})(C_{0-2}\text{-алкіл})$, C_{1-2} -алкіл, C_{3-7} -циклоалкіл, 4-7-членна гетероциклічна група, CF_nH_{3-n} , арил, гетероарил, CO_2H , $-COC_{1-2}\text{-алкіл}$, $-CON(C_{0-2}\text{-алкіл})(C_{0-2}\text{-алкіл})$, SO_2CH_3 та $-SO_2N(C_{0-2}\text{-алкіл})(C_{0-2}\text{-алкіл})$;

R^8 - C_{1-4} -алкільна група, C_{2-4} -алкенільна група, C_{2-4} -алкінільна група, C_{3-7} -циклоалкільна група, арильна група, гетероарильна група або 4-7-членна гетероциклічна група, де будь-яка група факультативно заміщена 1-6 замісниками, вибраними незалежно один від одного з групи, яку складають галоген, ціано-, нітрогрупа, гідроксил, C_{1-2} -алкоксигрупа, $-N(C_{0-2}\text{-алкіл})(C_{0-2}\text{-алкіл})$, C_{1-2} -алкіл, C_{3-7} -циклоалкіл, 4-7-членна гетероциклічна група, CF_nH_{3-n} , арил, гетероарил, CO_2H , $-COC_{1-2}\text{-алкіл}$, $-CON(C_{0-2}\text{-алкіл})(C_{0-2}\text{-алкіл})$, SO_2CH_3 та $-SO_2N(C_{0-2}\text{-алкіл})(C_{0-2}\text{-алкіл})$;

кожний з R^9 , R^{10} , R^{99} та R^{100} незалежно один від одного є водень, C_{1-4} -алкільна група, C_{3-7} -циклоалкільна група, арильна група, гетероарильна група або 4-7-членна гетероциклічна група, де будь-яка група факультативно заміщена 1-6 незалежними замісниками, вибраними з групи, яку складають галоген, ціано-, нітрогрупа, гідроксил, C_{1-2} -алкоксигрупа, $-N(C_{0-2}\text{-алкіл})(C_{0-2}\text{-алкіл})$, C_{1-2} -алкіл, C_{3-7} -циклоалкіл, 4-7-членна гетероциклічна група, CF_nH_{3-n} , арил, гетероарил, $COC_{1-2}\text{-алкіл}$, $-CON(C_{0-2}\text{-алкіл})(C_{0-2}\text{-алкіл})$, SO_2CH_3 та $-SO_2N(C_{0-2}\text{-алкіл})(C_{0-2}\text{-алкіл})$;

або R^9 та R^{10} , або R^{99} та R^{100} спільно утворюють 6-членну гетеробіциклічну систему або 4-8-членну гетероциклічну групу, які факультативно заміщені 1-2 замісниками, вибраними незалежно один від одного з групи, яку складають C_{1-2} -алкіл, CH_2OCH_3 , $COC_{0-2}\text{-алкіл}$, гідроксил та SO_2CH_3 ;

n - 1, 2 або 3;

m - 0 або 1; та

пунктирна лінія спільно із суцільною лінією означають факультативний подвійний зв'язок, та Δ означає, що подвійний зв'язок має (E)-конфігурацію.

2. Сполука за п.1 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де пунктирна лінія спільно із суцільною лінією означає подвійний зв'язок.

3. Сполука за п.1 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де пунктирна лінія спільно із суцільною лінією означає одинарний зв'язок.

4. Сполука за п.3 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де пунктирна лінія спільно із суцільною лінією означає одинарний зв'язок, та аб-

солютна конфігурація при асиметричному центрі в α -положенні до атома вуглецю амідного карбонілу є (R).

5. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де m - 0.

6. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де Q - тієніл, фурил, тіазоліл, піридил, тетрагідропіраніл, піперидиніл, тетрагідротіопіраніл, 1-оксотетрагідротіопіраніл або 1,1-діоксотетрагідротіопіраніл.

7. Сполука за п.6 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де Q - 4-тетрагідропіраніл.

8. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де група формули



є тіазоліл, тіадіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піримідиніл, піразиніл або піридил.

9. Сполука за п.8 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де група формули



є 2-піразиніл або 2-тіазоліл.

10. Сполука за п.9 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де група формули



є 2-тіазоліл, R^3 - 5-фтор та R^4 - водень.

11. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де R^3 та R^4 незалежно один від одного вибрані з групи, до якої входять водень, галоген та метил.

12. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де R^6 - водень, хлор, фтор або трифторметил.

13. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де R^6 - водень.

14. Сполука, вибрана з групи, до якої входять:

2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-

(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід;

2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-N-(5-

фтортіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-

іл)пропіонамід;

2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-N-(3-метил-

[1,2,4]тіадіазол-5-іл)-3-(тетрагідропіран-4-

іл)пропіонамід;

2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-N-піразин-2-іл-

3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;

2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-

(тетрагідропіран-4-іл)-N-[1,2,4]тіадіазол-5-

ілпропіонамід;

(E)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-

(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілакриламід;

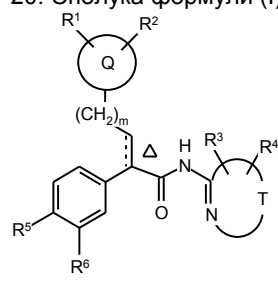
2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-N-(5-

формілітіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-

іл)пропіонамід;

(2R)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-N-(5-фтортіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;
 (2R)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-[1,2,4]тіадіазол-5-ілпропіонамід;
 (2R)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;
 (2R)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;
 (2R)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід;
 (2R)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-N-(3-метил-[1,2,4]тіадіазол-5-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;
 (2R)-2-(4-циклобутансульфонілфеніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;
 (2R)-2-(4-циклобутансульфонілфеніл)-N-піримідин-4-іл-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;
 (2R)-2-(4-циклобутансульфонілфеніл)-N-ізоксазол-3-іл-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;
 (2R)-2-(4-циклобутансульфонілфеніл)-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;
 (2R)-2-(4-циклобутансульфонілфеніл)-N-(5-фтортіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;
 (E)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акриламід;
 (E)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-N-(5-фтортіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акриламід;
 N-(5-ціанотіазол-2-іл)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;
 2-(4-циклобутансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід;
 (тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід;
 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки.
 15. Сполука, вибрана з групи, до якої входять:
 2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід;
 2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-N-(5-фтортіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;
 2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-N-(3-метил-[1,2,4]тіадіазол-5-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;
 2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;
 2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-[1,2,4]тіадіазол-5-ілпропіонамід;
 (E)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілакриламід;
 (2R)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-N-(5-фтортіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;
 (2R)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-[1,2,4]тіадіазол-5-ілпропіонамід;
 (2R)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;

(2R)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;
 (2R)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід;
 (2R)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-N-(3-метил-[1,2,4]тіадіазол-5-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;
 (2R)-2-(4-циклобутансульфонілфеніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;
 (2R)-2-(4-циклобутансульфонілфеніл)-N-(5-фтортіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;
 (E)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-N-(5-фтортіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акриламід;
 2-(4-циклобутансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід;
 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки.
 16. Сполука, вибрана з групи, до якої входять:
 (2R)-2-(4-циклобутансульфонілфеніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід та
 (2R)-2-(4-циклобутансульфонілфеніл)-N-(5-фтортіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;
 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки.
 17. (2R)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-N-(5-фтортіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід, або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки.
 18. (2R)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід, або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки.
 19. (2R)-2-(4-циклобутансульфонілфеніл)-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід, або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки.
 20. Сполука формули (I):



або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де:

Q - 4-тетрагідропіраніл;
 T спільно з групою -N=C-, до якої він приєднаний, утворює 2-піразиніл або 2-тіазоліл;
 R¹ та R² - водень;
 кожний з R³ та R⁴ незалежно один від одного є водень або фтор;
 R⁵ - SO₂C₃₋₄-циклоалкіл;
 R⁶ - водень;
 m - 0; та
 пунктирна лінія спільно із суцільною лінією означають факультативний подвійний зв'язок, та Δ означає, що подвійний зв'язок має (E)-конфігурацію.
 21. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп.1-20 або фармацевтично

прийнятну сіль цієї сполуки та фармацевтично прийнятний носій.

22. Спосіб профілактики або терапії стану, при якому бажаним є активування глюкокінази, який включає стадію введення в організм пацієнта ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп.1-20 або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки.

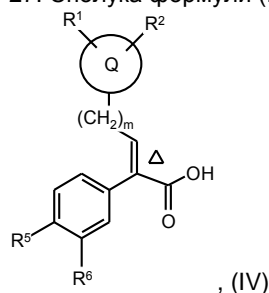
23. Спосіб профілактики або терапії гіперглікемії або діабету, який включає стадію введення в організм пацієнта ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп.1-20 або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки.

24. Спосіб за п.23, який **відрізняється** тим, що сполуку за будь-яким із пп.1-20 вводять в організм пацієнта у комбінації з одним або декількома додатковими антигіперглікемічними засобами або протидіабетичними засобами.

25. Спосіб запобігання діабету у людини, яка виявляє переддіабетичну гіперглікемію або погіршену толерантність до глюкози, який включає стадію введення в організм пацієнта ефективної профілактичної кількості сполуки за будь-яким із пп.1-20 або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки.

26. Застосування сполуки за будь-яким з пп.1-20 або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки для виготовлення лікарського засобу для лікування станів, вказаних в будь-якому з пп.22-25.

27. Сполука формули (IV):



де Q - 4-тетрагідропіраніл;

R¹ та R² - водень;
R⁵ - SO₂C₃₋₄-циклоалкіл;
R⁶ - водень;
m - 0; та

Δ означає, що подвійний зв'язок має (E)-конфігурацію.

28. Сполука формули (IV), вибрана з групи, яку складають:

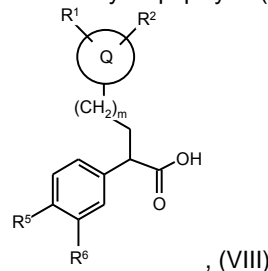
(E)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-

(тетрагідропіран-4-іл)акрилова кислота;

(E)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-

(тетрагідропіран-4-іл)акрилова кислота.

29. Сполука формули (VIII):



де Q - 4-тетрагідропіраніл;

R¹ та R² - водень;

R⁵ - SO₂C₃₋₄-циклоалкіл;

R⁶ - водень; та

m - 0.

30. Сполука формули (VIII), вибрана з групи, яку складають:

2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-

(тетрагідропіран-4-іл)пропіонова кислота;

2-(4-циклобутансульфонілфеніл)-3-

(тетрагідропіран-4-іл)пропіонова кислота;

(2R)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-

(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонова кислота та

(2R)-2-(4-циклобутансульфонілфеніл)-3-

(тетрагідропіран-4-іл)пропіонова кислота.

Предметом цього винаходу є три(цикло)заміщені аміді. Зокрема, предметом цього винаходу є аміді, заміщені i) при карбонільному атомі вуглецю етилом або етенілом, приєднаним до фенільного циклу та арилу, гетероарилу або гетероциклічної групи, та ii) при аміногрупі азотовмісним гетероарильним циклом, які є модуляторами глюкокінази та корисні при профілактиці або терапії гіперглікемії та діабету типу II.

Вважається, що глюкокіназа ("GK") відіграє важливу роль у процесах регулювання організмом рівня глюкози у плазмі. Глюкокіназа, яка знаходиться, головним чином, у печінці та підшлунковій залозі, є однією з чотирьох гексокіназ, які є каталізаторами початкового метаболізму глюкози. Глюкокіназний шлях насичується при вищих рівнях глюкози, ніж інші гексокіназні шляхи (дивись Принц та ін. - R.L. Printz et al., Annu. Rev. Nutr., 13:463-496(1993)). Глюкокіназа відіграє вирішальну роль у підтриманні балансу глюкози в організмі ссавців. Тварини, які не експресують глюкокіназу, вмирають від діабету невдовзі після народження, в той час як тварини з надлишковою експресією глюко-

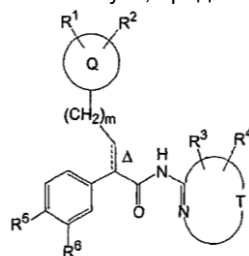
кінази мають підвищену стійкість до глюкози. Активування глюкокінази може спричинити гіперінсулінемічну гіпоглікемію (дивись, наприклад, Крістенсен та ін. - H.B.T. Christesen et al., Diabetes, 51:1240-1246(2002)). Крім того, ювенільний діабет типу II, що починається у період зрілості, спричиняється втратою функціональних мутацій у гені глюкокінази, з чого випливає, що глюкокіназа в людському організмі діє як сенсор глюкози (Лянь та ін. - Y. Liang et al., Biochem. J. 309:167-173(1995)). Таким чином, сполуки, які активують глюкокіназу, підвищують чутливість сенсорної системи глюкокінази та можуть бути корисними при лікуванні гіперглікемії, зокрема, гіперглікемії, пов'язаної з діабетом типу II. Тому бажаним є віднаходження нових сполук, які активують глюкокіназу, з метою лікування діабету.

У публікації міжнародної заявки на патент WO 2001044216 та у патенті США №6,353,111 описані (E)-2,3-двозаміщені-N-гетероарилакриламіді як активатори глюкокінази. У публікації міжнародної заявки на патент WO2002014312 та у патентах США №6,369,232, №6,388,088 та №6,441,180 опи-

сані тетразолілфенілацетамідні активатори глюкокінази. У публікації міжнародної заявки на патент WO 2000058293, Заявці на європейський патент EP 1169312 та у патенті США №6,320,050 описані арилциклоалкілпропіонаміди як активатори глюкокінази. У публікації міжнародної заявки на патент WO 2002008209 та у патенті США №6,486,184 описані бензолацетамідні активатори глюкокінази, заміщені в α -положенні ацилу та гетероатома, як протидіабетичні засоби. У публікації міжнародної заявки на патент WO 2001083478 описані гідантоїновмісні активатори глюкокінази. У публікації міжнародної заявки на патент WO 2001083465 та у патенті США №6,388,071 описані алкінілфенільні гетероароматичні активатори глюкокінази. У публікації міжнародної заявки на патент №WO 2001085707 та у патенті США №6,489,485 описані яєря-амінозаміщені феніламідні активатори глюкокінази. У публікації міжнародної заявки на патент WO 2002046173 та у патентах США №6,433,188, №6,441,184 та №6,448,399 описані конденсовані гетероароматичні активатори глюкокінази. У публікації міжнародної заявки на патент WO 2002048106 та у патенті США №6,482,951 описані активатори глюкокінази - похідні ізоіндолін-1-ону. У публікації міжнародної заявки на патент WO 2001085706 описані активатори глюкокінази на основі заміщеного фенілацетаміду для лікування діабету типу II. У патенті США №6,384,220 описані активатори глюкокінази - пара-арил- або гетероарилзаміщені похідні фенілу. У патенті Франції №2,834,295 описані способи очищення та кристалічна структура людської глюкокінази. У публікації міжнародної заявки на патент WO 2003095438, опублікованій пізніше дати пріоритету цієї заявки, описані N-гетероарилфенілацетаміди та аналогічні сполуки як активатори глюкокінази для лікування діабету типу II. У патенті США №6,610,846 описано одержання циклоалкілгетероарилпропіонамідів як активаторів глюкокінази. У публікації міжнародної заявки на патент WO 2003000262 описані вінілфенільні активатори глюкокінази. У публікації міжнародної заявки на патент WO 2003000267 описані похідні амінінотинатів як модулятори глюкокінази. У публікації міжнародної заявки на патент №WO 2003015774, опублікованій пізніше дати пріоритету цієї заявки, описані сполуки - модулятори глюкокінази. У публікації міжнародної заявки на патент WO 2003047626, опублікованій пізніше дати пріоритету цієї заявки, описано застосування активатора глюкокінази у комбінації з антагоністом глюкагону для лікування діабету типу II. У публікації міжнародної заявки на патент WO 2003055482, опублікованій пізніше дати пріоритету цієї заявки, описані похідні амідів як активатори глюкокінази. У публікації міжнародної заявки на патент WO 2003080585, опублікованій пізніше дати пріоритету цієї заявки, описані похідні амінобензаміду, активні щодо глюкокінази для лікування діабету та ожиріння. У публікації міжнародної заявки на патент WO 2003097824, опублікованій пізніше дати пріоритету цієї заявки, описано кристали глюкокінази з людської печінки та їх застосування для проектування лікарських засобів на основі структури. У публікації міжнародної заявки на патент WO

2004002481, опублікованій пізніше дати пріоритету цієї заявки, описані арилкарбонільні похідні як активатори глюкокінази.

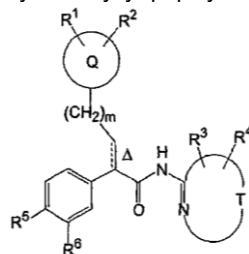
Сполуки, представлені формулою (I):



(I)

або фармацевтично прийнятні солі цих сполук, корисні при профілактиці або терапії гіперглікемії та діабету типу II.

Детальний опис винаходу Цей винахід пропонує сполуку формули (I):



(I)

або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки, де:

Q - арил, 5- або 6-членний гетероарил або 4-8-членна гетероциклічна група;

T спільно з групою -N=C-, до якої він приєднаний, утворює гетероарил або гетероциклічну групу, де зв'язок N=C є єдиним місцем ненасиченості;

кожний з R¹ та R² незалежно один від одного є водень, гідроксил, галоген, ціано-, нітрогрупа, вініл, етиніл, метоксигрупа, OCF_nH_{3-n}, -N(C₀₋₄-алкіл)(C₀₋₄-алкіл), CHO або C₁₋₂-алкіл, факультативно заміщені 1-5 замісниками, вибраними незалежно один від одного з групи, яку складають галоген, гідроксил, ціано-, метоксигрупа, -N(C₀₋₂-алкіл)(C₀₋₂-алкіл), SOCH₃ та SO₂CH₃; або R¹ та R² спільно утворюють карбоциклічну або гетероциклічну групу; або R¹ та R² можуть спільно означати атом кисню, приєднаний до циклу подвійним зв'язком;

кожний з R³ та R⁴ незалежно один від одного є водень, галоген, OCF_nH_{3-n}, метоксигрупа, CO₂R⁷⁷, ціано-, нітрогрупа, CHO, CONR⁹⁹R¹⁰⁰, CON(OCH₃)CH₃, C₁₋₂-алкіл, гетероарил або C₃₋₇-циклоалкіл, факультативно заміщені 1-5 замісниками, вибраними незалежно один від одного з групи, яку складають галоген, гідроксил, ціано-, метоксигрупа, -NHCO₂CH₃ та -N(C₀₋₂-алкіл)(C₀₋₂-алкіл); або R³ та R⁴ спільно утворюють 5-8-членний ароматичний цикл, гетероароматичний цикл, карбоциклічну або гетероциклічну групу;

кожний з R⁵ та R⁶ незалежно один від одного є водень, гідроксил, галоген, ціано-, нітрогрупа, CO₂R⁷, CHO, COR⁸, C(OH)R⁷R⁸, C(=NOR⁷)R⁸, CONR⁹R¹⁰, SR⁷, SOR⁸, SO₂R⁸, SO₂NR⁹R¹⁰, CH₂NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, N(C₀₋₄-алкіл)SO₂R⁸, NHCOR⁷,

C₁₋₄-алкільна група, C₂₋₄-алкенільна група, C₂₋₄-алкінільна група, C₁₋₄-алкоксигрупа, арильна група або гетероарильна група, де будь-яка група факультативно заміщена 1-6 замісниками, вибраними незалежно один від одного з групи, яку складають галоген, ціано-, нітрогрупа, гідроксил, C₁₋₂-алкоксигрупа, -N(C₀₋₂-алкіл)(C₀₋₂-алкіл), C₁₋₂-алкіл, CF_nH_{3-n}, арил, гетероарил, -COC₁₋₂-алкіл, -CON(C₀₋₂-алкіл)(C₀₋₂-алкіл), SCH₃, SOCH₃, SO₂CH₃ та -SO₂N(C₀₋₂-алкіл)(C₀₋₂-алкіл); або R⁵ та R⁶ спільно утворюють 5-8-членну карбоциклічну або гетероциклічну групу;

кожний з R⁷ та R⁷⁷ незалежно один від одного є водень, C₁₋₄-алкільна група, C₂₋₄-алкенільна група, C₂₋₄-алкінільна група, C₃₋₇-циклоалкільна група, арильна група, гетероарильна група або 4-7-членна гетероциклічна група, де будь-яка група факультативно заміщена 1-6 замісниками, вибраними незалежно один від одного з групи, яку складають галоген, ціано-, нітрогрупа, гідроксил, C₁₋₂-алкоксигрупа, -N(C₀₋₂-алкіл)(C₀₋₂-алкіл), C₁₋₂-алкіл, C₃₋₇-циклоалкіл, 4-7-членна гетероциклічна група, CF_nH_{3-n}, арил, гетероарил, CO₂H, -COC₁₋₂-алкіл, -CON(C₀₋₂-алкіл)(C₀₋₂-алкіл), SOCH₃, SO₂CH₃ та -SO₂N(C₀₋₂-алкіл)(C₀₋₂-алкіл);

R⁸ - C₁₋₄-алкільна група, C₂₋₄-алкенільна група, C₂₋₄-алкінільна група, C₃₋₇-циклоалкільна група, арильна група, гетероарильна група або 4-7-членна гетероциклічна група, де будь-яка група факультативно заміщена 1-6 замісниками, вибраними незалежно один від одного з групи, яку складають галоген, ціано-, нітрогрупа, гідроксил, C₁₋₂-алкоксигрупа, -N(C₀₋₂-алкіл)(C₀₋₂-алкіл), C₁₋₂-алкіл, C₃₋₇-циклоалкіл, 4-7-членна гетероциклічна група, CF_nH_{3-n}, арил, гетероарил, CO₂H, COC₁₋₂-алкіл, -CON(C₀₋₂-алкіл)(C₀₋₂-алкіл), SOCH₃, SO₂CH₃ та -SO₂N(C₀₋₂-алкіл)(C₀₋₂-алкіл);

кожний з R⁹, R¹⁰, R⁹⁹ та R¹⁰⁰ незалежно один від одного є водень, C₁₋₄-алкільна група, C₃₋₇-циклоалкільна група, арильна група, гетероарильна група або 4-7-членна гетероциклічна група, де будь-яка група факультативно заміщена 1-6 незалежними замісниками, вибраними з групи, яку складають галоген, ціано-, нітрогрупа, гідроксил, C₁₋₂-алкоксигрупа, -N(C₀₋₂-алкіл)(C₀₋₂-алкіл), C₁₋₂-алкіл, C₃₋₇-циклоалкіл, 4-7-членна гетероциклічна група, CF_nH_{3-n}, арил, гетероарил, COC₁₋₂-алкіл, -CON(C₀₋₂-алкіл)(C₀₋₂-алкіл), SOCH₃, SO₂CH₃ та -SO₂N(C₀₋₂-алкіл)(C₀₋₂-алкіл); або R⁹ та R¹⁰ або R⁹⁹ та R¹⁰⁰ спільно утворюють 6-8-членну гетеробіциклічну систему або 4-8-членну гетероциклічну групу, які факультативно заміщені 1-2 замісниками, вибраними незалежно один від одного з групи, яку складають C₁₋₂-алкіл, CH₂OCH₃, COC₀₋₂-алкіл, гідроксил та SO₂CH₃;

n - 1, 2 або 3;

m - 0 або 1; та

пунктирна лінія спільно із суцільною лінією означають факультативний подвійний зв'язок, та Δ означає, що подвійний зв'язок має (E)-конфігурацію.

Якщо пунктирна лінія спільно із суцільною лінією означає одинарний зв'язок, то атом вуглецю, який приєднує арильний цикл та Q-вмісний бічний зв'язок до вуглецю карбонільної групи, є хіральним

центром. Відповідно, сполука може бути як рацематом, так і окремим енантімером у (R)- або (S)-конфігурації. Перевага віддається (R)-енантімерам.

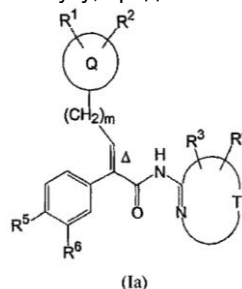
Серед сполук формули (I) або фармацевтично прийнятних солей цих сполук особлива увага віддається таким сполукам: за умови, що якщо Q - незаміщена 5- або 6-членна гетероциклічна група, яка містить один гетероатом, вибраний з-посеред O, S та S=O;

група T завершує 5- або 6-членний гетероарил, який є незаміщеним або монозаміщеним галогеном, метоксигрупою, CO₂-C₀₋₄-алкілом, ціано-, нітрогрупою, CONH₂, CONH-C₁₋₄-алкілом, перфтор-C₁₋₂-алкілом або C₁₋₂-алкілом, факультативно монозаміщеними метоксигрупою або -NH(C₀₋₂-алкілом);

кожний з R⁵ та R⁶ незалежно один від одного є водень, гідроксил, галоген, ціано-, нітрогрупа, CO₂-C₁₋₄-алкіл, S-C₁₋₄-алкіл, S-перфтор-C₁₋₄-алкіл, SO-C₁₋₄-алкіл, SO₂-C₁₋₄-алкіл, SO₂-перфтор-C₁₋₄-алкіл, SO₂NH₂, NH₂, C₁₋₄-алкіл, перфтор-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкоксигрупа або перфтор-C₁₋₄-алкоксигрупа; та m - 0;

тоді пунктирна лінія спільно із суцільною лінією повинна означати подвійний зв'язок.

За першим аспектом цей винахід пропонує сполуку, представлену формулою (Ia):



або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки, де Q, T, R¹-R⁶, m та Δ відповідають вищевизначеним визначенням для формули (I).

За одним із варіантів здійснення першого аспекту цей винахід пропонує сполуку, представлену формулою (Ia), або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки, де Q - арил.

За іншим варіантом здійснення першого аспекту цей винахід пропонує сполуку, представлену формулою (Ia), або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки, де Q - 5- або 6-членний гетероарил.

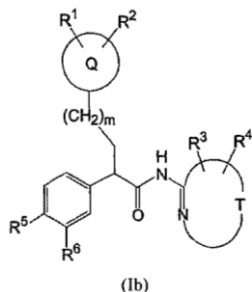
За ще одним варіантом здійснення першого аспекту цей винахід пропонує сполуку, представлену формулою (Ia), або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки, де Q - тієніл, фурил, тiazоліл або піридил.

За іншим варіантом здійснення першого аспекту цей винахід пропонує сполуку, представлену формулою (Ia), або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки, де Q - 4-8-членна гетероциклічна група.

За ще одним варіантом здійснення першого аспекту цей винахід пропонує сполуку, представлену формулою (Ia), або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки, де Q - тетрагідропіраніл, піпе-

ридиніл, тетрагідротіопіраніл, 1-оксо-
тетрагідротіопіраніл або 1,1-діоксо-
тетрагідротіопіраніл.

За другим аспектом цей винахід пропонує сполуку, представлену формулою (Ib):



або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки, де Q, T, R^1 - R^6 та m відповідають вищевизначенням для формули (I).

За одним із варіантів здійснення другого аспекту цей винахід пропонує сполуку, представлену формулою (Ib), або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки, де: Q - 5- або 6-членний гетероарил.

За іншим варіантом здійснення другого аспекту цей винахід пропонує сполуку, представлену формулою (Ib), або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки, де: Q - тієніл, фурил, тіазоліл або піридил.

За ще одним варіантом здійснення другого аспекту цей винахід пропонує сполуку, представлену формулою (Ib), або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки, де: Q - 4-8-членна гетероциклічна група.

За іншим варіантом здійснення другого аспекту цей винахід пропонує сполуку, представлену формулою (Ib), або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки, де: Q - тетрагідропіраніл, піперидиніл, тетрагідротіопіраніл, 1-оксо-тетрагідротіопіраніл або 1,1-діоксотетрагідротіопіраніл.

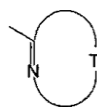
Молекулярна маса сполуки формули (I) за варіантом, якому віддається перевага, становить менш ніж 800, за варіантом, якому віддається більша перевага, становить менш ніж 600, за варіантом, якому віддається найбільша перевага, становить менш ніж 500.

Згідно із цим винаходом, Q відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - 2-фурил, 2-тієніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, 1-оксо-тетрагідротіопіраніл або 1,1-діоксо-тетрагідротіопіраніл; за варіантом, якому віддається більша перевага, - 4-тетрагідропіраніл або 4-тетрагідротіопіраніл; за варіантом, якому віддається найбільша перевага, - 4-тетрагідропіраніл.

Якщо Q - гетероарильна або гетероциклічна група, то за варіантом, якому віддається перевага, вона приєднана до групи $-(CH_2)_m-$ через атом вуглецю.

Якщо Q - гетероарильна група, то вона за варіантом, якому віддається перевага, не має замісників R^1 або R^2 , окрім водню, у положенні, сусідньому з точкою приєднання до групи $-(CH_2)_m-$.

Згідно із цим винаходом група формули



відповідно до варіанта, якому віддається перевага, являє собою моноциклічну гетероарильну групу. За варіантом, якому віддається більша перевага, вона являє собою тіазоліл, тіадіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піримідиніл, піразиніл або піридил; за варіантом, якому віддається ще більша перевага, вона являє собою 2-тіазоліл, 5-[1,2,4]тіадіазоліл, 2-[1,3,4]тіадіазоліл, 4-піримідиніл, 2-піразиніл, 3-ізоксазоліл або 2-піридил; за варіантом, якому віддається ще більша перевага, - 2-тіазоліл, 5-[1,2,4]тіадіазоліл, 4-піримідиніл, 2-піразиніл або 2-піридил; за варіантом, якому віддається найбільша перевага, - 2-тіазоліл, 2-піразиніл або 2-піридил.

За варіантом, якому віддається найбільша перевага, група формули



є 2-тіазоліл або 2-піразиніл.

За варіантом, якому віддається найбільша перевага, група формули



є 2-тіазоліл, R^3 - 5-фтор та R^4 - водень; або 2-піразиніл, а R^3 та R^4 - водень; за варіантом, якому віддається особлива перевага, - 2-тіазоліл, причому R^3 - 5-фтор та R^4 - водень.

Згідно із цим винаходом R^1 та R^2 за варіантом, якому віддається перевага, - водень.

Згідно із цим винаходом R^3 та R^4 за варіантом, якому віддається перевага, незалежно один від одного вибрані з-посеред водню, галогену та метилу, за варіантом, якому віддається більша перевага, R^3 та R^4 незалежно один від одного вибрані з-посеред водню, фтору та метилу.

Згідно із цим винаходом R^3 за варіантом, якому віддається перевага, - водень або галоген; за варіантом, якому віддається більша перевага, - водень, фтор, хлор або бром; за варіантом, якому віддається ще більша перевага, - водень, фтор або хлор; за варіантом, якому віддається найбільша перевага, - водень або фтор.

Згідно із цим винаходом R^4 за варіантом, якому віддається перевага, - водень, галоген, або метил; за варіантом, якому віддається більша перевага, - водень або метил.

Згідно із цим винаходом R^5 та R^6 за варіантом, якому віддається перевага, не є обидва атомами водню.

Згідно із цим винаходом R^5 за варіантом, якому віддається перевага, - CF_3 , SOR^8 , SO_2R^8 , $SO_2NR^9R^{10}$, $NHSO_2R^8$ або триазоліл; за варіантом, якому віддається більша перевага, - SOR^8 , SO_2R^8 або $SO_2NR^9R^{10}$; за варіантом, якому віддається найбільша перевага, - SO_2R^8 або $SO_2NR^9R^{10}$, за варіантом, якому віддається особлива перевага, - SO_2R^8 .

Зокрема, R^5 - SO_2C_{3-4} -циклоалкіл, за варіантом, якому віддається особлива перевага, - SO_2 -циклопропіл.

Згідно із цим винаходом R^6 за варіантом, якому віддається перевага, - водень, хлор, фтор, або трифторметил; за варіантом, якому віддається більша перевага, - водень.

Згідно із цим винаходом R^7 , R^{77} та R^8 за варіантом, якому віддається перевага, - C_{1-4} -алкіл, C_{3-7} -циклоалкіл, гетероарил або 4-7-членна гетероциклічна група; за варіантом, якому віддається більша перевага, - C_1 - C_3 -алкіл, 4-6-членна гетероциклічна група або C_{3-5} -циклоалкіл; за варіантом, якому віддається найбільша перевага, - метил, етил, н-пропіл, циклопропіл, циклобутил, оксетаніл або тетрагідрофурил, та за варіантом, якому віддається особлива перевага, -метил, етил, н-пропіл, циклопропіл або циклобутил.

Якщо пунктирна лінія спільно із суцільною лінією означає подвійний зв'язок, то R^8 за варіантом, якому віддається перевага, - C_{1-3} -алкіл або C_{3-4} -циклоалкіл.

Якщо пунктирна лінія спільно із суцільною лінією утворює одинарний зв'язок, то R^8 за варіантом, якому віддається перевага, - C_{3-4} -циклоалкіл, за варіантом, якому віддається особлива перевага, - циклопропіл.

Якщо R^5 та/або R^6 - CO_2R^7 або SR^7 , то R^7 за варіантом, якому віддається перевага, не є воднем.

Згідно із цим винаходом R^9 та R^{10} за варіантом, якому віддається перевага, незалежно один від одного є C_{0-4} -алкіли, наприклад, один із R^9 та R^{10} - водень, а інший - етил, або спільно утворюють 4-8-членну гетероциклічну групу. За варіантом, якому віддається перевага, R^9 та R^{10} не є одночасно атомами водню.

Згідно із цим винаходом за варіантом, якому віддається перевага, R^{99} та R^{100} є C_{0-4} -алкіли.

Згідно із цим винаходом за варіантом, якому віддається перевага, m - 0.

За цим винаходом за варіантом, якому віддається перевага, n - 2 або 3.

Серед сполук формули (I) або фармацевтично прийнятних солей цих сполук перевага віддається сполукам, де:

Q - 4-тетрагідропіраніл;

T спільно з групою $-N=C-$, до якої він приєднаний, утворюють 2-піразиніл або 2-тіазоліл;

R^1 та R^2 - атоми водню;

кожний з R^3 та R^4 незалежно один від одного є водень або фтор;

R^5 - SO_2R^8 або $SO_2NR^9R^{10}$;

R^6 - водень;

R^8 - C_{3-5} -циклоалкільна група або 4-6-членна гетероциклічна група, та, крім того, якщо пунктирна лінія спільно із суцільною лінією утворює подвійний зв'язок, то R^8 може бути C_{1-3} -алкільною групою;

R^9 та R^{10} незалежно один від одного - C_{0-4} -алкіли, за умови, що R^9 та R^{10} не є одночасно атомами водню;

m - 0; та

пунктирна лінія спільно із суцільною лінією утворюють факультативний подвійний зв'язок, та Δ

означає, що подвійний зв'язок має (E)-конфігурацію.

Серед сполук формули (I) або фармацевтично прийнятних солей цих сполук, більша перевага віддається сполукам, де:

Q - 4-тетрагідропіраніл;

T спільно з групою $-N=C-$, до якої він приєднаний, утворюють 2-піразиніл або 2-тіазоліл;

R^1 та R^2 - атоми водню;

кожний з R^3 та R^4 незалежно один від одного - водень або фтор;

R^5 - SO_2R^8 ;

R^6 - водень;

R^8 - C_{3-5} -циклоалкільна група та, крім того, якщо пунктирна лінія спільно із суцільною лінією означають подвійний зв'язок, R^8 може бути C_{1-3} -алкільною групою;

m - 0; та

пунктирна лінія спільно із суцільною лінією означають факультативний подвійний зв'язок, та Δ означає, що подвійний зв'язок має (E)-конфігурацію.

Серед сполук за цим винаходом особлива перевага може бути віддана сполукам, описаним в Прикладах, зокрема, в Прикладах 1-201, та фармацевтично прийнятним солям цих сполук.

Серед сполук за цим винаходом особлива перевага віддається таким сполукам:

(2R)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-N-(5-фтортіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;

(2R)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;

(2R)-2-(4-циклобутансульфонілфеніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;

(2R)-2-(4-циклобутансульфонілфеніл)-N-(5-фтортіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід; та

(E)-N-(5-фтортіазол-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акриламід;

або фармацевтично прийнятним солям цих сполук.

Зокрема, сполукам:

(2R)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-N-(5-фтортіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;

(2R)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід; та

(E)-N-(5-фтортіазол-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акриламід;

або фармацевтично прийнятним солям цих сполук.

Групи, яким віддається перевага для кожної змінної, у загальному вигляді перелічені вище окремо для кожної змінної; однак сполуки за цим винаходом, яким віддається перевага, включають сполуки, де кілька змінних або кожна змінна у Формулі (I) вибрана з груп, яким віддається перевага, більша перевага, найбільша перевага, спеціально або конкретно перелічених стосовно до кожної змінної. Таким чином, мається на увазі, що цей винахід охоплює усі комбінації груп, яким відда-

ється перевага, більша перевага, найбільша перевага, спеціально або конкретно перелічених груп.

У значенні, вживаному у цьому описі, якщо не зазначено інше, "алкіл", а також інші групи, які мають префікс "алк", такі як, наприклад, алкоксигрупа, алканіл, алкеніл, алкініл тощо, означають вуглецеві ланцюги, які можуть бути лінійними або розгалуженими або їх комбінаціями. До прикладів алкільних груп належать метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, втор- та трет-бутил, пентил, гексил, гептил тощо. "Алкеніл", "алкініл" та інші подібні терміни охоплюють вуглецеві ланцюги, які мають щонайменше один ненасичений вуглецевий зв'язок.

У значенні, вживаному у цьому описі, наприклад, термін "C₀₋₄-алкіл" вживається для позначення алкілу, який має 0-4 атоми вуглецю, тобто 0, 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю в нормальній або розгалуженій конфігурації. Алкіл, який не має атомів вуглецю, є воднем, якщо згаданий алкіл є кінцевою групою. Алкіл, який не має атомів вуглецю, є простим зв'язком, якщо згаданий алкіл є містчковою (з'єднувальною) групою.

Терміни "циклоалкіл" та "карбоциклічна група" означає карбоцикли, які не містять гетероатомів, та охоплює моно-, бі- та трициклічні насичені карбоцикли, а також конденсовані та з'єднані містчковою системою. Такі конденсовані циклічні системи можуть містити один цикл, який є частково або повністю ненасиченим, наприклад, бензольний цикл, та утворювати конденсовані циклічні системи, наприклад, конденсовані з бензольним циклом карбоцикли. Циклоалкіл охоплює такі конденсовані циклічні системи, як спіроконденсовані циклічні системи. До прикладів циклоалкілів та карбоциклічних груп належить C₃₋₈-циклоалкіли, такі як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та декагідронафталін, адамантан, інданіл, 1,2,3,4-тетрагідронафталін тощо.

Термін "галоген" охоплює атоми фтору, хлору, бром та йоду.

Термін "арил" охоплює, наприклад, феніл та нафтил.

Якщо не обумовлено інше, термін "гетероциклічна група" охоплює 4-8-членні насичені цикли, які містять один або два гетероатоми, вибрані з-посеред атомів кисню, сірки та азоту. Гетероатоми не з'єднані безпосередньо один з одним. До прикладів гетероциклічних груп належать оксетан, тетрагідрофуран, тетрагідропіран, оксепан, оксокан, тіетан, тетрагідротіофен, тетрагідротіопіран, тіепан, тіокан, азетидин, піролідин, піперидин, азепапан, азокан, [1,3]діоксан, оксазолідин, піперазин тощо. До інших прикладів гетероциклічних груп належать окиснені форми сірковмісних циклів. Отже, тетрагідротіофен-1-оксид, тетрагідротіофен-1,1-діоксид, тетрагідротіопіран-1-оксид та тетрагідротіопіран-1,1-діоксид також належать до гетероциклічних груп.

Якщо не обумовлено інше, термін "гетероарил" охоплює 5- або 6-членні гетероарильні цикли, які містять 1-4 гетероатоми, вибрані з-посеред атомів кисню, сірки та азоту. До прикладів таких гетероарильних циклів належать фурил, тіеніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазо-

ліл, тіазоліл, ізотіазоліл, триазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл та триазиніл.

Вказані вище формули зображені без визначених стереохімічних конфігурацій у певних положеннях. Цей винахід охоплює усі стереоізмери (наприклад, геометричні ізомери, оптичні ізомери, діастереоізмери тощо) та фармацевтично прийнятні солі цієї сполуки, за виключенням конкретно зображених або визначених іншим чином. Крім того, суміші стереоізомерів, а також виділені конкретні стереоізмери також охоплюються винаходом, за виключенням конкретно зображених або визначених іншим чином. Під час виконання операцій синтезу, застосовуваних для одержання таких сполук, або операцій рацемізації або епімеризації, відомих фахівцям в цій галузі, можуть утворюватися продукти, які являють собою суміш стереоізомерів. Якщо існують таутомери сполук вищезгаданих формул, цей винахід охоплює будь-які можливі таутомери та їх фармацевтично прийнятні солі, та їх суміші, за виключенням конкретно зображених або визначених іншим чином. Якщо сполуки вищезгаданих формул та фармацевтично прийнятні солі цих сполук існують у формі сольватів або поліморфних формах, цей винахід охоплює будь-які можливі сольвати та поліморфні форми. Тип розчинника, який утворює сольват, конкретно не обмежується за умови, що розчинник є фармакологічно прийнятним. Можуть бути застосовані, наприклад, вода, етанол, пропанол, ацетон тощо.

Оскільки сполуки формули (I) призначені для фармацевтичного застосування, вони за варіантом, якому віддається перевага, пропонуються у практично чистій формі, наприклад, із чистотою щонайменше 60%, за варіантом, якому віддається більша перевага, із чистотою щонайменше 75%, за варіантом, якому віддається особлива перевага, із чистотою щонайменше 98% (відсотки визначаються за масою).

Цей винахід також охоплює фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули (I) або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки у комбінації із фармацевтично прийнятним носієм.

За варіантом, якому віддається перевага, композиція містить фармацевтично прийнятний носій та нетоксичну терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I), описаної вище, або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки.

Крім того, в межах цього варіанта здійснення, якому віддається перевага, цей винахід охоплює фармацевтичну композицію для профілактики або лікування гіперглікемії та діабету шляхом активування глюкوکінази, яка містить фармацевтично прийнятний носій та нетоксичну терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I), описаної вище, або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки.

Цей винахід також пропонує застосування сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки як фармацевтичного засобу.

Сполуки та композиції за цим винаходом ефективні для лікування гіперглікемії у ссавців, наприклад, у людей.

Цей винахід також пропонує спосіб профілактики або терапії стану, при якому бажаним є активування глюकोкінази, який включає стадію введення в організм хворого ефективної кількості сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки.

Цей винахід також пропонує спосіб профілактики або терапії гіперглікемії або діабету, який включає стадію введення в організм хворого ефективної кількості сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки.

Цей винахід також пропонує спосіб запобігання діабету у людини, яка виявляє переддіабетичну гіперглікемію або погіршену толерантність до глюкози, який включає стадію введення в організм хворого ефективної профілактичної кількості сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки.

Цей винахід також пропонує застосування сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки як активатора глюकोкінази.

Цей винахід також пропонує застосування сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки для профілактики або терапії гіперглікемії або діабету.

Цей винахід також пропонує застосування сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки для попередження діабету у людини, яка виявляє переддіабетичну гіперглікемію або погіршену толерантність до глюкози.

Цей винахід також пропонує застосування сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки при виготовленні лікарського засобу для активування глюकोкінази.

Цей винахід також пропонує застосування сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки при виготовленні лікарського засобу для профілактики або терапії гіперглікемії або діабету.

Цей винахід також пропонує застосування сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки при виготовленні лікарського засобу для попередження діабету у людини, яка виявляє переддіабетичну гіперглікемію або погіршену толерантність до глюкози.

Сполуки та композиції за цим винаходом можуть бути факультативно застосовані у комбінації з одним або декількома іншими протидіабетичними або антигіперглікемічними засобами, до яких належать, наприклад, сульфонілсечовини (наприклад, глібурид, гліметірид, гліпірид, гліпізид, хлорпропамід, гліклазид, глізоксепід, ацетогексамід, гліборнурид, толбутамід, толазамід, карбутамід, гліквідон, глігексамід, фенбутамід, толцикламід тощо), бігуаніди (наприклад, метформін, фенформін, буформін тощо), антагоністи глюкагону (наприклад, пептидні або непептидні антагоністи глюкагону), інгібітори глюкозидази (наприклад, акарбоз, міглітол тощо), засоби, що підвищують секрецію інсуліну, сенсibiliзатори до інсуліну (наприклад, троглітазон, розиглітазон, піоглітазон тощо) і т.ін; або засоби проти ожиріння (наприклад, сибутрамін, орлістат тощо) і т.ін. Сполуки та композиції за цим винаходом та інші протидіабетичні засоби або антигіперглікемічні засоби можуть

бути введені в організм одночасно, послідовно або окремо.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" означає солі, виготовлені із фармацевтично прийнятних нетоксичних основ або кислот. Якщо сполука за цим винаходом має кислотний характер, її відповідна сіль може бути без утруднень одержана із фармацевтично прийнятних нетоксичних основ, в тому числі з неорганічних основ та органічних основ. До солей, одержаних з таких неорганічних основ, належать солі алюмінію, амонію, кальцію, двовалентної міді, одновалентної міді, тривалентного заліза, двовалентного заліза, літію, магнію, тривалентного марганцю, двовалентного марганцю, калію, натрію, цинку тощо. Особлива перевага віддається солям амонію, кальцію, магнію, калію та натрію. До солей, похідних із фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних основ, належать солі первинних, вторинних та третинних амінів, а також циклічних амінів та заміщених амінів, наприклад, природних та штучних амінів. До інших фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних основ, з яких можуть бути утворені солі, належать, наприклад, аргінін, бетаїн, кофеїн, холін, N',N'-добензилетилендіамін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, ізопропіламін, лізин, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліамінні смоли, прокаїн, пурини, теобром, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, триметамін тощо.

Якщо сполука за цим винаходом має основний характер, її відповідна сіль може бути без утруднень одержана із фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот, в тому числі неорганічних та органічних кислот. До таких кислот належать, наприклад, оцтова, бензолсульфонова, бензойна, камфорсульфонова, лимонна, етансульфонова, фумарова, глюконова, глютамінова, бромистоводнева, хлористоводнева, ізетіонова, молочна, малеїнова, яблучна, мигдальна, метансульфонова, слизова, азотна, памова, пантотенова, фосфорна, бурштинова, сірчана, винна, яра-толуолсульфонова кислота тощо. До кислот, яким віддається особлива перевага, належать лимонна, бромистоводнева, хлористоводнева, малеїнова, фосфорна, сірчана, метансульфонова та винна кислоти.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом містять сполуку формули (I) або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки як активний інгредієнт, фармацевтично прийнятний носій та факультативно інші терапевтичні інгредієнти або допоміжні речовини. Згадані композиції охоплюють композиції, прийнятні для перорального, ректального, місцевого та парентерального (в тому числі підшкірного, внутрішньом'язового та внутрішньовенного) введення, а також введення шляхом інгаляції, однак найбільш прийнятний шлях у будь-якому випадку буде залежати від конкретного реципієнта, та природи й тяжкості станів, для лікування яких має вводитися активний інгредієнт. Фармацевтичні композиції без утруднень можуть бути представлені у формі дозованих одиниць та виготовлені

будь-яким зі способів, відомих у фармацевтичній галузі.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом за варіантом, якому віддається перевага, придатні для перорального введення.

На практиці сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятні солі цих сполук за цим винаходом можуть поєднуватися як активний інгредієнт у складі однорідної суміші із фармацевтичним носієм відповідно до звичайних фармацевтичних способів приготування лікарських засобів. Носій може мати різноманітні форми, залежно від форми лікарського засобу, бажаного для введення, наприклад, перорального або парентерального (в тому числі внутрішньовенного). Таким чином, фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть бути представлені у вигляді дискретних одиниць, прийнятних для перорального введення, наприклад, капсул, облаток або таблеток, які містять заздалегідь визначену кількість активного інгредієнта. Крім того, композиції можуть бути представлені у вигляді порошку, у вигляді гранул, у вигляді розчину, у вигляді суспензії у водній рідині, у вигляді неводної рідини, у вигляді емульсії типу "масло у воді" або у вигляді емульсії типу "вода у маслі". Окрім вищезгаданих звичайних дозованих лікарських форм, сполуки, представлені формулою (I), або фармацевтично прийнятні солі цих сполук можуть вводитися в організм у вигляді лікарських форм із модифікованим вивільненням та/або депо. Композиції можуть бути виготовлені будь-яким способом, відомих у фармацевтичній галузі. Загалом, такі способи включають стадію поєднання активного інгредієнта з носієм, який утворює один або кілька необхідних інгредієнтів. Як правило, композиції виготовляють шляхом рівномірного та ретельного перемішування активного інгредієнта з рідкими носіями, тонкоподрібненими твердими носіями або обома видами носіїв. Потім продукту можна надати форму, зручну для бажаного способу застосування.

Отже, фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть містити фармацевтично прийнятний носій та сполуку формули (I) або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки. Сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятні солі цих сполук можуть також міститися у фармацевтичній композиції у комбінації з одним або декількома іншими терапевтично активними сполуками.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом охоплюють фармацевтично прийнятні ліпосоми, які містять сполуку формули (I) або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки.

Застосовуванням фармацевтичним носієм може бути, наприклад, тверда речовина, рідина або газ. Прикладами твердих носіїв є лактоза, подрібнений гіпс, сахароза, тальк, желатин, агар, пектин, аравійська камедь, стеарат магнію та стеаринова кислота. Прикладами рідких носіїв є цукровий сироп, арахісова олія, оливкова олія та вода. Прикладами газоподібних носіїв є діоксид вуглецю та азот.

При виготовленні композицій для пероральних лікарських форм можуть бути застосовані будь-які зручні для цього фармацевтичні середовища та

засоби. Наприклад, для виготовлення рідких препаратів для перорального вживання, наприклад, суспензій, еліксирів та розчинів, можна застосовувати воду, гліколі, олії, спирти, смакоароматичні домішки, консерванти, барвники тощо; такі носії, як крохмалі, цукри, мікрокристалічна целюлоза, розріджувачі, гранулювальні засоби, ковзні засоби, в'язучі, розпушувальні засоби тощо, можуть бути застосовані при виготовленні твердих препаратів для перорального вживання, таких як порошки, капсули та таблетки. Таблеткам та капсулам віддається перевага як дозованим лікарським формам для перорального застосування внаслідок простоти їх вживання; при їх виготовленні застосовуються тверді фармацевтичні носії. За факультативним варіантом на таблетки можуть бути нанесені покриття стандартними способами із застосуванням водних або неводних середовищ.

Таблетки, які містять композиції за цим винаходом, можна виготовляти шляхом пресування або формування, факультативно із застосуванням одного або кількох додаткових інгредієнтів або допоміжних речовин. Пресовані таблетки можна виготовляти шляхом пресування на відповідних машинах активного інгредієнта у сипкій формі, такий як порошок або гранули, факультативно змішаного з в'язучим, ковзним засобом, інертним розріджувачем, поверхнево-активним або розпушувальним засобом або з іншим допоміжним засобом. Такими засобами можуть бути, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; гранулювальні та розпушувальні засоби, наприклад, кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; в'язучі засоби, наприклад, крохмаль, желатин або аравійська камедь; та змащувальні (ковзні) засоби, наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути непокритими або мати покриття, нанесене відомими способами, з метою уповільнення розпаду та поглинання у шлунково-кишковому тракті та забезпечення таким чином пролонгованої дії протягом довшого часу. Наприклад, можуть бути застосовані такі уповільнювачі, як гліцерилмоностеарат або гліцериндистеарат.

У твердих желатинових капсулах активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, з карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном. У м'яких желатинових капсулах активний інгредієнт змішаний з водним або олійним середовищем, наприклад, з арахісовою олією, рідким парафіном або оливковою олією. Формовані таблетки можуть виготовлятися шляхом формування у відповідному устаткуванні суміші порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем. Кожна таблетка за варіантом, якому віддається перевага, містить від приблизно 0,05мг до приблизно 5г активного інгредієнта, а кожна облатка або капсула за варіантом, якому віддається перевага, містить від приблизно 0,05мг до приблизно 5г активного інгредієнта.

Наприклад, лікарська форма, призначена для перорального введення людині, може містити від приблизно 0,5мг до приблизно 5г активного засо-

бу, змішаного з відповідною та зручною кількістю носія, яка може становити від приблизно 5% до приблизно 95% загальної кількості композиції. Дозовані одиниці, як правило, містять від приблизно 1мг до приблизно 2г активного інгредієнта, у типових випадках 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг, 500мг, 600мг, 800мг або 1000мг.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом, придатні для парентерального введення, можуть бути виготовлені у формах розчинів або суспензій активної сполуки у воді. До композицій може бути додана відповідна поверхнево-активна речовина, така як гідроксипропілцелюлоза. Можуть бути виготовлені також дисперсії у гліцерині, рідких поліетиленгліколях та їх сумішах із рослинними оліями. Крім того, до композицій можна додавати консервант для попередження шкідливого розвитку мікроорганізмів.

До фармацевтичних композицій за цим винаходом, придатних для ін'єкційного застосування, належать стерильні водні розчини або дисперсії. Крім того, композиції можуть мати форму стерильних порошків для виготовлення на місці таких стерильних ін'єкційних розчинів або дисперсій для негайного застосування. У всіх випадках кінцева ін'єкційна лікарська форма має бути стерильною та мати достатню плинність для введення за допомогою шприца. Фармацевтичні композиції мають бути стабільними в умовах виготовлення та зберігання; отже, за варіантом, якому віддається перевага, мають бути захищені від забруднювального впливу мікроорганізмів, таких як бактерії та грибки. Носієм може бути розчинник або дисперсійне середовище, які містять, наприклад, воду, етанол, багатоатомні спирти (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь та рідкий поліетиленгліколь), рослинні олії та відповідні суміші таких носіїв.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть мати форму, придатну для місцевого застосування, наприклад, аерозолі, крему, мазі, лосьйону, пудри тощо. Крім того, композиції можуть мати форму, придатну для застосування у пристроях для черезшкірного введення. Такі лікарські форми можна виготовляти, використовуючи сполуку формули (I) або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки, із застосуванням звичайних способів оброблення. Наприклад, крем або мазь виготовляють шляхом змішування гідрофільного матеріалу та води з приблизно 5-10% (мас.) сполуки для одержання крему або мазі бажаної консистенції.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть мати форму, придатну для ректального введення, де носієм є тверда речовина. Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, суміш формують у одиничні дозовані супозиторії. До придатних носіїв належить какаова олія та інші матеріали, звичайно застосовувані в галузі. Супозиторії зручно формувати шляхом попереднього змішування композиції з розм'якшеним або розплавленим носієм (носіями) з подальшим охолодженням та формуванням у формах для відливання.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть мати форму, придатну для введення інгаляційним способом. Такі лікарські препарати можуть бути виготовлені у формах та із застосуванням носіїв, описаних, наприклад, у: 1) *Particulate Interactions in Dry Powder Formulations for Inhalation*, Xian Zeng et al., 2000, Taylor та Francis, 2) *Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology*, Anthony Hickey, 1992, Marcel Dekker, 3) *Respiratory Drug Delivery*, 1990, Editor: P.R. Byron, CRC Press.

Крім вищезгаданих інгредієнтів носіїв, описані вище фармацевтичні композиції можуть містити, за потребою, один або кілька додаткових компонентів носіїв, наприклад, розріджувачі, буфери, ароматизатори, в'язучі, поверхнево-активні речовини, загусники, змащувальні засоби, консерванти (в тому числі антиоксиданти) тощо. Крім того, можуть додаватися інші допоміжні речовини для забезпечення ізотонічності композиції з кров'ю очікуваного реципієнта. Композиції, які містять сполуку формули (I) або фармацевтично прийнятні солі цієї сполуки, можуть виготовлятися також у формах порошкоподібних або рідких концентратів.

Як правило, при лікуванні вищевказаних станів корисними є рівні дозування порядку від приблизно 0,01мг/кг до приблизно 150мг/кг маси тіла на добу, або за альтернативним варіантом від приблизно 0,5мг до приблизно 10г на добу для одного пацієнта. Наприклад, діабет можна ефективно лікувати шляхом введення від приблизно 0,01мг до 100мг сполуки на кілограм маси тіла на добу або, за альтернативним варіантом, від приблизно 0,5мг до приблизно 7г на добу для одного пацієнта.

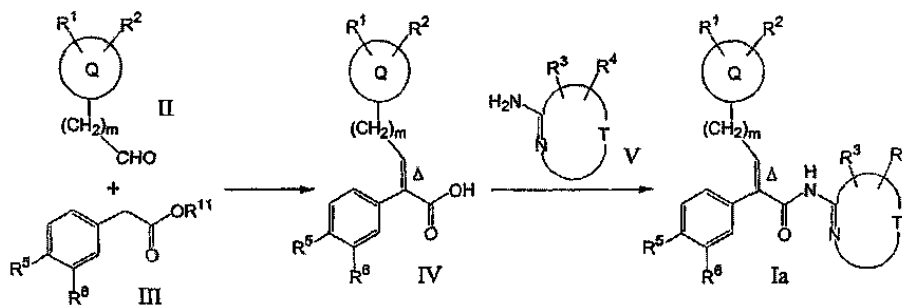
Мається на увазі, однак, що конкретний рівень дозування для кожного конкретного пацієнта залежить від різноманітних чинників, в тому числі від віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі, режиму харчування, часу вживання, шляху введення, швидкості виділення, комбінації з іншими лікарськими засобами та тяжкості захворювання конкретного хворого на діабет, який підлягає лікуванню. Крім того, мається на увазі, що сполуки та солі за цим винаходом можуть вживатися профілактично у субтерапевтичних дозах у випадках очікування гіперглікемічного стану.

Сполуки формули (I) можуть мати більш сприятливі властивості у порівнянні з відомими активаторами глюкокінази, як показують, наприклад, випробування, описані в цьому документі. Зокрема, сполуки за цим винаходом можуть виявляти більш сприятливі значення K_m , V_{max} , EC_{50} , максимальної активації (концентрація глюкози 5мМ), та/або максимального ступеня зниження глюкози до основного рівня глюкози в крові (наприклад, у мишей лінії C57BL/6J), або інші більш сприятливі фармакологічні властивості у порівнянні з відомими активаторами глюкокінази.

Експериментальна частина

Згідно із цим винаходом сполуки формули (Ia) можна одержати за методикою, ілюстрованою нижченаведеною Схемою 1:

СХЕМА 1



де Q, T, R^1 - R^6 , m та A відповідають вищенаведеним визначенням, та R^{11} - C_{0-4} -алкіл.

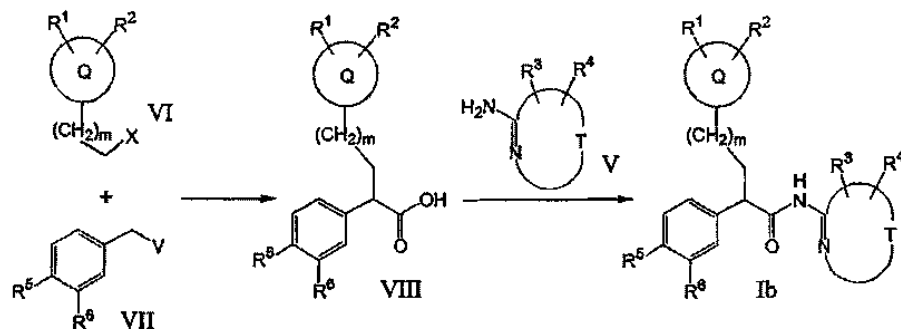
Альдегіди II та фенолоцтові кислоти або складні ефіри III є наявними на ринку або можуть бути легко одержані з використанням відомих способів. Якщо Q означає ароматичний або гетероароматичний цикл, сполука IV може бути одержана за реакцією Перкіна (Perkin) (G. Karminski-Zamola et al., Tetrahedron 1982, 38, 1329-1335). У цій реакції сполуку II конденсують із фенолоцтовою кислотою III (R^{11} - C_{0-4} -алкіл) у присутності ангідриду карбонової кислоти, наприклад, оцтового ангідриду, та основи - третинного аміну, наприклад, триетиламіну, при кип'ятінні зі зворотним холодильником до одержання акрилової кислоти IV. За альтернативним варіантом сполука IV може бути одержана шляхом конденсування сполук II та III (R^{11} - C_{0-4} -алкіл) під дією основи - аміну, такого як піперидин, у толуолі при кип'ятінні зі зворотним холодильником (D. Deschenes et al., WO 01/46151). Якщо Q - гетероциклічна група, α -карбаніон складного ефіру фенолоцтової кислоти III (R^{11} - C_{0-4} -алкіл), одержана

ний при -78°C , наприклад, у тетрагідрофурані, дією сильної основи, наприклад, діізопропіламіду літію, можна конденсувати зі сполукою II, одержуючи α,β -ненасичений складний ефір (T. Severin et al. Chem. Ber. 1985, 118, 4760-4773), який можна омити, використовуючи, наприклад, гідроксид натрію (W.L. Corbett et al., WO 01/44216), і одержати сполуку IV.

α,β -ненасичені карбонові кислоти IV можна конденсувати з гетероароматичними амінами V, багато з яких є наявними на ринку, застосовуючи різноманітні умови сполучення, наприклад, карбодіїмід-1-гідроксибензотриазол, прищеплений до полімеру, у N,N-диметилформаміді при 20°C (типові способи дивись http://www.argotech.com/PDF/resins/ps_carbodiimide.pdf та способи, розроблені Argonaut Technologies, Inc., Foster City, Каліфорнія), одержуючи сполуку (Ia).

Сполуки формули (Ib) можуть бути виготовлені способом, показаним на нижченаведеній Схемі 2:

СХЕМА 2



де Q, T, R^1 - R^6 та m відповідають вищенаведеним визначенням, V - CO_2R^{11} або $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, та X - хлор, бром, йод або $-\text{OSO}_2R^{12}$, де R^{11} відповідає вищенаведеному визначенню та R^{12} - C_{1-4} -алкіл, факультативно заміщений одним або декількома атомами фтору, або факультативно заміщений арил.

Галогеніди та складні ефіри сульфокислоти VI є наявними на ринку або можуть бути легко одержані з використанням відомих способів. Ці алкілувальні реагенти можна ввести в реакцію з діаніонами фенолоцтової кислоти VII, одержаними при -

78°C у тетрагідрофурані з >2 екв. сильної основи, такої як діізопропіламід літію, одержуючи сполуку VIII безпосередньо (F.T. Bizzarre et al., WO 00/58293). За альтернативним варіантом α -карбаніон складного ефіру фенолоцтової кислоти VII, одержаний при -78°C у тетрагідрофурані дією сильної основи, такої як біс(триметилсиліл)амід літію (L. Snyder et al., J. Org. Chem., 1994, 59, 7033-7037), можна алкілювати сполукою VI, одержуючи α -заміщені складні ефіри. Омиленням цих складних ефірів, із застосуванням, наприклад, гідроксиду натрію у водному розчині метанолу при темпе-

ратурі від 20°C до температури кипіння, одержують карбонові кислоти VIII.

Карбонові кислоти VIII можна конденсувати з гетероароматичними амінами V, застосовуючи різноманітні умови сполучення, наприклад, карбодіімід-1-гідроксибензотриазол, прищеплений до полімеру, у N,N-диметилформаміді при 20°C (типові методики дивись http://www.argotech.com/PDF/resins/ps_carbodiimide.pdf та методики, розроблені Argonaut Technologies, Inc., Foster City, Каліфорнія), одержуючи амід (Ib).

Сполука формули (Ib) має асиметричний атом вуглецю, який зв'язує карбонільний вуглець амиду, арил та Q-вмісний бічний ланцюг. Згідно із цим винаходом, перевага віддається стереохімічній конфігурації (R) при асиметричному центрі.

При бажанні виділити чисті (R)- або (S)-стереоізомери сполуки формули (Ib), можна розділити рацемічну суміш попередників хіральных карбонових кислот VIII будь-яким зручним хімічним способом, після чого конденсувати енантімерно чисті карбонові кислоти з аміном формули V, застосовуючи реагент, який викликає лише незначну рацемізацію. Як ілюстративний приклад, рацемічну сполуку VIII можна конденсувати із хіральним похідним оксазолідинону (дивись, наприклад, F.T. Bizzarro et al. WO 00/58293), одержуючи суміш діастереомерних імідів, яку можна розділити будь-яким відомим способом, наприклад, хроматографією на колонці. Шляхом гідролізу чистих імідів одержують стереохімічно чисті (R)- та (<S)-карбонові кислоти, які потім можна конденсувати з гетероциклічними амінами V, застосовуючи реагент, який забезпечує мінімальну рацемізацію хірального центру, наприклад, гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(піролідіно)фосфонію (J. Coste et al. Tetrahedron Lett. 1990, 31, 205-208), одержуючи енантімерно чисті (R)- або (S)-аміди формули (Ib). За альтернативним варіантом рацемічну суміш амідів формули (Ib) можна розділити шляхом рідинної хроматографії високої ефективності, застосовуючи хіральну стаціонарну фазу, яку можна придбати, наприклад, у фірмі Daicel Chemical Industries, Ltd, Tokyo, Japan.

Інші подробиці одержання сполук формули (I) описані у прикладах.

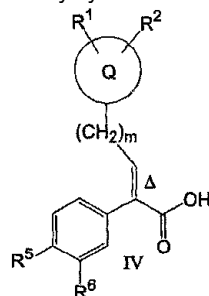
Сполуки формули (I) можна одержати поодиноці або у формі серій сполук, які охоплюють щонайменше 2, наприклад, від 5 до 1000, сполук та за варіантом, якому віддається більша перевага, від 10 до 100 сполук формули (I). Серії сполук можуть бути виготовлені із застосуванням комбінованого принципу "розщеплення та змішування" або шляхом множинних паралельних синтезів із застосуванням рідкофазового або твердофазового синтезу, використовуючи методики, відомі фахівцям у цій галузі.

Під час синтезу сполуки формули (I) лабільні функціональні групи проміжних сполук, наприклад, гідроксильні, карбоксильні та аміногрупи, можуть бути захищені. Групи захисту можуть бути видалені на будь-якій стадії синтезу сполуки формули (I) або можуть бути присутні у кінцевій сполуці формули (I). Детальний розгляд можливих шляхів за-

хисту різних лабільних функціональних груп та способів розщеплення одержаних захищених похідних дано, наприклад, у Protective Groups in Organic Chemistry, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, (1991) Wiley-Interscience, New York, 2nd edition.

Будь-які нові проміжні сполуки, які відповідають вищенаведеним визначенням, також охоплюються обсягом цього винаходу.

За іншим аспектом цього винаходу пропонуються сполуки формули (IV) та застосування таких сполук у синтезі активаторів глюकोкінази:



де Q, R¹, R², R⁵, R⁶, m та A відповідають визначенням для формули (I).

Перевага віддається тим сполукам формули (IV), де:

Q - 4-тетрагідропіраніл;

R¹ та R² - водень;

R⁵ - SO₂R⁹ або SO₂NR⁹R¹⁰;

R⁶ - водень;

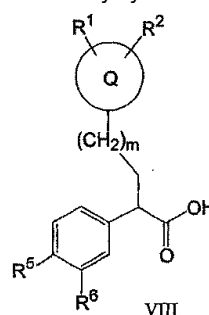
R⁸ - C₁₋₃-злкільна група, C₃₋₅-циклоалкільна група або 4-6-членна гетероциклічна група;

R⁹ та R¹⁰ незалежно один від одного - C₀₋₄-алкіл, за умови, що R⁹ та R¹⁰ не є одночасно атомами водню;

m - 0; та

Δ означає, що подвійний зв'язок має (Λ-конфігурацію).

За іншим аспектом цього винаходу пропонуються сполуки формули (VIII) та застосування таких сполук у синтезі активаторів глюкокінази:



де Q, R¹, R², R⁵, R⁶ та m відповідають визначенням для формули (I).

Перевага віддається тим сполукам формули (VIII), де:

Q - 4-тетрагідропіраніл;

R¹ та R² - водень;

R⁵ - SO₂R⁹ або SO₂NR⁹R¹⁰;

R⁶ - водень;

R⁸ - C₃₋₅-циклоалкільна група або 4-6-членна гетероциклічна група;

R⁹ та R¹⁰ незалежно один від одного - C₀₋₄-алкіл, за умови, що R⁹ та R¹⁰ не є одночасно атомами водню; та

m - 0.

Різноманітні замісні групи, яким віддається перевага, в сполуках формул (IV) та (VIII) відповідають вищенаведеним визначенням для сполуки формули (I).

Конкретні сполуки формул (IV) та (VIII) включають сполуки, описані у методиках Підготовчих синтезів.

За іншим аспектом цього винаходу запропоновано 5-фтортіазол-2-іламін або амід або солі цієї сполуки з кислотами. Зокрема, цей винахід пропонує амід цієї сполуки та його солі із кислотами. До прийнятних солей із кислотами належать солі неорганічних та органічних кислот. До таких кислот належать, наприклад, оцтова, трифтороцтова, бензолсульфонова, бензойна, камфорсульфонова, лимонна, етансульфонова, фумарова, глюконова, глутамінова, бромистоводнева, хлористоводнева, фтористоводнева, ізетіонова, молочна, малеїнова, яблучна, мигдальна, метансульфонова, слизова, азотна, памова, пантотенова, фосфорна, бурштинова, сірчана, винна, паратолуолсульфонова, трифторметансульфонова тощо. Особлива перевага віддається солям галогеноводневих кислот, зокрема, гідрохлориду. Амід 5-фтортіазол-2-іламіну та його солі із кислотами можуть бути корисними як проміжні продукти для синтезу сполук формули (I) або можуть самі діяти як активатори глюкокінази, і, отже, бути корисними при профілактиці або терапії гіперглікемії та діабету типу II.

Усі публікації, в тому числі (але не тільки) патенти та заявки на патенти, на які в цьому документі дано посилання, включено до цього документу шляхом посилання, так, як би щодо кожної окремої публікації була дана вказівка про її включення шляхом посилання у повному обсязі.

Матеріали та способи

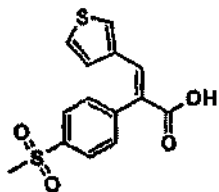
Реакції з мікрохвильовим опроміненням виконувалися із застосуванням системи CEM Explorer при потужності 100 Вт. Хроматографія на колонці, якщо не вказано інше, виконувалася на SiO_2 (40-63меш - 0,25-0,40мм). Дані PXBE одержано із застосуванням одного з двох способів: Методика А: колонка Waters Symmetry 3,5 мкм C_{18} (2,1×30,0мм, швидкість потоку = 0,8мл/хв.), елювання розчином (5% MeCN в H_2O)-MeCN, який містить 0,1% HCO_2H протягом 6хв. та УФ детектуванням на довжині хвилі 220 нм. Дані про градієнт: 0,0-1,2хв.: 100% (5% MeCN в H_2O); 1,2-3,8хв.: лінійний градієнт до 10% (5% MeCN в H_2O)-90% MeCN; 3,8-4,4хв.: ізократичне елювання 10% (5% MeCN в H_2O)-90% MeCN; 4,4-5,5хв.: лінійний градієнт до 100% MeCN; 5,5-6,0хв.: повернення до 100% (5% MeCN в H_2O). Методика В: колонка Phenomenex Mercury Luna 3мкм C_{18} (2,0×10,0 мм, швидкість потоку = 1,5мл/хв.), елювання розчином (5% MeCN в H_2O)-MeCN (градієнт від 4:1 до 1:4), який містить 0,1% HCO_2H , протягом 2,95хв., детектування за допомогою діодної лінійки. Мас-спектри для обох методик А та В одержували, застосовуючи джерело іонізації електророзпиленням в режимі позитивних (ES^+) або негативних (ES^-) іонів. Спектри з хімічною іонізацією під атмосферним тиском (APCI) одержували на приладі FinniganMat SSQ

7000С. Раніше були описані синтези таких сполук: 2-аміно-5-хлор-4-метилтіазол: S. Kyoichi et al. EP 412404; 2-аміно-5-формілітіазол: M.D. Frishberg патент США №4,225,719; 5-аміно-[1,2,4]тіадіазолгідрохлорид: Y. Yoshida et al. Bioorg. Med. Chem. 2000, 8, 2317-2335; 2-хлорметилтіофен: G. Norcini et al. патент США №5,716,943; етил-(4-меркаптофеніл)ацетат: F. Gadiant Ger. Offen. 2442979; етил-4-(метилсульфанілфеніл)ацетат: M. Kiuchi et al. J. Med. Chem. 2000, 43, 2946-2961; етил-(4-пропілсульфанілфеніл)ацетат: N.P. Buu-Hoi et al. Chim. Ther. 1967, 2, 39-48; етил-(4-[1,2,3]тріазол-1-ілфеніл)ацетат: G. Biagi et al. Farmaco Ed. Sci. 1988, 43, 597-611; етил-(4-[1,2,4]тріазол-1-ілфеніл)ацетат: M. Artico et al. Eur. J. Med. Chem. 1992, 27, 219-228; (3-фтор-4-метилсульфанілфеніл)оцтова кислота: L.B. Snyder та Z. Zheng WO 00/10566; 4-йодметилтетрагідропіран: D.J. Anderson et al. WO 95/30670; 4-йодтетрагідропіран: Heuberger та Owen J. Chem. Soc. 1952, 910-913; метил-(3-бром-4-метилсульфанілфеніл)ацетат: F.T. Bizzarro et al. WO 00/58293; метил-4-трет-бутоксикарбонілметилбензоат: F. Agnelli та G.A. Sulikowski Tetrahedron Lett. 1998, 39, 8807-8810; (4-метилсульфанілметилфеніл)оцтова кислота: T. Tanaka et al. JP 54079247; (3R)-3-(тозилокси)тетрагідрофуран: A. Bouzide et al. Tetrahedron Lett. 2001, 42, 8781-8783; (3S)-3-(тозилокси)тетрагідрофуран: F.J.A. Hundscheid et al. Tetrahedron 1987, 43, 5073-5088; 3-(тозилокси)оксетан: K. Baum et al. J. Org. Chem. 1983, 48, 2953-2956. (Е)-2-феніл-3-тіофен-2-ілакрилова кислота була придбана у фірми Maybridge (Tintagel, UK).

Абревіатури та акроніми: Ac: ацетил; i-Am: ізо-пентил; ATP: аденозин 5'-трифосфат; BOP: гексафторфосфат бензотріазол-1-ілокситрис-(диметиламіно)фосфонію; n-Bi: n-бутил; t-Bu: трет-бутил; Bz: бензоїл; dba: дибензиліденацетон; DIPEA: N,N-діізопропіл етил амін; DMAC: N,N-диметилацетамід; DME: 1,2-диметоксietан; DMF: N,N-диметилформамід; DMPU: 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон; DMSO: диметилсульфоксид; DPEPhos: біс(2-дифенілфосфінофеніл)овий простий ефір; EDCI: гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду; Et: етил; FA: активація згортання; GK: глюкокіназа; Glc: глюкоза; G6P: глюкоза-6-фосфат; G6PDH: глюкоза-6-фосфатдегідрогеназа; GST-GK: складний білок глутатіон-S-трансфераза-глюкокіназа; HATU: гексафторфосфат O-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію; HOBt: 1-гідроксibenзотріазол; 1H: ізогексан; i-Pr: ізопропіл; LDA: діізопропіламід літію; LHMDs: біс(триметилсиліл)амід літію; mCPBA: 3-хлорпероксибензойна кислота; Me: метил; т.пл.: температура плавлення; NADP(H): β-нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (відновлений); NBS: N-бромсукцинімід; Ph: феніл; PS: прищеплений до полімеру; R_f: коефіцієнт затримання; RT: час затримання; RT^A: час затримання за способом А; RT^B: час затримання за способом В; RP-HPLC: рідинна хроматографія високої ефективно-

сті з оберненою фазою; ТВА-ОХ: оксон тетрабутиламонію; TFA: трифтороцтова кислота; TFAA: трифтороцтовий ангідрид; TFFH: гексафторфосфат фтор-N,N,N',N'-тетраметилформамідинію; THF: тетрагідрофуран.

Підготовчий синтез 1: (E)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-тіофен-3-ілакрилова кислота



Суміш 3-тіофенкарбoksальдегіду (1,40мл, 15,0ммоль), (4-метансульфонілфеніл)оцтової кислоти (3,23г, 15,0ммоль) та піперидину (0,45мл, 4,5ммоль) у PhMe (21мл) нагрівали зі зворотним холодильником при перемішуванні протягом 16год. Після охолодження PhMe відділяли декантуванням від маслянистої твердої речовини, яка

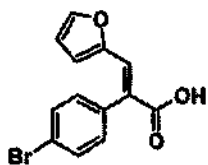
осідала на дні реакційної посудини. Цю тверду речовину розподіляли між 1М HCl (60мл) та EtOAc (400мл), після чого водну фазу екстрагували додатково кількістю EtOAc (60мл). Об'єднані органічні шари промивали H₂O (60мл), після чого струшували з насиченим водним розчином Na₂CO₃ (100мл). Одержану емульсію фільтрували через целіт. Органічний шар екстрагували додатковою кількістю насиченого водного розчину Na₂CO₃ (2×100мл). Об'єднані водні шари промивали Et₂O (80мл), після чого фільтрували через целіт та обережно підкислювали AcOH до досягнення pH4. Утворений злегка забарвлений осад збирали, ретельно промивали H₂O та сушили на повітрі, одержуючи вказану в заголовку сполуку: m/z (ES⁺)=634,2 [2M+NH₄]⁺.

Декілька інших акрилових кислот одержали (ТАБЛИЦЯ 1) шляхом каталізованого піперидином конденсування (4-метансульфонілфеніл)оцтової кислоти з відповідним гетероароматичним альдегідом, як описано у Підготовчому синтезі 1.

ТАБЛИЦЯ 1

Підг. Синт.	Структура	Назва	m/z (ES ⁺)
2		(E)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-тіофен-2-ілакрилова кислота	634,1 [2M+NH ₄] ⁺
3		(E)-3-фуран-2-іл-2-(4-метансульфонілфеніл)акрилова кислота	310,1 [M+NH ₄] ⁺
4		(E)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-тіазол-2-ілакрилова кислота	310,2 [M+H] ⁺
5		(E)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-піридин-3-ілакрилова кислота	345,1 [M+MeCN+H] ⁺
6		(E)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(5-метилтіофен-2-іл)акрилова кислота	340,1 [M+NH ₄] ⁺
7		(E)-3-(5-хлортіофен-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)акрилова кислота	360,0 [M+NH ₄] ⁺
8		(E)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-тіазол-5-ілакрилова кислота	310,1 [M+H] ⁺

Підготовчий синтез 9: (E)-2-(4-бромфеніл)-3-фуран-2-ілакрилова кислота



Суміш 4-бромфенілоцтової кислоти (12,90г, 60,0ммоль), 2-фуранкарбоксальдегіду (6,0мл, 72,0ммоль), NEt_3 (12,0мл, 86,4ммоль) та Ac_2O (12,0мл, 127,2ммоль) витримували при 140°C (баня) при перемішуванні протягом 1,75год. Реакційну суміш охолоджували на льодяній бані, після чого обробляли 2М розчином HCl (30мл) до досягнення

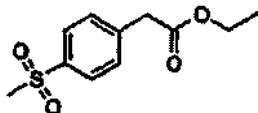
pH1. Тверда речовина випадала з розчину. Цю тверду речовину екстрагували Et_2O (500мл). Шар Et_2O промивали H_2O (100мл), після чого екстрагували 5% (маса/об'єм) водним розчином Na_2CO_3 (5×100мл). Водні екстракти промивали Et_2O (2×50мл), після чого обережно підкислювали AcOH до pH6. Одержану кремову тверду речовину збирали, промивали H_2O , та перекристалізовували з $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, одержуючи вказану в заголовку сполуку: m/z (ES^+)=604,0 [$2\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$.

Для одержання інших акрилових кислот (ТАБЛИЦЯ 2) з відповідних арилоцтових кислот та (гетеро)ароматичних альдегідів застосовували конденсацію за Перкіном (Perkin), використовуючи NEt_3 та Ac_2O , як описано у Підготовчому синтезі 9.

ТАБЛИЦЯ 2

Підг. синт.	Структура	Назва	m/z (ES^+)
10		(E)-2-(4-бромфеніл)-3-тіофен-2-ілакрилова кислота	636,1 [$2\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$
11		(E)-3-фуран-2-іл-2-(4-метоксифеніл)акрилова кислота	245,4 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$
12		(E)-2-(4-нітрофеніл)-3-тіофен-2-ілакрилова кислота	568,2 [$2\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$
13		(E)-2-(4-ціанофеніл)-3-тіофен-2-ілакрилова кислота	528,2 [$2\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$
14		(E)-2-(4-ціанофеніл)-3-фенілакрилова кислота	516,3 [$2\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$

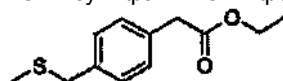
Підготовчий синтез 15: Етил-(4-метансульфонілфеніл)ацетат



SOCl_2 (8,2мл, 112,0ммоль) додавали при перемішуванні до суспензії (4-метансульфонілфеніл)оцтової кислоти (20,00г, 93,3ммоль) в EtOH (80мл) при -10°C. Одержаній суміші дозволяли нагрітися до 20°C протягом 16год., після чого розчинники видаляли під зниженим тиском. Залишок розчиняли у EtOAc , після чого одержаний розчин промивали H_2O , доки вод-

на фаза не ставала нейтральною. EtOAc розчин промивали додатково кількістю насиченого водного розчину Na_2CO_3 , після чого сушили (MgSO_4). Після фільтрування та випарювання розчинника одержували вказану в заголовку сполуку: m/z (ES^+)=284,1 [$\text{M}+\text{MeCN}+\text{H}$] $^+$.

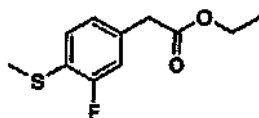
Підготовчий синтез 16: Етил-(4-метилсульфанілметилфеніл)ацетат



(4-метилсульфанілметилфеніл)оцтову кислоту (2,00г, 10,2ммоль) естерифікували, як описано

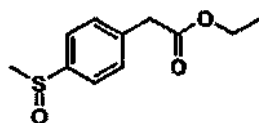
вище у Підготовчому синтезі 15, одержуючи вказану в заголовку сполуку: m/z (ES^+)=242,2 [$M+NH_4$] $^+$.

Підготовчий синтез 17: Етил-(3-фтор-4-метилсульфанілфеніл)ацетат



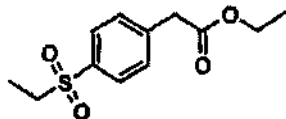
(3-фтор-4-метилсульфанілфеніл)оцтову кислоту (7,54г, 37,7ммоль) естерифікували, як описано вище у Підготовчому синтезі 15, одержуючи вказану в заголовку сполуку: RT^A =3,62хв.

Підготовчий синтез 18: Етил-(4-метансульфінілфеніл)ацетат



mCPBA (3,82г, 65% чистоти, 22,2ммоль) додавали порціями при перемішуванні до розчину етил-4-(метилсульфанілфеніл)ацетату (4,66г, 22,2ммоль) у CH_2Cl_2 (70мл) при охолодженні на льодо-водяній бані. Суміш перемішували протягом 4 діб при 20°C, після чого гасили насиченим водним розчином Na_2CO_3 . Органічний шар відділяли, промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$, та сушили ($MgSO_4$). Після фільтрування, випарювання розчинника та флеш-хроматографії (1H-EtOAc, градієнт від 1:1 до 0:1) одержували вказану в заголовку сполуку: m/z (ES^+)=227,0 [$M+H$] $^+$.

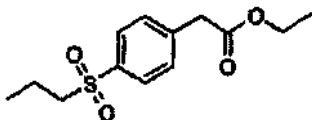
Підготовчий синтез 19: Етил-(4-етансульфонілфеніл)ацетат



Алкилюванням етил-(4-меркаптофеніл)ацетату (20г, 102ммоль) в EtI (9,8мл, 122ммоль), із застосуванням способу, аналогічного описаному у Підготовчому синтезі 39, одержували етил-(4-етилсульфанілфеніл)ацетат: m/z (ES^+)=225,2 [$M+H$] $^+$. Окисненням цієї сполуки (22,6г, 101ммоль) за допомогою mCPBA (222ммоль), із застосуванням способу, аналогічного описаному у Підготовчому синтезі 22, одержували вказану в заголовку сполуку: m/z (ES^+)=298,2 [$M+MeCN+H$] $^+$.

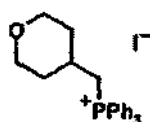
Підготовчий синтез 20:

Етил-[4-(пропан-1-сульфоніл)феніл]ацетат



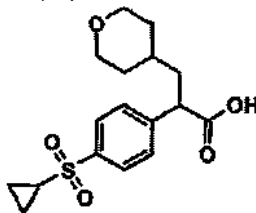
Етил-(4-пропілсульфанілфеніл)ацетат (20,0г, 83,9ммоль) окиснювали за допомогою mCPBA (172,0ммоль), із застосуванням способу, аналогічного описаному у Підготовчому синтезі 22, та одержували вказану в заголовку сполуку: m/z (ES^+)=312,2 [$M+MeCN+H$] $^+$.

Підготовчий синтез 21: Йодид трифеніл(тетрагідропіран-4-ілметил)фосфонію



Розчин 4-йодметилтетрагідропірану (3,43г, 15,2ммоль) та PPh_3 (3,98г, 15,2ммоль) у безводному MeCN (10мл) витримували при перемішуванні зі зворотним холодильником протягом 19год. Після охолодження до 20°C додавали Et_2O (50мл). Одержаний осад збирали, промивали Et_2O (150мл) та перекристалізовували (MeCN), одержуючи вказану в заголовку сполуку: m/z (ES^+)=361,2 [M] $^+$.

Підготовчий синтез 22: 2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонова кислота

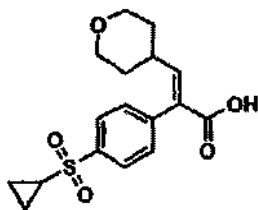


До суспензії $AlCl_3$ (12,90г, 96,8ммоль) у безводному CH_2Cl_2 (135мл) при перемішуванні додавали порціями при 0°C етилхлоркоацетат (8,5мл, 76,0ммоль). Додавали до суміші краплями циклопропілфенілсульфід (10,0мл, 70,0ммоль) протягом 1год., підтримуючи при цьому температуру реакційної суміші нижче 10°C. Суміші дозволяли нагрітися до 20°C, після чого перемішували протягом ще 70хв. Після охолодження до 0°C додавали льодяну H_2O (35мл), після чого суміш перемішували протягом ще 10хв. Шар CH_2Cl_2 відділяли, після чого водний шар додатково екстрагували CH_2Cl_2 (2x50мл). Об'єднані органічні шари сушили ($MgSO_4$), фільтрували, та концентрували, одержуючи етил-(4-циклопропілсульфанілфеніл)оксоацетат:

RT^B =1,74хв. При перемішуванні додавали до суспензії йодиду трифеніл(тетрагідропіран-4-ілметил)фосфонію (Підготовчий синтез 21, 1,82г, 3,7ммоль) у безводному THF (5,6мл) при 0°C LHMDS (3,7мл 1,0M розчину в THF, 3,7ммоль). Через 1год. додавали протягом 5хв. розчин етил-(4-циклопропілсульфанілфеніл)-оксоацетату (0,78г, 3,1ммоль) у безводному THF (4мл). Суміш перемішували при 0°C протягом 1год., після чого дозволяли нагрітися до 20°C протягом 16год. При охолодженні до 0°C додавали H_2O (7мл). Додавали 1M розчин HCl до досягнення pH6, після чого суміш перемішували протягом 1год. при 20°C. THF видаляли у вакуумі, після чого додавали Et_2O (35мл). Суміш перемішували протягом 30хв. та фільтрували, промиваючи Et_2O . Водний шар відділяли та екстрагували Et_2O (3x10мл). Об'єднані органічні екстракти промивали розсолем (20мл), сушили, фільтрували, та концентрували. Після флеш-хроматографії (1H- CH_2Cl_2 , градієнт від 2:1 до 1:1, після чого THF- CH_2Cl_2 , 1:99) одержали етил-2-(4-циклопропілсульфанілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акрилат: m/z (ES^+)=333,2 [$M+H$] $^+$. Розчин цього тіоефіру (609мг, 1,83ммоль) у CH_2Cl_2 (35мл) обробляли при перемішуванні ро-

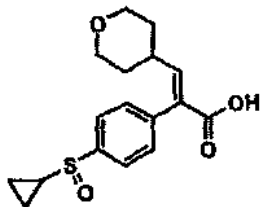
зчином mCPBA (992мг, чистота 65%, 3,74ммоль) у CH_2Cl_2 (15мл). Через 16год. додавали насичений водний розчин NaHCO_3 (25мл), після чого перемішування продовжували протягом 5хв. Утворені шари розділяли, після чого водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 (20мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (25мл), H_2O (25мл) та розсолем (25мл), після чого сушили (MgSO_4). Після фільтрування та випарювання розчинника одержали етил-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акрилат: m/z (ES^+)=382,2 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$. Розчин цієї сполуки (667мг, 1,83ммоль) в EtOAc (60мл) обробляли паладієм (10% на C, 424мг, 0,39ммоль). Реакційну суміш перемішували у атмосфері водню протягом 3 діб, після чого фільтрували через целіт. Целіт промивали EtOAc (100мл), після чого об'єднані фільтрати концентрували, одержуючи етил-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонат: R_F (CH_2Cl_2 -THF, 30:1)=0,56. Розчин цього складного ефіру (664мг, 1,81ммоль) у суміші THF- H_2O (3:1, 20мл) перемішували з $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (168мг, 4,00ммоль) протягом 23год. THF випарювали під зниженим тиском, після чого залишок розводили H_2O (10мл). Суміш промивали Et_2O (2×20мл), після чого підкислювали 2М розчином HCl (5мл) до pH1. Залишок екстрагували EtOAc (3×20мл). Об'єднані органічні екстракти промивали розсолем (20мл), сушили (MgSO_4), фільтрували, та випарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку: m/z (ES^+)=694,4 $[\text{2M}+\text{NH}_4]^+$.

Підготовчий синтез 23: (Е)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акрилова кислота



Етил-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акрилат (дивись Підготовчий синтез 22, 3,44г, 9,44ммоль) омилювали, застосовуючи спосіб, описаний у Підготовчому синтезі 25, та одержували вказану в заголовку сполуку: m/z (ES^+)=673,5 $[\text{2M}+\text{H}]^+$.

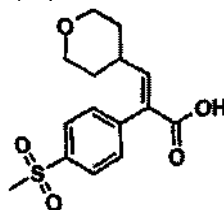
Підготовчий синтез 24: (Е)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акрилова кислота



Шляхом часткового окиснення етил-2-(4-циклопропілсульфанілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акрилату (дивись Підготовчий синтез 22, 3,14г, 9,44ммоль) за допомогою mCPBA, із застосуванням способу, описаного у Підготовчому синтезі 18, одержували

етил-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акрилат: m/z (ES^+)=349,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Шляхом омилення цього складного ефіру (1,15г, 33ммоль), із застосуванням способу, описаного у Підготовчому синтезі 25, одержували вказану в заголовку сполуку: m/z (ES^+)=641,4 $[\text{2M}+\text{H}]^+$.

Підготовчий синтез 25: (Е)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акрилова кислота



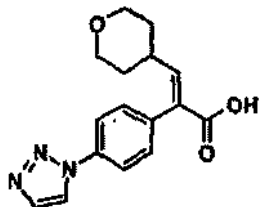
LDA (24мл 1,8М розчину в $n\text{-C}_7\text{H}_{16}$ -THF-PhEt, 43,3ммоль) додавали краплями при перемішуванні до розчину DMPU (19мл, 153,0ммоль) у безводному THF (100мл) при -78°C . Через 30хв. додавали краплями розчин етил-(4-метансульфонілфеніл)ацетату (Підготовчий синтез 15, 5,00г, 20,6ммоль) у безводному THF (42мл). Суміш перемішували протягом ще 1год., після чого додавали краплями розчин тетрагідропіран-4-карбоксальдегіду (2,36г, 20,6ммоль) у безводному THF (25мл). Дозволяли суміші нагрітися до 20°C протягом 16год., після чого реакцію гасили насиченим водним розчином NH_4Cl (210мл). THF видаляли під зниженим тиском, після чого залишок екстрагували EtOAc (3×250мл). Об'єднані екстракти EtOAc сушили (MgSO_4), фільтрували, та концентрували. Після хроматографії на колонці (IH-EtOAc, 7:3) одержували (Е)-етил-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акрилат: m/z (ES^+)=356,2 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$. Розчин цього складного ефіру (6,46г, 19,1ммоль) у MeOH (30мл) та 1М розчині NaOH (40мл, 40,0ммоль) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1год. Після охолодження суміш промивали EtOAc. Водну фазу підкислювали 1М розчином HCl , після чого екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO_4). Після фільтрування та випарювання розчинника одержували вказану в заголовку сполуку: m/z (ES^+)=621,3 $[\text{2M}+\text{H}]^+$.

Акрилові кислоти, перелічені у ТАБЛИЦІ 3, синтезували із застосуванням способів, аналогічних описаним у Підготовчому синтезі 25.

ТАБЛИЦЯ 3

Підг. Синт.	Структура	Назва	m/z (ES^+)
26		(<i>E</i>)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акрилова кислота	653,3 [$2M+H$] ⁺
27		(<i>E</i>)-2-(4-метансульфінілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акрилова кислота	621,3 [$2M+H$] ⁺
28		(<i>E</i>)-2-(4-метоксифеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акрилова кислота	525,3 [$2M+H$] ⁺
29		(<i>E</i>)-2-(4-метилсульфанілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акрилова кислота	557,3 [$2M+H$] ⁺

Підготовчий синтез 30: (*E*)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-2-(4-[1,2,3]триазол-1-ілфеніл)акрилова кислота



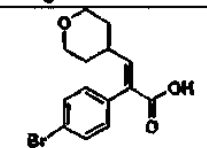
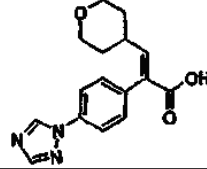
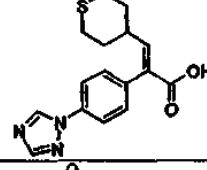
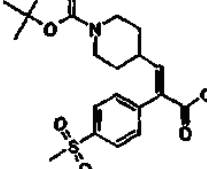
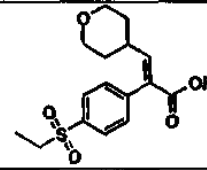
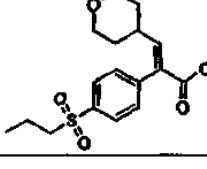
До розчину етил-(4-[1,2,3]триазол-1-ілфеніл)ацетату (730мг, 3,16ммоль) та тетрагідропіран-4-карбоксальдегіду (396мг, 3,47ммоль) у безводному DMSO (3мл) додавали краплями NaOEt (0,63мл 0,5М розчину в EtOH, 0,32ммоль) при перемішуванні. Суміш нагрівали при 80°C протягом 16год., після чого обробляли АсОН до дося-

гнення рН7. Додавали EtOAc (30мл), потім розчин промивали H₂O (2×10мл) та розсоллом (10мл), після чого сушили (MgSO₄). Після фільтрування, випарювання розчинника та хроматографії на колонці (IH-EtOAc, 1:1) одержали етил-3-(тетрагідропіран-4-іл)-2-(4-[1,2,3]триазол-1-ілфеніл)акрилат: m/z (ES^+)=328,2 [$M+H$]⁺. Цей складний ефір (404мг, 1,23ммоль) омилювали, як описано вище у Підготовчому синтезі 25, одержуючи вказану в заголовку сполуку: m/z (ES^+)=300,2 [$M+H$]⁺.

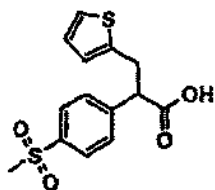
Спосіб, описаний у Підготовчому синтезі 30, який включає конденсацію складного ефіру фенолової кислоти з відповідним альдегідом з подальшим омиленням проміжного α,β -ненасиченого складного ефіру, застосовували для одержання акрилових кислот, перелічених у ТАБЛИЦІ 4.

ТАБЛИЦЯ 4

Підг. Синт.	Структура	Назва	m/z (ES^+ або ES^-)
31		(<i>E</i>)-2-(4-нітрофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акрилова кислота	572,4 [$2M+NH_4$] ⁺

32		(<i>E</i>)-2-(4-бромфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акрилова кислота	329,1 [<i>M</i> + <i>NH</i> ₄] ⁺
33		(<i>E</i>)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-2-(4-[1,2,4]триазол-1-ілфеніл)акрилова кислота	300,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
34		(<i>E</i>)-3-(тетрагідротіопіран-4-іл)-2-(4-[1,2,4]триазол-1-ілфеніл)акрилова кислота	316,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
35		(<i>E</i>)- <i>трет</i> -бутил-4-[2-карбокси-2-(4-метансульфонілфеніл)вініл]піперидин-1-карбоксилат	427,0 [<i>M</i> + <i>NH</i> ₄] ⁺
36		(<i>E</i>)-2-(4-етансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акрилова кислота	647,3 [2 <i>M</i> - <i>H</i>] ⁻
37		(<i>E</i>)-2-[4-(пропан-1-сульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)акрилова кислота	337,0 [<i>M</i> - <i>H</i>] ⁻

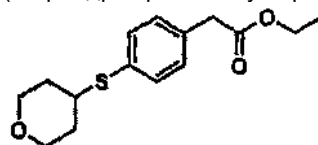
Підготовчий синтез 38: 2-(4-метансульфонілфеніл)-3-тіофен-2-ілпропіонова кислота



До розчину LDA (65мл 1,8М розчину в н-С₇H₁₆-THF-PhEt, 117ммоль) у безводному THF (250мл) додавали DMPU (50мл, 413ммоль) при -78°C. Суміш перемішували протягом 1год., одержуючи кремовий осад. Протягом 20хв. додавали розчин (4-метансульфонілфеніл)оцтової кислоти (12,00г, 56ммоль) у безводному THF (120мл). Додавали додаткову кількість безводного THF (30мл), після чого утворену густу жовту суспензію перемішували протягом 1год. Суміш обробляли розчином 2-хлорметилтіофену (7,50г, 57ммоль) та PhMe (5,20г, 57ммоль) у безводному THF (20мл), після чого перемішування продовжували при -78°C протягом 20хв. Потім реакційній суміші дозволяли нагрітися до 20°C протягом 16год., після чого гасили H₂O (500мл). THF видаляли під зниженим

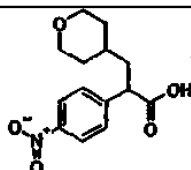
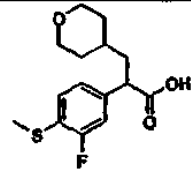
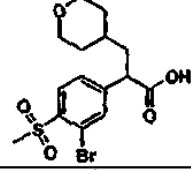
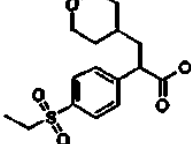
тиском, після чого додавали 12М розчин HCl до досягнення pH2. Суміш екстрагували EtOAc (2×300мл), потім екстракти промивали H₂O (2×200мл) та розсолем (2×100мл), після чого сушили (MgSO₄). Після фільтрування, випарювання розчинника та хроматографії на колонці (IH-EtOAc, 3:2, з домішкою 0,5% AcOH) одержували вказану в заголовку сполуку: m/z (ES⁺)=638,3 [2*M*+*NH*₄]⁺.

Підготовчий синтез 39: Етил-[4-(тетрагідропіран-4-ілсульфеніл)феніл]-ацетат

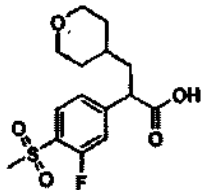


NEt₃ (1,3мл, 9,0ммоль) та 4-йодтетрагідропіран (1,93г, 9,0ммоль) додавали при перемішуванні до розчину етил-(4-меркаптофеніл)ацетату (1,21г, 6,0ммоль) у безводному DMF (10мл) при 0°C. Суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури протягом 3 діб, після чого розчинники видаляли під зниженим тиском. Залишок розподіляли між Et₂O (100мл) та насиченим водним розчином NH₄Cl (50мл), водну фазу екстрагували додатковою кількістю Et₂O (45мл). Об'єднані ефірні екстракти промивали H₂O

Підг. Синт.	Структура	Назва	m/z (ES^+ або ES^-)
42		3-(тетрагідропіран-4-іл)-2-(4-трифторметилсульфанілфеніл)-пропіонова кислота	669,3 [2M+H] ⁺
43		2-(4-метоксиметилсульфанілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонова кислота	638,4 [2M+NH ₄] ⁺
44		3-(тетрагідропіран-4-іл)-2-[4-(тетрагідропіран-4-ілсульфаніл)феніл]-пропіонова кислота	351,2 [M+H] ⁺
45		2-(4-метилсульфанілметилфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонова кислота	589,1 [2M+H] ⁺

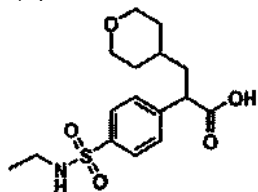
46		2-(4-нітрофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонова кислота	576,4 [2M+NH ₄] ⁺
47		2-(3-фтор-4-метилсульфанілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонова кислота	597,4 [2M+H] ⁺
48		2-(3-бром-4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонова кислота	408,1 [M+NH ₄] ⁺
49		2-(4-етансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонова кислота	651,4 [2M-H] ⁻

Підготовчий синтез 50: 2-(3-фтор-4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонова кислота



Розчин 2-(3-фтор-4-метилсульфанілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонової кислоти (Підготовчий синтез 47, 598мг, 2,0ммоль) у CH₂Cl₂ (20мл) обробляли при перемішуванні мСРВА (1,15г, чистота 60%, 4,0ммоль). Через 16год. розчин фільтрували, після чого фільтрат очищали хроматографією на колонці (ЕН-EtOAc-АсОН, градієнт від 320:80:1 до 80:320:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку: m/z (ES⁺)=678,3 [2M+NH₄]⁺.

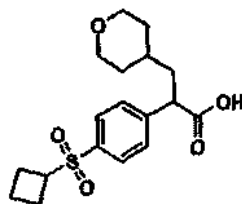
Підготовчий синтез 51: 2-(4-етилсульфамойлфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонова кислота



Етил-(4-нітрофеніл)ацетат (25,0г, 119,5ммоль) алкілували 4-йодметил-тетрагідропіраном (32,4г, 143,4ммоль) за способом, описаним у Підготовчому синтезі 41, одержуючи етил-2-(4-нітрофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонат: δ_H (CDCl₃): 1,21 (3H, t), 1,25-1,45 (3H, m), 1,55-1,65 (2H, m), 1,70-1,80 (1H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 3,25-3,35 (2H, m), 3,79 (1H, t), 3,90-3,95 (2H, m), 4,10-4,20 (2H, m), 7,49 (2H, d), 8,19 (2H, d). Нітрогрупу цієї сполуки

(6,55г, 18,1ммоль) відновлювали із застосуванням способу, описаного у ПРИКЛАДІ 145, одержуючи етил-2-(4-амінофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонат: m/z (ES⁺)=278,2 [M+H]⁺. Цю сполуку (30,5г, 110ммоль) перетворювали в етил-2-(4-хлорсульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонат, застосовуючи спосіб, описаний у Підготовчому синтезі 59. Розчин цього сульфонілхлориду (33,6г, 93,2ммоль) у безводному THF (100мл) додавали протягом 30хв. при 0°C до EtNH₂ (116,5мл 2,0М розчину в THF, 233,0ммоль). Суміш нагрівали до 20°C, після чого перемішували протягом 16год. Одержану суспензію фільтрували через шар целіту, який промивали THF (3×50мл). Об'єднані тетрагідрофуранові розчини концентрували, одержуючи неочищений етил-2-(4-етилсульфамойлфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонат: m/z (ES⁺)=370,2 [M+H]⁺. Шляхом гідролізу цього складного ефіру (33,7г, 91,2ммоль), із застосуванням способу, описаного у Підготовчому синтезі 41, з подальшим очищенням за допомогою RP-HPLC одержували вказану в заголовку сполуку: m/z (ES⁺)=342,2 [M+H]⁺.

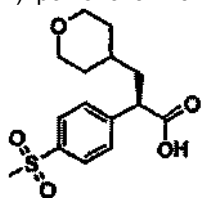
Підготовчий синтез 52: 2-(4-циклобутансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонова кислота



Шляхом алкілювання етил-(4-меркаптофеніл)ацетату (9,5г, 48,4ммоль) с-BuBr (7,84г, 58,1ммоль), із застосуванням способу, аналогічного описаному у ПРИКЛАДІ 161, одержували етил-(4-циклобутилсульфанілфеніл)ацетат:

RT^A=4,17хв. Шляхом окиснення цієї сполуки (18,5г, 73,9ммоль) mCPBA (222ммоль), із застосуванням способу, аналогічного описаному у Підготовчому синтезі 22, одержували етил-(4-циклобутансульфонілфеніл)ацетат: m/z (ES⁺)=283,2 [M+H]⁺. Шляхом конденсування цієї сполуки (18,84г, 66,7ммоль) з тетрагідропіран-4-карбоксальдегідом (8,38г, 73,4ммоль), із застосуванням способу, описаного у Підготовчому синтезі 30, одержали етил-2-(4-циклобутансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акрилат: m/z (ES⁺)=396,2 [M+NH₄]⁺. Шляхом відновлення цього α,β-ненасиченого складного ефіру (13,00г, 34,4ммоль), із застосуванням способу, описаного у Підготовчому синтезі 22, одержували етил-2-(4-циклобутансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонат: m/z (ES⁺)=381,2 [M+H]⁺. Цей складний ефір гідролізували, застосовуючи спосіб, описаний у Підготовчому синтезі 22, та одержували вказану в заголовку сполуку: m/z (ES⁺)=370,2 [M+NH₄]⁺.

Підготовчий синтез 53: (2R)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонова кислота

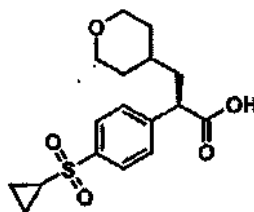


NEt₃ (15,4мл, 110ммоль) додавали при перемішуванні до суспензії 2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонової кислоти

(Підготовчий синтез 41, 30,0г, 96,0ммоль) у безводному THF (300мл) при 0°C. Через 10хв. додавали краплями півалоїлхлорид (13,6мл, 110ммоль) протягом 20хв., та суміш перемішували при 0°C протягом 2год. Тим часом додавали n-BuLi (45,3мл 2,5М розчину у гексані, 115ммоль) до розчину (R)-(+)-4-бензил-2-оксазолідину (20,4г, 115ммоль) у безводному THF (300мл) при -78°C. Суміш перемішували при температурі від -78°C до 20°C протягом 2год. Одержаний таким чином розчин додавали краплями до вищезгаданого розчину змішаного ангідриду при -78°C. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 1год., а потім при 20°C протягом 4год., після чого обробляли H₂O (300мл). THF видаляли у вакуумі, після чого залишок екстрагували EtOAc (3×300мл). Об'єднані органічні шари промивали H₂O, сушили (Na₂SO₄), фільтрували, та концентрували у вакуумі. Шляхом хроматографічного розділення (EtOAc-н-С₆Н₁₄, градієнт від 1:2 до 1:1) одержували два продукти: (1) (4R)-4-бензил-3-[(2R)-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропанойл]-1,3-оксазолідин-2-он: т.пл. 139-141°C (з Et₂O-THF); (2) (4R)-4-бензил-3-[(2S)-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропанойл]-1,3-оксазолідин-2-он: m/z (AP-Cl⁺)=472 [M+H]⁺. Розчин LiOH (1,5г, 64ммоль) та 35% H₂O₂ (14,5г, 128ммоль) у H₂O (400мл) додавали краплями протягом 40хв. при перемішуванні до розчину (4R)-4-бензил-3-[(2R)-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-

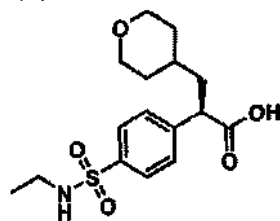
іл)пропанойл]-1,3-оксазолідин-2-ону (15,1г, 10,9ммоль) у суміші THF-H₂O (3:1, 1,6л) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1,5год., після чого залишок оксиданту розкладали 10% водним розчином Na₂SO₃. Суміш промивали Et₂O (4×300мл), підкислювали 10% водним розчином HCl, та екстрагували EtOAc (3×200мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили (Na₂SO₄), фільтрували, та концентрували у вакуумі. Шляхом розтирання із сумішшю Et₂O-гексан одержали вказану в заголовку сполуку: т.пл. 217°C; абсолютну конфігурацію визначали рентгенокристалографічним аналізом.

Підготовчий синтез 54: (2R)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонова кислота



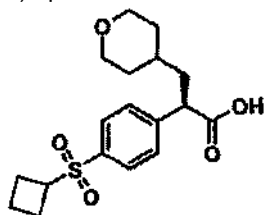
Вказану в заголовку сполуку ([α]_D²⁰-48,8 (с=1,02, CHCl₃)) одержали з 2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонової кислоти (Підготовчий синтез 22), застосовуючи способи, описані у Підготовчому синтезі 53.

Підготовчий синтез 55: (2R)-2-(4-етилсульфамойлфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонова кислота



Вказану в заголовку сполуку одержали з 2-(4-етилсульфамойлфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонової кислоти (Підготовчий синтез 51), застосовуючи способи, описані у Підготовчому синтезі 53. Її аналізували хіральною високоефективною рідинною хроматографією (PXBE): CHIRAL CEL OJ-R® (Daicel Chemical Industries, Ltd., Токіо, Японія), 4,6мм Ø×15см, CH₃CN-0,5М NaClO₄ (pH2,0), 17:83, 0,5мл/хв, УФ 235нм, 25°C; RT (R)=43,89 XB (RT (S)=38,84хв.).

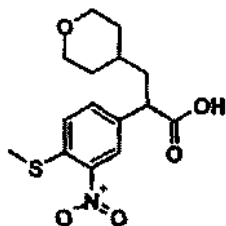
Підготовчий синтез 56: (2R)-2-(4-циклобутансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонова кислота



Енантіомерно чисту вказану в заголовку сполуку одержали з 2-(4-циклобутансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонової кислоти

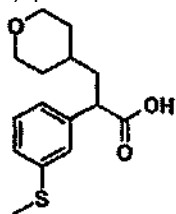
(Підготовчий синтез 52), застосовуючи способи, описані у Підготовчому синтезі 53. Її аналізували хіральною PXBE: CHIRAL CEL OJ-R® (Daicel Chemical Industries, Ltd., Токіо, Японія), 4,6мм Ø×15см, CH₃CN-0,5M NaClO₄ (pH2,0), 17:83, 0,5мл/хв, УФ 235нм, 25°C; RT (R)=82,69хв. (RT (S)=78,63хв.).

Підготовчий синтез 57: 2-(4-метилсульфаніл-3-нітрофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонова кислота



(4-хлор-3-нітрофеніл)оцтову кислоту (10,00г, 46,4ммоль) естерифікували, як описано вище у Підготовчому синтезі 15, одержуючи етил-(4-хлор-3-нітрофеніл)ацетат: m/z (ES^+)=285,2 [$M+MeCN+H$]⁺. Шляхом алкілювання цього складного ефіру (10,50г, 43,1ммоль), із застосуванням способу, описаного у Підготовчому синтезі 41, одержали етил-2-(4-хлор-3-нітрофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонат: m/z (ES^+)=342,1 [$M+H$]⁺. Розчин цієї сполуки (7,42г, 19,7ммоль) у DMSO (50мл) обробляли NaSMe (1,52г, 21,6ммоль). Суміш перемішували при 20°C протягом 5,5год., а потім при 50°C протягом 2год., після чого виливали на подрібнений лід (500мл). Після повного розтоплення льоду суміш розділяли між EtOAc (250мл) та H₂O (100мл). Водну фазу додатково екстрагували EtOAc (4×200мл), після чого об'єднані органічні екстракти промивали розсолем та сушили (MgSO₄). Після фільтрування, випарювання розчинника та хроматографії на колонці (IH-EtOAc, 7:3) одержали етил-2-(4-метилсульфаніл-3-нітрофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонат: m/z (ES^+)=371,0 [$M+NH_4$]⁺. Цей складний ефір (7,48г, 19,2ммоль) гідролізували LiOH·H₂O, як описано вище у Підготовчому синтезі 22, одержуючи вказану в заголовку сполуку: m/z (ES^+)=343,3 [$M+NH_4$]⁺.

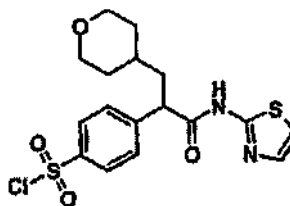
Підготовчий синтез 58: 2-(3-метилсульфанілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонова кислота



Етил-(3-нітрофеніл)ацетат (11,60г, 55,5ммоль) конденсували з тетрагідропіран-4-карбоксальдегідом із застосуванням способу, описаного у Підготовчому синтезі 30, одержуючи етил-2-(3-нітрофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акрилат: m/z (ES^+)=628,3 [$2M+NH_4$]⁺. Розчин цієї

сполуки (4,65г, 15,2ммоль) у EtOH (80мл) обробляли суспензією паладію (10% на C, 49мг, 0,46ммоль) у EtOH (10мл) та H₂O (1мл). Суміш перемішували у атмосфері водню протягом 24год., після чого фільтрували через целіт. Целіт промивали EtOAc (5×50мл), після чого об'єднані фільтрати випарювали, одержуючи етил-2-(3-амінофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонат: m/z (ES^+)=278,2 [$M+H$]⁺. Розчин цієї сполуки (2,77г, 10,0ммоль) у DME (10мл) додавали протягом 30хв. при перемішуванні до суміші i-AmONO (2,0мл, 15,0ммоль) та MeSSMe (9,9мл, 110,0ммоль). Температуру підвищували до 45°C протягом 0,5год., а потім до 85°C протягом 1,5год. Після охолодження розчинники видаляли під зниженим тиском, після чого залишок розчиняли у EtOAc (60мл). EtOAc розчин промивали 1 M розчином HCl (2×20мл), H₂O (20мл) та розсолем (20мл). Після фільтрування, випарювання розчинника та хроматографії на колонці (CH₂Cl₂-Et₂O, градієнт від 1:0 до 99:1) одержували етил-2-(3-метилсульфанілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонат: m/z (ES^+)=309,2 [$M+H$]⁺. Шляхом омилення цього складного ефіру за допомогою LiOH·H₂O із застосуванням способу, описаного у Підготовчому синтезі 22, одержували вказану в заголовку сполуку: m/z (ES^+)=561,3 [$2M+H$]⁺.

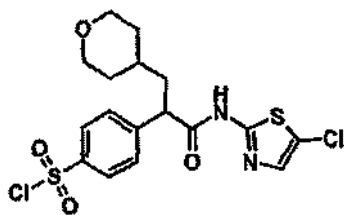
Підготовчий синтез 59: 4-[2-(тетрагідропіран-4-іл)-1-(тіазол-2-ілкарбамоїл)етил]бензолсульфонілхлорид



2-(4-нітрофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонову кислоту

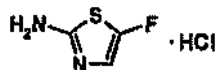
(Підготовчий синтез 46, 10,40г, 37,2ммоль) конденсували з тіазол-2-іламіном із застосуванням способу, описаного у ПРИКЛАДІ 65, та одержували 2-(4-нітрофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід: m/z (ES^+)=362,1 [$M+H$]⁺. Нітрогрупу цієї сполуки (6,55г, 18,1ммоль) відновлювали із застосуванням способу, описаного у ПРИКЛАДІ 145, одержуючи 2-(4-амінофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід: m/z (ES^+)=332,1 [$M+H$]⁺. Розчин NaNO₂ (2,11г, 30,5ммоль) у H₂O (20мл) повільно додавали при перемішуванні до суміші вищевказаного аніліну (9,40г, 28,4ммоль), 12M розчину HCl (30мл) та H₂O (30мл) при 0°C. Через 1год. одержаний розчин солі діазонію додавали протягом 15хв. до суміші CuO₂·2H₂O (1,29г, 7,6ммоль) у AcOH (64,5мл) та H₂O (3,2мл), яку заздалегідь насичували SO₂. Суміш перемішували протягом 1,5год., обробляли H₂O (200мл), та екстрагували EtOAc (300мл+150мл). Об'єднані екстракти EtOAc промивали H₂O (2×200мл), фільтрували, та сушили (MgSO₄). Після фільтрування та випарювання розчинника одержували вказану в заголовку сполуку: m/z (ES^+)=466,1 [$M+MeCN+H$]⁺.

Підготовчий синтез 60: 4-[1-(5-хлортіазол-2-ілкарбамоїл)-2-(тетрагідропіран-4-іл)етил]-бензолсульфонілхлорид



Із застосуванням способу, аналогічного описаному у Підготовчому синтезі 59, 2-(4-нітрофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонову кислоту (Підготовчий синтез 46, 9,74г, 34,9ммоль) перетворювали у вказану в заголовку сполуку: δ_{H} (CDCl_3): 1,25-1,50 (3H, m), 1,55-1,70 (2H, br), 1,80-1,85 (1H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 3,20-3,35 (2H, m), 3,80-4,00 (3H, m), 7,20 (1H, s), 7,65 (2H, d), 8,00 (2H, d).

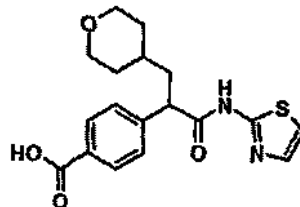
Підготовчий синтез 61: гідрохлорид 5-фтортіазол-2-іламіну



NEt_3 (63,4мл, 455ммоль) додавали при перемішуванні до суспензії гідроброміду 5-бромтіазол-2-іламіну (102,7г, 379ммоль) у CH_2Cl_2 (1,5л). Через 1год. додавали краплями TFAA (64,2мл, 455ммоль) при 0°C протягом 15хв. Суміші дозволяли нагрітися до 20°C протягом 1год., після чого перемішували протягом ще 2год. Додавали H_2O (600мл), та відділяли одержаний осад. Водний шар фільтрату відділяли та екстрагували CHCl_3 ($3 \times 300\text{мл}$). Об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом, сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували. Відділений осад та залишкову тверду речовину об'єднували та розтирали з $\text{EtOAc-n-C}_6\text{H}_{14}$, одержуючи N-(5-бромтіазол-2-іл)-2,2,2-трифторацетамід: δ_{H} (CDCl_3): 7,45 (1H, s), 13,05 (1H, br). Додавали n-BuLi (253мл 1,58M розчину у гексані, 403ммоль) краплями протягом 50хв. при перемішуванні до розчину вищезгаданого аміду (50,0г, 183ммоль) у безводному THF (1,3л) при -78°C . Через 1,5год. додавали краплями розчин N-фторбензолсульфоніміду (86,0г, 275ммоль) у безводному THF (250мл) протягом 30хв. Суміш перемішували протягом 3год., після чого нагрівали до -30°C . Додавали H_2O (300мл), та суміш фільтрували через шар целіту. Тверду речовину відділяли, та целіт промивали Et_2O (400мл) та H_2O (400мл). Органічний шар фільтрату відділяли та екстрагували водою ($2 \times 400\text{мл}$). Об'єднані водні шари промивали Et_2O (400мл), після чого підкислювали 2M розчином HCl до pH 6,5 та екстрагували EtOAc ($2 \times 400\text{мл}$). Об'єднані органічні екстракти промивали H_2O ($2 \times 400\text{мл}$) та розсоллом, після чого сушили (MgSO_4), фільтрували, та концентрували. Після хроматографії на колонці ($\text{EtOAc-n-C}_6\text{H}_{14}$, градієнт від 1:3 до 1:2) одержали N-(5-фтортіазол-2-іл)-2,2,2-трифторацетамід: δ_{H} (CDCl_3): 7,13 (1H, d). Додавали краплями AcCl (12,6мл, 175ммоль) при перемішуванні до розчину цього аміду (15,7г, 73ммоль) у MeOH (300мл) при 0°C . Суміш перемішували при 20°C протягом 30хв., нагрівали зі зворотним холодильником про-

тягом 1год., після чого концентрували у вакуумі. Залишкову тверду речовину розтирали з THF, одержуючи вказану в заголовку сполуку: δ_{H} (D_2O): 7,00 (1H, d).

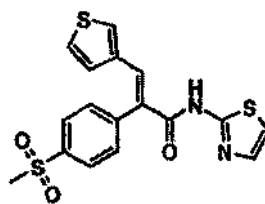
Підготовчий синтез 62: 4-[2-(тетрагідропіран-4-іл)-1-(тіазол-2-ілкарбамоїл)етил] бензойна кислота



Метил-4-трет-бутоксикарбонілметилбензоат (1,71г, 6,84ммоль) алкілували 4-йодметилтетрагідропіраном (1,86г, 8,21ммоль), застосовуючи спосіб, описаний у Підготовчому синтезі 41, та одержували метил-4-[1-трет-бутоксикарбоніл-2-(тетрагідропіран-4-іл)етил]бензоат: $\text{RT}^{\text{A}}=3,86\text{хв}$. Розчин цієї сполуки (1,37г, 3,94ммоль) у CH_2Cl_2 (5мл) обробляли сумішшю TFA- CH_2Cl_2 (2:1, 15мл) при 0°C протягом 10хв. Суміш перемішували при 20°C протягом 3год., після чого концентрували у вакуумі. Залишок обробляли PhMe, та розчинники випарювали під зниженим тиском. Цю обробку повторювали двічі, та одержували неочищений метил-4-[1-карбокси-2-(тетрагідропіран-4-іл)етил]бензоат. Цю карбонову кислоту конденсували з тіазол-2-іламіном із застосуванням способу, описаного у ПРИКЛАДІ 65, одержуючи метил-4-[2-(тетрагідропіран-4-іл)-1-(тіазол-2-ілкарбамоїл)етил]-бензоат: m/z (ES^+)=375,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Цей складний ефір (1,20г, 3,21ммоль) омилювали за допомогою LiOH- H_2O , із застосуванням способу, описаного у Підготовчому синтезі 22, одержуючи вказану в заголовку сполуку: m/z (ES^+)=359,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

ПРИКЛАД 1

(E)-2-(4-метансульфонілфеніл)-N-тіазол-2-іл-3-тіофен-3-ілакриламід



Суспензію PS-карбодііміду (688мг, $\text{ємність } 1,34\text{мкмоль}\cdot\text{мг}^{-1}$, 922мкмоль), (E)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-тіофен-3-ілакрилової кислоти (Підготовчий синтезі, 139мг, 450мкмоль) та HOBt (84мг, 622мкмоль) у безводному DMF перемішували протягом 15хв. при 20°C . Додавали тіазол-2-іламін (32мг, 320мкмоль), після чого суміш перемішували протягом 40год. при 20°C , а потім фільтрували через целіт. Осад на фільтрі промивали DMF (10мл), EtOAc (20мл) та CH_2Cl_2 (20мл). Розчини об'єднували, розчинники видаляли під зниженим тиском, та залишок розчиняли у EtOAc (50мл). Розчин в EtOAc промивали насиченим водним розчином Na_2CO_3 ($3 \times 20\text{мл}$), H_2O (20мл) та розсоллом (20мл), після чого сушили (Na_2SO_4). Пі-

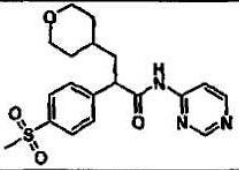
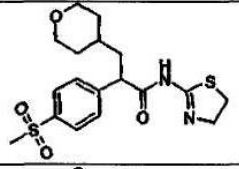
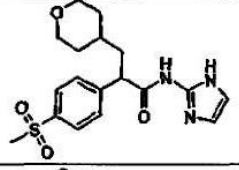
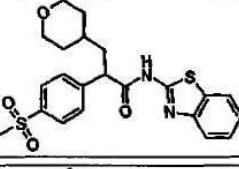
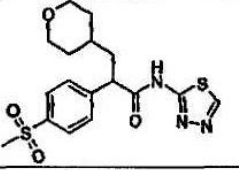
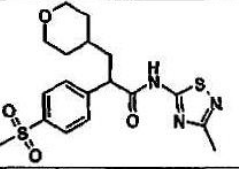
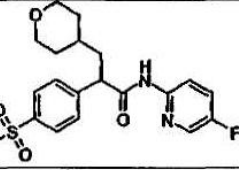
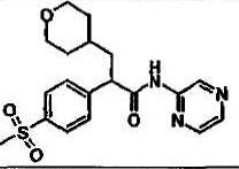
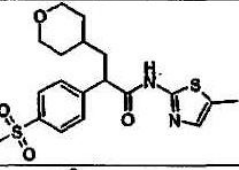
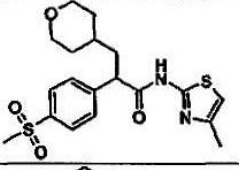
сля фільтрування, випарювання розчинника та флеш-хроматографії (IH-EtOAc, градієнт від 3:1 до 1:3) одержали вказану в заголовку сполуку: $RT^A=3,43$ хв.; m/z (ES^+)=391,0 $[M+H]^+$.

Опосередковану PS-карбодіімідом та НОВт конденсацію відповідної карбонової кислоти з тіазол-2-іламіном, описану у ПРИКЛАДІ 1, застосовували також для синтезу амідів, перелічених у нижченаведеній ТАБЛИЦІ 6.

ТАБЛИЦЯ 6

При- клад	Структура	Назва	RT (хв)	m/z (ES^+)
2		(<i>E</i>)-2-(4-метансульфонілфеніл)- <i>N</i> -тіазол-2-іл-3-тіофен-2-іл-акриламід	3,45 ^[A]	391,0 $[M+H]^+$
3		(<i>E</i>)-3-фуран-2-іл-2-(4-метансульфонілфеніл)- <i>N</i> -тіазол-2-ілакриламід	3,39 ^[A]	375,1 $[M+H]^+$
4		(<i>E</i>)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3, <i>N</i> -бістіазол-2-ілакриламід	3,13 ^[A]	392,0 $[M+H]^+$
5		(<i>E</i>)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(5-метилтіофен-2-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-ілакриламід	3,56 ^[A]	405,1 $[M+H]^+$
6		(<i>E</i>)-3-(5-хлортіофен-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)- <i>N</i> -тіазол-2-ілакриламід	3,63 ^[A]	466,1 $[M+MeCN+H]^+$
7		(<i>E</i>)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-тіазол-5-іл- <i>N</i> -тіазол-2-іл-акриламід	3,12 ^[A]	392,1 $[M+H]^+$
8		2-(4-метансульфонілфеніл)- <i>N</i> -тіазол-2-іл-3-тіофен-2-іл-пропіонамід	3,41 ^[A]	434,1 $[M+MeCN+H]^+$
9		2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-іл-пропіонамід	3,19 ^[A]	421,2 $[M+H]^+$
10		2-(4-циклопропансульфонілфеніл)- <i>N</i> -(5-фтортіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід	1,50 ^[B]	439,0 $[M+H]^+$

11		<i>N</i> -(5-фтортіазол-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід	3,20 ^[A]	454,2 [<i>M</i> +MeCN+H] ⁺
12		(<i>E</i>)-2-(4-бромфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-ілакриламід	3,67 ^[A]	393,0 [<i>M</i> +H] ⁺
13		(<i>E</i>)-2-(4-метоксифеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-ілакриламід	3,52 ^[A]	345,2 [<i>M</i> +H] ⁺
14		(<i>E</i>)-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-іл-2-(4-[1,2,4]-тріазол-1-ілфеніл)акриламід	3,17 ^[A]	382,1 [<i>M</i> +H] ⁺
15		(<i>E</i>)-3-(тетрагідротіопіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-іл-2-(4-[1,2,4]тріазол-1-ілфеніл)акриламід	3,45 ^[A]	398,1 [<i>M</i> +H] ⁺
16		(<i>E</i>)-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-іл-2-(4-[1,2,3]тріазол-1-ілфеніл)-акриламід	3,17 ^[A]	382,0 [<i>M</i> +H] ⁺
17		3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-іл-2-(4-трифторметилсульфанілфеніл)пропіонамід	3,83 ^[A]	417,2 [<i>M</i> +H] ⁺
18		2-(4-метилсульфанілметилфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-ілпропіонамід	3,47 ^[A]	377,1 [<i>M</i> +H] ⁺
19		2-(4-метансульфонілфеніл)- <i>N</i> -(1H-піразол-3-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід	2,90 ^[A]	378,1 [<i>M</i> +H] ⁺
20		2-(4-метансульфонілфеніл)- <i>N</i> -піридин-2-іл-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід	2,86 ^[A]	389,2 [<i>M</i> +H] ⁺

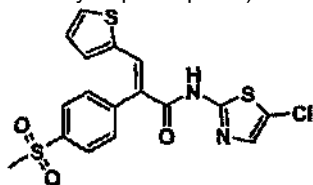
21		2-(4-метансульфонілфеніл)- <i>N</i> -піримідин-4-іл-3- (тетрагідропіран-4-іл)- пропіонамід	2,89 ^[A]	390,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
22		<i>N</i> -(4,5-дигідротіазол-2-іл)-2- (4-метансульфонілфеніл)-3- (тетрагідропіран-4-іл)- пропіонамід	2,61 ^[A]	397,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
23		<i>N</i> -(1 <i>H</i> -імідазол-2-іл)-2-(4- метансульфонілфеніл)-3- (тетрагідропіран-4-іл)- пропіонамід	2,11 ^[A]	378,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
24		<i>N</i> -бензотіазол-2-іл-2-(4- метансульфонілфеніл)-3 - (тетрагідропіран-4-іл)- пропіонамід	3,44 ^[A]	445,3 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
25		2-(4-метансульфонілфеніл)- 3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> - [1,3,4]тіадіазол-2- ілпропіонамід	2,86 ^[A]	437,3 [<i>M</i> + <i>MeCN</i> + <i>H</i>] ⁺
26		2-(4-метансульфонілфеніл)- <i>N</i> -(3-метил-[1,2,4]тіадіазол- 5-іл)-3-(тетрагідропіран-4- іл)пропіонамід	3,01 ^[A]	410,3 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
27		<i>N</i> -(5-фторпіридин-2-іл)-2- (4-метансульфонілфеніл)-3- (тетрагідропіран-4- іл)пропіонамід	3,19 ^[A]	407,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
28		2-(4-метансульфонілфеніл)- <i>N</i> -піразин-2-іл-3- (тетрагідропіран-4- іл)пропіонамід	2,87 ^[A]	390,3 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
29		2-(4-метансульфонілфеніл)- <i>N</i> -(5-метилтіазол-2-іл)-3- (тетрагідропіран-4-іл)- пропіонамід	3,20 ^[A]	409,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
30		2-(4-метансульфонілфеніл)- <i>N</i> -(4-метилтіазол-2-іл)-3- (тетрагідропіран-4-іл)- пропіонамід	3,15 ^[A]	409,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺

31		2-(4-циклопропансульфоніл-феніл)- <i>N</i> -(3-метил-[1,2,4]тіадіазол-5-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід	3,19 ^[A]	436,3 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
32		2-(4-циклопропансульфоніл-феніл)- <i>N</i> -піразин-2-іл-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід	3,06 ^[A]	416,3 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
33		2-(4-циклопропансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -[1,2,4]тіадіазол-5-іл-пропіонамід	3,20 ^[A]	422,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
34		(<i>E</i>)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-іл-акриламід	3,14 ^[A]	460,2 [<i>M</i> + <i>MeCN</i> + <i>H</i>] ⁺
35		2-(4-метансульфонілфеніл)- <i>N</i> -(5-нітротіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід	3,36 ^[A]	481,3 [<i>M</i> + <i>MeCN</i> + <i>H</i>] ⁺

[A] RT при застосуванні способу А. [B] RT при застосуванні способу В.

Приклад 36

(*E*)-*N*-(5-хлортіазол-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-тіофен-2-ілакриламід



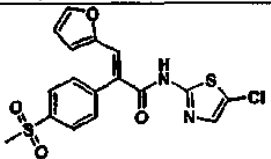
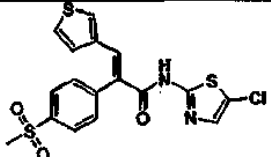
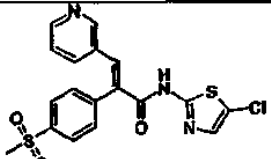
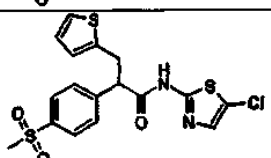
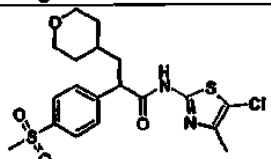
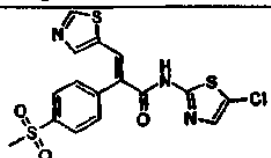
Розчин (*E*)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-тіофен-2-ілакрилової кислоти (Підготовчий синтез 2, 309мг, 1,0ммоль), НАТУ (813мг, 2,1ммоль), гідрохлориду 5-хлортіазол-2-іламіну (258мг, 1,5ммоль) та DIPEA (0,71мл, 4,0ммоль) у безводному DMF (5мл) нагрівали мікрохвильовим випроміненням і витримували при перемішуванні при

60°C протягом 2хв. Розчинники випарювали під зниженим тиском, після чого залишок розподіляли між CH₂Cl₂ (60мл) та 1М розчином HCl (60мл). Органічний шар відділяли та промивали 1М розчином HCl (60мл), H₂O (60мл), насиченим водним розчином Na₂CO₃ (2×60мл), H₂O (60мл) та розсолом (60мл), після чого сушили (Na₂SO₄). Після фільтрування, випарювання розчинника та флеш-хроматографії (IH-EtOAc, градієнт від 4:1 до 2:3) одержали вказану в заголовку сполуку: RT^A=3,77хв.; m/z (ES⁺)=466,1 [*M*+*MeCN*+*H*]⁺.

Конденсацію відповідних карбонових кислот з тіазол-2-іламінами в умовах мікрохвильового опромінення, описану у ПРИКЛАДІ 36, застосовували для одержання амідів, перелічених у нижченаведеній ТАБЛИЦІ 7.

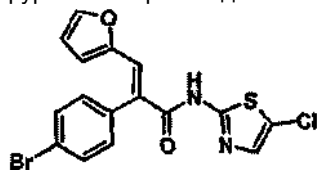
ТАБЛИЦЯ 7

Приклад	Структура	Назва	RT ^A (хв)	m/z (ES ⁺)
37		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(5-хлор-4-метилтіазол-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-тіофен-2-ілакриламід	3,93	480,1 [<i>M</i> + <i>MeCN</i> + <i>H</i>] ⁺

38		(E)-N-(5-хлортіазол-2-іл)-3-фуран-2-іл-2-(4-метансульфонілфеніл)акриламід	3,78	450,1 [M+MeCN+H] ⁺
39		(E)-N-(5-хлортіазол-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-тіофен-3-ілакриламід	3,77	466,1 [M+MeCN+H] ⁺
40		(E)-N-(5-хлортіазол-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-піридин-3-ілакриламід	3,27	461,2 [M+MeCN+H] ⁺
41		N-(5-хлортіазол-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-тіофен-2-ілпропіонамід	3,75	468,1 [M+MeCN+H] ⁺
42		N-(5-хлор-4-метилтіазол-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід	3,66	484,1 [M+MeCN+H] ⁺
43		(E)-N-(5-хлортіазол-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-тіазол-5-ілакриламід	3,55	467,1 [M+MeCN+H] ⁺

Приклад 44

(E)-2-(4-бромфеніл)-N-(5-хлортіазол-2-іл)-3-фуран-2-ілакриламід



Суспензію (E)-2-(4-бромфеніл)-3-фуран-2-ілакрилової кислоти

(Підготовчий синтез 9, 4,10г, 14,0ммоль) та оксалілхлориду (2,5мл, 28,0ммоль) у безводному CH₂Cl₂ (100мл) обробляли каталітичною кількістю безводного DMF (25мл). Одержаний розчин перемішували при 20°C протягом 4год., після чого розчинники видаляли під зниженим тиском. До залишку додавали CH₂Cl₂ (50мл), після чого розчинники випарювали під зниженим тиском, одержуючи 2-(4-бромфеніл)-3-фуран-2-ілакрилоїлхлорид у вигляді коричневої твердої

речовини. Розчин цього хлорангідриду кислоти (343мг, 1,1ммоль) у безводному THF (1мл) додавали до розчину гідрохлориду 5-хлортіазол-2-іламіну (171мг, 1,0ммоль) та NEt₃ (0,56мл, 4,0ммоль) у безводному THF (1мл). Одержану суспензію перемішували протягом 16год. при 20°C, після чого розчинники видаляли під зниженим тиском. Залишок розподіляли між CH₂Cl₂ (10мл) та насиченим водним розчином NaHCO₃ (5мл). Органічний шар промивали H₂O (5мл) та розсолем (5мл), після чого концентрували. Одержану тверду речовину перекристалізовували з MeOH, одержуючи вказану в заголовку сполуку: RT^A=4,39хв.; m/z (ES⁺)=410,9 [M+H]⁺.

Декілька інших енамідів одержали шляхом конденсування відповідного хлориду кислоти з гетероароматичними амінами за способом, описаним у ПРИКЛАДІ 44. Ці сполуки перелічені у нижченаведеній ТАБЛИЦІ 8.

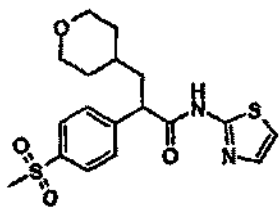
ТАБЛИЦЯ 8

При- клад	Структура	Назва	RT ^A (хв)	<i>m/z</i> (ES ⁺)
45		(<i>E</i>)-2-(4-бромфеніл)-3-фуран-2-іл- <i>N</i> -піримідин-4-іл-акриламід	4,01	369,9 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
46		(<i>E</i>)-2-(4-бромфеніл)- <i>N</i> -(5-бромтіазол-2-іл)-3-фуран-2-ілакриламід	4,41	454,9 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
47		(<i>E</i>)-2-(4-бромфеніл)-3-фуран-2-іл- <i>N</i> -тіазол-2-ілакриламід	4,09	377,0 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
48		(<i>E</i>)-2-(4-бромфеніл)-3-фуран-2-іл- <i>N</i> -(5-метилтіазол-2-іл)-акриламід	4,20	389,0 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
49		(<i>E</i>)- <i>N</i> -бензотіазол-2-іл-2-(4-бромфеніл)-3-фуран-2-іл-акриламід	4,44	427,0 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
50		(<i>E</i>)-2-(4-бромфеніл)- <i>N</i> -(4,5-диметилтіазол-2-іл)-3-фуран-2-ілакриламід	4,32	403,0 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
51		(<i>E</i>)-2-(4-бромфеніл)- <i>N</i> -(5-бромтіазол-2-іл)-3-тіофен-2-ілакриламід	4,55	470,9 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
52		(<i>E</i>)-2-(4-бромфеніл)- <i>N</i> -тіазол-2-іл-3-тіофен-2-ілакриламід	4,15	393,0 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
53		(<i>E</i>)-2-(4-бромфеніл)- <i>N</i> -[1,3,4]тіадіазол-2-іл-3-тіофен-2-ілакриламід	3,94	393,9 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
54		(<i>E</i>)-2-(4-бромфеніл)- <i>N</i> -(5-метилтіазол-2-іл)-3-тіофен-2-ілакриламід	4,31	407,0 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
55		(<i>E</i>)-2-(4-бромфеніл)- <i>N</i> -(5-хлортіазол-2-іл)-3-тіофен-2-іл-акриламід	4,48	426,9 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺

56		(<i>E</i>)-3-фуран-2-іл-2-(4-метоксифеніл)- <i>N</i> -тіазол-2-іл-акриламід	3,90	327,0 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
57		(<i>E</i>)-3-фуран-2-іл-2-(4-метоксифеніл)- <i>N</i> -(5-метилтіазол-2-іл)акриламід	4,06	341,0 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
58		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(5-хлортіазол-2-іл)-2-(4-нітрофеніл)-3-тіофен-2-іл-акриламід	4,03	392,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
59		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(5-бромтіазол-2-іл)-2-(4-нітрофеніл)-3-тіофен-2-іл-акриламід	4,03	438,0 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
60		(<i>E</i>)-2-(4-нітрофеніл)- <i>N</i> -тіазол-2-іл-3-тіофен-2-ілакриламід	3,74	358,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
61		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(5-бромтіазол-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-тіофен-2-ілакриламід	3,80	510,1 [<i>M</i> + <i>MeCN</i> + <i>H</i>] ⁺
62		(<i>E</i>)-2-(4-ціанофеніл)- <i>N</i> -тіазол-2-іл-3-тіофен-2-ілакриламід	3,61	338,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
63		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(5-хлортіазол-2-іл)-2-(4-ціанофеніл)-3-тіофен-2-іл-акриламід	3,96	372,0 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
64		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(5-хлортіазол-2-іл)-2-(4-ціанофеніл)-3-фенілакриламід	4,25	366,0 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺

Приклад 65

2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-*N*-тіазол-2-ілпропіонамід



EDCI (80мг, 420мкмоль) та НОВт (56мг, 420мкмоль) додавали при перемішуванні до роз-

чину

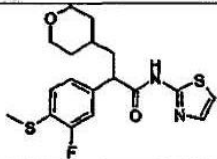
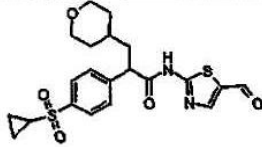
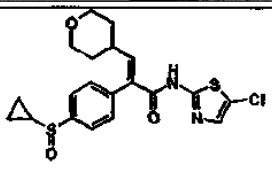
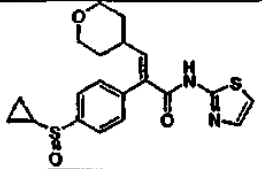
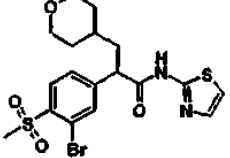
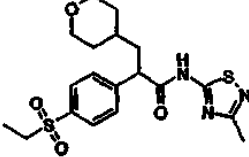
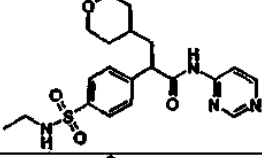
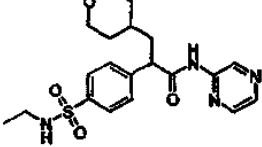
2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонової кислоти (Підготовчий синтез 41, 100мг, 320мкмоль) у безводному DMF (6мл). Через 15хв. розчин обробляли тіазол-2-іламіном (38мг, 380мкмоль). Суміш перемішували при 20°C протягом 16год., після чого концентрували під зниженим тиском. Залишок розподіляли між CH₂Cl₂ та насиченим водним розчином Na₂CO₃. Органічний шар промивали 1М розчином HCl та сушили (MgSO₄). Після фільтрування та випарювання розчинника одержали вказану в заголовку сполуку: RT^Λ=3,16хв.; m/z (ES⁺)=436,2 [M+MeCN+H]⁺.

Спосіб, описаний у ПРИКЛАДІ 65, застосовували також для одержання декількох інших амідів (ТАБЛИЦЯ 9).

ТАБЛИЦЯ 9

При- клад	Структура	Назва	RT (хв)	m/z (ES ⁺)
66		(<i>E</i>)-2-феніл- <i>N</i> -тіазол-2-іл-3-тіофен-2-ілакриламід	3,91 ^[A]	313,0 [<i>M</i> +H] ⁺
67		(<i>E</i>)-2-феніл- <i>N</i> -[1,3,4]-тіадіазол-2-іл-3-тіофен-2-ілакриламід	3,77 ^[A]	314,1 [<i>M</i> +H] ⁺
68		(<i>E</i>)-2-(4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-ілакриламід	3,18 ^[A]	393,2 [<i>M</i> +H] ⁺
69		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(5-хлортіазол-2-іл)-2-(4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-акриламід	3,53 ^[A]	468,2 [<i>M</i> +MeCN+H] ⁺
70		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(5-бромтіазол-2-іл)-2-(4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-акриламід	3,55 ^[A]	514,1 [<i>M</i> +MeCN+H] ⁺
71		(<i>E</i>)-2-(4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідротіопіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-ілакриламід	3,53 ^[A]	450,1 [<i>M</i> +MeCN+H] ⁺
72		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(5-хлортіазол-2-іл)-2-(4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідротіопіран-4-іл)-акриламід	3,91 ^[A]	484,0 [<i>M</i> +MeCN+H] ⁺
73		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(5-хлор-4-метилтіазол-2-іл)-2-(4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідротіопіран-4-іл)-акриламід	3,95 ^[A]	498,2 [<i>M</i> +MeCN+H] ⁺
74		(<i>E</i>)-2-(4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідротіопіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-ілакриламід	3,35 ^[A]	393,1 [<i>M</i> +H] ⁺

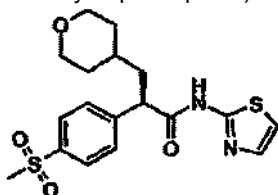
75		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(5-хлортіазол-2-іл)-2-(4-метансульфінілфеніл)-3-(тетрагідротіопіран-4-іл)-акриламід	3,71 ^[A]	468,2 [<i>M</i> +MeCN+H] ⁺
76		<i>N</i> -(5-хлортіазол-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід	3,57 ^[A]	470,3 [<i>M</i> +MeCN+H] ⁺
77		2-(4-метоксиметилсульфаніл-феніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-іл-пропіонамід	3,51 ^[A]	393,2 [<i>M</i> +H] ⁺
78		3-(тетрагідропіран-4-іл)-2-[4-(тетрагідропіран-4-іл-сульфаніл)феніл]- <i>N</i> -тіазол-2-іл-пропіонамід	3,40 ^[A]	433,1 [<i>M</i> +H] ⁺
79		2-(3-метилсульфаніл-феніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-ілпропіонамід	3,52 ^[A]	363,2 [<i>M</i> +H] ⁺
80		2-(4-метилсульфаніл-3-нітро-феніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-іл-пропіонамід	3,42 ^[A]	408,1 [<i>M</i> +H] ⁺
81		(<i>E</i>)-2-(4-нітрофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-ілакриламід	1,51 ^[B]	360,0 [<i>M</i> +H] ⁺
82		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(5-хлортіазол-2-іл)-2-(4-нітрофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-акриламід	1,74 ^[B]	394,0 [<i>M</i> +H] ⁺
83		(<i>E</i>)-2-(4-метилсульфаніл-феніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-ілакриламід	1,61 ^[B]	361,0 [<i>M</i> +H] ⁺
84		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(5-хлортіазол-2-іл)-2-(4-метилсульфаніл-феніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акриламід	1,86 ^[B]	395,0 [<i>M</i> +H] ⁺

85		2-(3-фтор-4-метил-сульфанілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-ілпропіонамід	3,52[A]	381,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
86		2-(4-циклопропан-сульфоніл-феніл)- <i>N</i> -(5-формілтіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід	3,22[A]	490,2 [<i>M</i> +MeCN+ <i>H</i>] ⁺
87		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(5-хлортіазол-2-іл)-2-(4-циклопропан-сульфінілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акриламід	3,39[A]	437,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
88		(<i>E</i>)-2-(4-циклопропан-сульфінілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-іл-акриламід	2,89[A]	403,3 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
89		2-(3-бром-4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-ілпропіонамід	339[A]	516,2 [<i>M</i> +MeCN+ <i>H</i>] ⁺
90		2-(4-етансульфонілфеніл)- <i>N</i> -(3-метил-[1,2,4]тіадіазол-5-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід	3,27[A]	424,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
91		2-(4-етилсульфамойлфеніл)- <i>N</i> -піримідин-4-іл-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід	3,12[A]	419,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
92		2-(4-етилсульфамойлфеніл)- <i>N</i> -піразин-2-іл-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід	3,11[A]	419,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺

[A] RT при застосуванні способу А. [B] RT при застосуванні способу В.

ПРИКЛАД 93

(2R)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-*N*-тіазол-2-ілпропіонамід



Методика А: До розчину PPh₃ (3,53г, 13,4ммоль) у CH₂Cl₂ (70мл) при перемішуванні додавали NBS (882мг, 10,6ммоль) при 0°C. Через

10хв. додавали (2R)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонову кислоту (Підготовчий синтез 53, 2,80г, 9,0ммоль), після чого суміш перемішували при 0°C протягом 20хв., а потім при 20°C протягом 30хв. Додавали тіазол-2-іламін (933мг, 9,3ммоль) та піридин (2,2мл, 18,8ммоль) при 0°C, після чого суміш перемішували при 20°C протягом 20год. Після випарювання розчинника залишок розподіляли між 5% водним розчином лимонної кислоти (100мл) та EtOAc (500мл). Водний шар додатково екстрагували EtOAc (200мл), після чого об'єднані органічні шари промивали H₂O та розсоллом, а потім сушили (Na₂SO₄), фільтрували, та концентрували у вакуумі. Після очищення

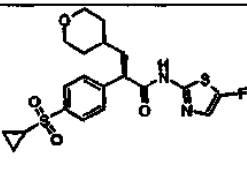
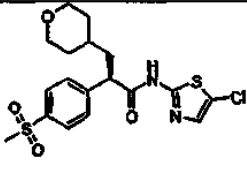
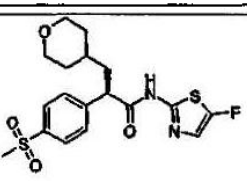
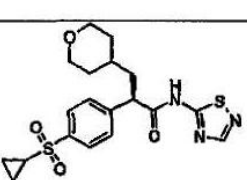
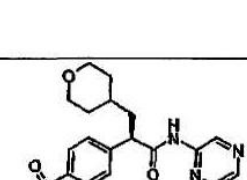
залишку хроматографією (CHCl₃-MeOH, 99:1) на колонці Chromatorex® NH-DM1020 (Fuji Silysia Chemical, Ltd., Aichi-ken, Японія; дивись також <http://www.fuji-silysia.co.jp/e-fl100dx.htm>) одержали вказану в заголовку сполуку: т.пл. 217°C; $[\alpha]_D^{20}$ -51,5 (с=1,00, CHCl₃).

Методика В: Рацемічний 2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід (ПРИКЛАД 65) розділяли PXBE на хіральній стаціонарній фазі. Методика: колонка CHIRAL CEL OJ® (Daicel Chemical Industries, Ltd., Tokio, Японія), 10см 0 х 25см, Me-

ОН (100%), 189мл/хв., УФ детектор, 285нм, 25°C; RT (S)=21,7хв.; RT (R)=25,4хв. Аналіз: CHIRAL CEL OJ-R® (Daicel Chemical Industries, Ltd., Tokio, Японія), 4,6мм Øх15см, CH₃CN-0,5M NaClO₄ (рН2,0), 20:80, 0,5мл/хв., УФ детектор, 225нм, 25°C; RT (S)=11,53хв.; RT (R)=19,30хв.

Методику А ПРИКЛАДУ 93 застосовували для одержання сполук, перелічених у ТАБЛИЦІ 10, з відповідних гетероароматичних амінів та енантіомерно чистих кислот.

ТАБЛИЦЯ 10

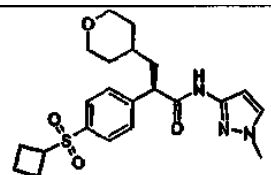
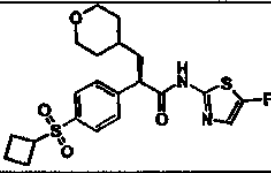
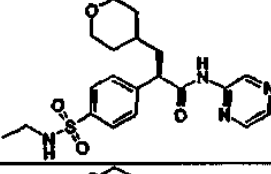
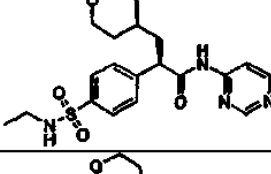
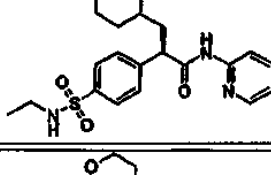
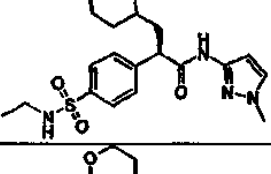
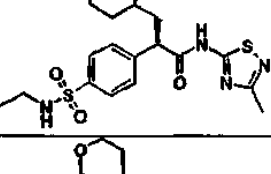
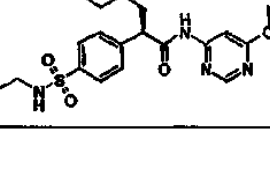
Приклад	Структура	Назва	$[\alpha]_D^{20}$ (концентрація, розчинник, температура)	m/z (APCI ⁺)
94		(2R)-2-(4-циклопропан-сульфонілфеніл)-N-(5-фтортіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід	-60,9 (с=0,97, CHCl ₃ , 31°C)	439 [M+H] ⁺
95		(2R)-N-(5-хлортіазол-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід	-125,0 (с=0,73, CHCl ₃ , 25°C)	429 [M+H] ⁺
96		(2R)-N-(5-фтортіазол-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід	-67,1 (с=0,82, CHCl ₃ , 25°C)	413 [M+H] ⁺
97		(2R)-2-(4-циклопропан-сульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-[1,2,4]тіадіазол-5-іл-пропіонамід	-71,9 (с=0,93, CHCl ₃ , 30°C)	422 [M+H] ⁺
98		(2R)-2-(4-циклопропан-сульфонілфеніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід	-52,3 (с=0,99, CHCl ₃ , 28°C)	416 [M+H] ⁺

99		(2 <i>R</i>)- <i>N</i> -(5-фторпіридин-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід	-54,0 ($c=0,63$, CHCl_3 , 25°C)	407 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
100		(2 <i>R</i>)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)- <i>N</i> -(5-фторпіридин-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід	-54,1 ($c=1,05$, CHCl_3 , 22°C)	433 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
101		(2 <i>R</i>)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-іл-пропіонамід	-53,7 ($c=1,03$, CHCl_3 , 23°C)	421 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
102		(2 <i>R</i>)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)- <i>N</i> -(3-метил-[1,2,4]тіадіазол-5-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід	-52,0 ($c=1,00$, CHCl_3 , 25°C)	436 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺

Методику А ПРИКЛАДУ 93 застосовували також для одержання сполук, перелічених у ТАБЛИЦІ 11, з відповідних гетероароматичних амінів та енантіомерно чистих кислот.

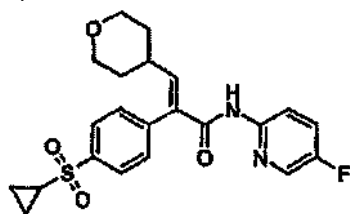
ТАБЛИЦЯ 11

Приклад	Структура	Назва	RT ^A (хв)	<i>m/z</i> (ES ⁺)
103		(2 <i>R</i>)-2-(4-циклобутансульфонілфеніл)- <i>N</i> -піразин-2-іл-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід	3,29	430,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
104		(2 <i>R</i>)-2-(4-циклобутансульфонілфеніл)- <i>N</i> -піримідин-4-іл-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід	3,24	430,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
105		(2 <i>R</i>)-2-(4-циклобутансульфонілфеніл)- <i>N</i> -ізоксазол-3-іл-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід	3,49	419,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺

106		(2 <i>R</i>)-2-(4-циклобутан-сульфонілфеніл)- <i>N</i> -(1-метил-1 <i>H</i> -піразол-3-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід	3,22	432,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
107		(2 <i>R</i>)-2-(4-циклобутан-сульфонілфеніл)- <i>N</i> -(5-фтортіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід	3,82	494,1 [<i>M</i> + <i>MeCN</i> + <i>H</i>] ⁺
108		(2 <i>R</i>)-2-(4-етил-сульфамойлфеніл)- <i>N</i> -піразин-2-іл-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід	3,15	419,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
109		(2 <i>R</i>)-2-(4-етил-сульфамойлфеніл)- <i>N</i> -піримідин-4-іл-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід	3,09	419,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
110		(2 <i>R</i>)-2-(4-етил-сульфамойлфеніл)- <i>N</i> -піридин-2-іл-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід	3,26	418,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
111		(2 <i>R</i>)-2-(4-етил-сульфамойлфеніл)- <i>N</i> -(1-метил-1 <i>H</i> -піразол-3-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід	3,12	421,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
112		(2 <i>R</i>)-2-(4-етил-сульфамойлфеніл)- <i>N</i> -(3-метил-[1,2,4]тіадіазол-5-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід	3,26	439,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
113		(2 <i>R</i>)-2-(4-етил-сульфамойлфеніл)- <i>N</i> -(6-метоксипіримідин-4-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід	3,54	449,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺

ПРИКЛАД 114

(Е)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-*N*-(5-фторпіридин-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-акриламід



TFFH (283мг, 1,07ммоль) та DIPEA (373мкл, 2,14ммоль) додавали при перемішуванні до розчину (Е)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акрилової кислоти (Підготовчий синтез 23, 300мг, 0,89ммоль) у безводному CH₂Cl₂ (18мл). Через 30хв. до розчину додавали частинами 2-аміно-5-фторпіридин (200мг, 1,78ммоль) протягом 30хв., після чого перемішували протягом ще 16год. Після випарювання розчинника та очищення за допомогою РХВЕ з оберненою фазою одержували вказану в заголовку сполуку: RT^A=3,34хв.; m/z (ES⁺)=431,2 [AM-H]⁺.

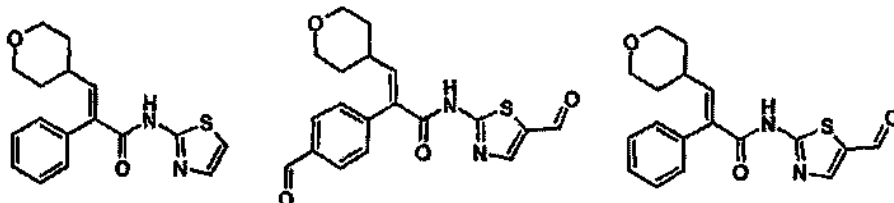
Спосіб, описаний у ПРИКЛАДІ 114, застосовували також для одержання декількох інших амідів (ТАБЛИЦЯ 12).

ТАБЛИЦЯ 12

Приклад	Структура	Назва	RT ^A (хв)	<i>m/z</i> (ES ⁺)
115		(<i>E</i>)-2-(4-циклопропан-сульфонілфеніл)- <i>N</i> -(5-фтортіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-акриламід	3,44	478,3 [<i>M</i> +MeCN+H] ⁺
116		2-(3-фтор-4-метан-сульфонілфеніл)- <i>N</i> -(5-фтортіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід	3,28	472,3 [<i>M</i> +MeCN+H] ⁺
117		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(5-фтортіазол-2-іл)-2-(4-метан-сульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акриламід	3,24	452,3 [<i>M</i> +MeCN+H] ⁺
118		(<i>E</i>)-2-(4-етансульфоніл-феніл)- <i>N</i> -піримідин-4-іл-3-(тетрагідропіран-4-іл)акриламід	3,12	402,1 [<i>M</i> +H] ⁺
119		(<i>E</i>)-2-(4-етансульфоніл-феніл)- <i>N</i> -ізоксазол-3-іл-3-(тетрагідропіран-4-іл)акриламід	3,19	391,1 [<i>M</i> +H] ⁺
120		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(5-фтортіазол-2-іл)-2-[4-(пропан-1-сульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)-акриламід	3,67	439,1 [<i>M</i> +H] ⁺
121		(<i>E</i>)-2-[4-(пропан-1-сульфоніл)феніл]- <i>N</i> -піримідин-4-іл-3-(тетрагідропіран-4-іл)-акриламід	3,29	416,1 [<i>M</i> +H] ⁺
122		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(3-метил-[1,2,4]тіадіазол-5-іл)-2-[4-(пропан-1-сульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)акриламід	3,44	436,1 [<i>M</i> +H] ⁺
123		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(1-метил-1 <i>H</i> -піразол-3-іл)-2-[4-(пропан-1-сульфоніл)-феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)акриламід	3,26	418,3 [<i>M</i> +H] ⁺

ПРИКЛАД 124, ПРИКЛАД 125 та ПРИКЛАД 126
(Е)-2-феніл-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілакриламід,
(Е)-2-(4-формілфеніл)-N-(5-

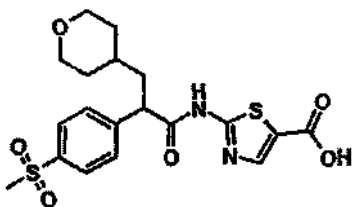
формілтiazол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акриламід та
(Е)-N-(5-формілтiazол-2-іл)-2-феніл-3-(тетрагідропіран-4-іл)акриламід



Додавали при перемішуванні n-BuLi (17мл 1,6М розчину у гексані, 27,2ммоль) до розчину (Е)-2-(4-бромфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілакриламід (ПРИКЛАД 12, 4,00г, 10,2ммоль) у безводному THF (100мл) при -78°C. Через 110хв. суміш обробляли безводним DMF (5мл, 64,6ммоль), після чого дозволяли нагрітися до 20°C протягом 30хв. Реакцію гасили 1М розчином HCl, після чого THF випарювали під зниженим тиском. Водну фазу екстрагували CH₂Cl₂, після чого екстракти сушили (MgSO₄), фільтрували, та концентрували. Залишок перемішували з розчином Na₂S₂O₅. Одержану тверду речовину відділяли та розтирали з EtOAc. Потім цей матеріал суспендували у EtOAc, після чого додавали при перемішуванні насичений водний розчин NaHCO₃. Одержані шари розділяли, після чого водну фазу екстрагували EtOAc та CH₂Cl₂. Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували, концентрували та піддавали хроматографії на колонці (CH₂Cl₂-THF, 93:7), одержуючи сполуку ПРИКЛАДУ 125 (RT^B=1,30хв.; m/z (ES⁺)=371,2 [M+Щ]⁺) та сполуку ПРИКЛАДУ 126 (RT^B=1,38хв.; m/z (ES⁺)=343,4 [M+H]⁺). Промивний EtOAc після промивання бісульфітного комплексу концентрували, після чого залишок піддавали флеш-хроматографії (CH₂Cl₂-THF, градієнт від 24:1 до 93:7), одержуючи сполуку ПРИКЛАДУ 124 (RT^B=1,39хв.; m/z (ES⁺)=315,3 [M+H]⁺) та додаткову кількість сполуки ПРИКЛАДУ 126.

ПРИКЛАД 127

2-[2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонаміно]тіазол-5-карбонова кислота

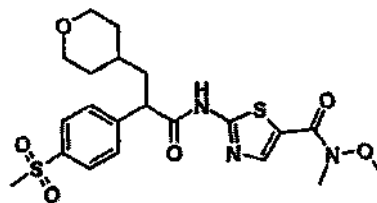


Етил-2-амінотіазол-5-карбоксилат (2,21г, 12,8ммоль) конденсували з 2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіоновою кислотою (Підготовчий синтез 41, 1,00г, 3,2ммоль) із застосуванням способу, описаного у ПРИКЛАДІ 65, одержуючи етил-2-[2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонаміно]тіазол-5-карбоксилат: m/z (ES⁺)=508,3 [M+MeCN+H]⁺. До розчину цього скла-

дного ефіру (1,44г, 3,1ммоль) у THF-H₂O (3:1, 30мл) додавали LiOH·H₂O (410мг, 9,8ммоль). Суміш перемішували при 20°C протягом 16год., а потім при 55°C протягом 24год. Розчинники видаляли у вакуумі, після чого залишок розчиняли у H₂O (50мл). Одержаний водний розчин промивали EtOAc (20мл), після чого підкислювали до pH1 2М розчином HCl та екстрагували EtOAc (2×100мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували, одержуючи тверду речовину, яку перекристалізовували (EtOAc-MeOH), одержуючи вказану в заголовку сполуку: RT^A=2,95хв.; m/z (ES⁺)=480,2 [M+MeCN+H]⁺.

ПРИКЛАД 128

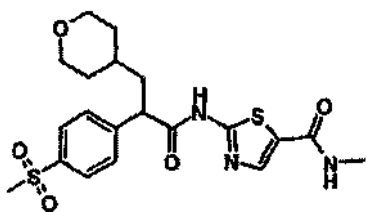
Метоксиметиламід 2-[2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонаміно]тіазол-5-карбонової кислоти



До розчину 2-[2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонаміно]тіазол-5-карбонової кислоти (ПРИКЛАД 127, 968мг, 2,21ммоль) у безводному DMF (30мл) додавали при перемішуванні NEt₃ (647мкл, 4,64ммоль) та ВОР (976мг, 2,21ммоль). Через 5хв. додавали гідрохлорид N,O-диметилгідроксиламіну (237мг, 2,43ммоль), після чого суміш перемішували при 20°C протягом 18год. Розчинники видаляли у вакуумі, потім залишок розчиняли у EtOAc (75мл). EtOAc розчин промивали насиченим водним розчином Na₂CO₃ (40мл), 2М розчином HCl (40мл) та розсол (40мл), після чого сушили (MgSO₄). Після фільтрування та випарювання розчинника одержували вказану в заголовку сполуку: RT^B=1,27хв.; m/z (ES⁺)=482,0 [M+H]⁺.

ПРИКЛАД 129

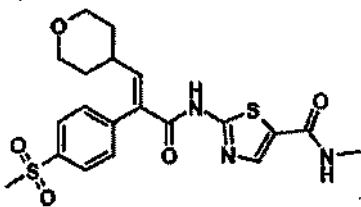
Метиламід 2-[2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонаміно]тіазол-5-карбонової кислоти



2-[2-(4-метансульфоншфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонаміно]-тіазол-5-карбонову кислоту (ПРИКЛАД 127, 399мг, 0,91ммоль) конденсували з MeNH_2HCl у присутності NEt_3 , застосовуючи загальний спосіб, описаний у ПРИКЛАДІ 65, одержуючи вказану в заголовку сполуку: $\text{RT}^A=2,82\text{хв.}$; $m/z (\text{ES}^+)=452,3 [\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИКЛАД 130

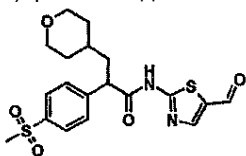
Метиламід (Е)-2-[2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акрилоїламіно]тіазол-5-карбонової кислоти



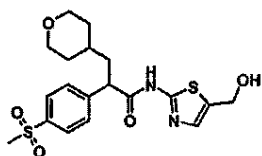
Етил-2-амінотіазол-5-карбоксилат (0,73г, 4,26ммоль) конденсували з (Е)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акриловою кислотою (Підготовчий синтез 25, 0,33г, 1,07ммоль) із застосуванням способу, описаного у ПРИКЛАДІ 65, одержуючи (Е)-етил-2-[2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акрилоїламіно]тіазол-5-карбоксилат: $m/z (\text{ES}^+)=465,3 [\text{M}+\text{H}]^+$. Цей складний ефір (0,50г, 1,07ммоль) омилювали із застосуванням способу, описаного у ПРИКЛАДІ 127, одержуючи (Е)-2-[2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акрилоїламіно]тіазол-5-карбонову кислоту: $m/z (\text{ES}^-)=435,2 [\text{M}-\text{H}]^-$. Із застосуванням способу, аналогічного описаному у ПРИКЛАДІ 129, цю кислоту (0,16г, 0,37ммоль) перетворювали у вказану в заголовку сполуку: $\text{RT}^A=2,87\text{хв.}$; $m/z (\text{ES}^+)=450,2 [\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИКЛАД 131 та ПРИКЛАД 132

N-(5-формілітіазол-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід та N-(5-гідроксиметилтіазол-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід



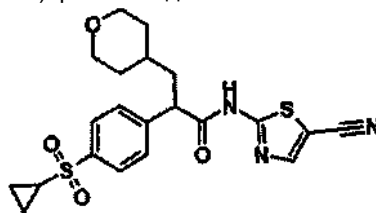
До розчину



етил-2-[2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонаміно]тіазол-5-карбоксилату (дивись ПРИКЛАД 127, 1,72г, 3,68ммоль) у безводному CH_2Cl_2 (50мл) додавали краплями при перемішуванні DIBAL (2,45мл 1,5М розчину у PhMe, 3,68ммоль) при -78°C . Через 50хв. додавали додаткову кількість DIBAL (2,0мл 1,5М розчину у PhMe, 3,00ммоль). Суміш перемішували протягом

ще 70хв., після чого гасили за допомогою MeOH (3мл) та 1М розчину HCl (3мл). Після нагрівання до 20°C додавали додаткову кількість 1М розчину HCl (20мл). Органічну фазу відділяли, сушили (MgSO_4), фільтрували, та концентрували, після чого очищали хроматографією на колонці (IH-EtOAc, градієнт від 1:9 до 0:1, після чого MeOH:EtOAc, 1:9), одержуючи вказаний у заголовку альдегід ($\text{RT}^A=2,97\text{хв.}$; $m/z (\text{ES}^+)=464,2 [\text{M}+\text{MeCN}+\text{H}]^+$) та вказаний в заголовку спирт ($\text{RT}^A=2,56\text{хв.}$; $m/z (\text{ES}^+)=425,3 [\text{M}+\text{H}]^+$).

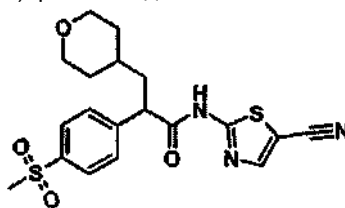
ПРИКЛАД 133 N-(5-ціанотіазол-2-іл)-2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід



До розчину 2-(4-циклопропансульфонілфеніл)-N-(5-формілітіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонаміду (ПРИКЛАД 86, 369мг, 0,82ммоль) у піридині (1,53мл) додавали при перемішуванні H_2NOHNCI (63мг, 0,91ммоль) при 0°C . Суміш перемішували при 20°C протягом 3год., після чого нагрівали до 60°C та обробляли As_2O (155мкл, 1,65ммоль). Через 3год. суміш охолоджували до 20°C , після чого концентрували у вакуумі, та обробляли CH_2Cl_2 (6мл) та H_2O (6мл). Водну фазу підкислювали до pH3 10% водним розчином лимонної кислоти. Органічний шар додатково екстрагували CH_2Cl_2 ($2 \times 10\text{мл}$). Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO_4), фільтрували, та концентрували, одержуючи залишок, який очищали хроматографією на колонці (IH-EtOAc, 1:3), одержуючи вказану в заголовку сполуку: $\text{RT}^A=3,40\text{хв.}$; $m/z (\text{ES}^+)=487,4 [\text{M}+\text{MeCN}+\text{H}]^+$.

ПРИКЛАД 134

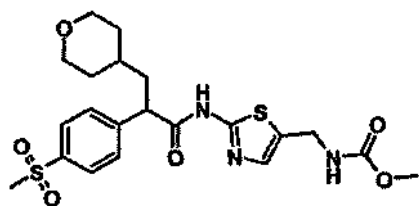
N-(5-ціанотіазол-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід



Спосіб, описаний у ПРИКЛАДІ 133, застосовували для перетворення N-(5-формілітіазол-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонаміду (ПРИКЛАД 131, 200мг, 0,47ммоль) у вказану в заголовку сполуку: $\text{RT}^A=3,14\text{хв.}$; $m/z (\text{ES}^+)=461,3 [\text{M}+\text{MeCN}+\text{H}]^+$.

ПРИКЛАД 135

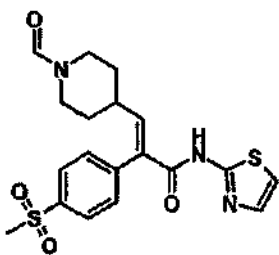
Метил-{2-[2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонаміно]тіазол-5-ілметил}карбамат



До розчину N-(5-формілтiazол-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонаміду (ПРИКЛАД 131, 125мг, 0,3ммоль) у MeOH (15мл) додавали при перемішуванні $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (2,25г, 34,1ммоль). Після витримання протягом 16год. при 20°C суміш концентрували, після чого залишок розподіляли між CH_2Cl_2 та H_2O . Органічний шар промивали Na_2CO_3 та 2M розчином HCl, після чого сушили (MgSO_4). Після фільтрування, випарювання розчинника та хроматографії на колонці (EtOAc) одержували вказану в заголовку сполуку: $\text{RT}^A=1,07\text{хв.}$; m/z (ES^+)=482,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИКЛАД 136

(E)-3-(1-формілпіперидин-4-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-N-тіазол-2-ілакриламід

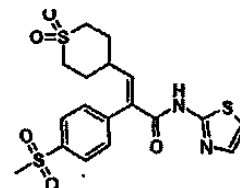
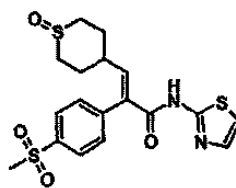


(E)-трет-бутил-4-[2-карбокси-2-(4-метансульфонілфеніл)вініл]-піперидин-1-карбоксилат (Підготовчий синтез 35, 3,17г, 7,7ммоль) конденсували з тіазол-2-іламіном (2,32г, 23,2ммоль) із застосуванням способу, описаного у ПРИКЛАДІ 65, одержуючи (E)-трет-бутил-4-[2-(4-метансульфонілфеніл)-2-(тіазол-2-ілкарбамойл)вініл]піперидин-1-карбоксилат: m/z (ES^+)=492,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. До розчину вищезгаданого карбамату (1,40г, 2,8ммоль) у CH_2Cl_2 (20мл) додавали при перемішуванні TFA (20мл). Через 2год. розчин концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у H_2O , після чого розчин промивали EtOAc. Водний шар концентрували, одержуючи трифторацетат (E)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-піперидин-4-іл-N-тіазол-2-ілакриламід: m/z (ES^+)=392,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Перемішуваний розчин імідазолу (102мг, 1,5ммоль) у безводному DMF (1мл) обробляли Me_3SiCl (114мкл, 0,9ммоль). Через 20хв. додавали вищезгаданий трифторацетат (150мг, 0,3ммоль). Суміш перемішували протягом 16год., після чого розподіляли між CH_2Cl_2 та 1 M розчином HCl. Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували, концентрували, та піддавали флеш-хроматографії (EtOAc-MeOH, градієнт від 97:3 до 19:1). Після перекристалізації (EtOAc) залишку одержали вказану в заголовку сполуку: $\text{RT}^A=3,05\text{хв.}$; m/z (ES^+)=420,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИКЛАД 137 та ПРИКЛАД 138

(E)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(1-оксогексагідро-1 λ^4 -тіопіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілакриламід та (E)-3-(1,1-діоксогексагідро-1 λ^6 -

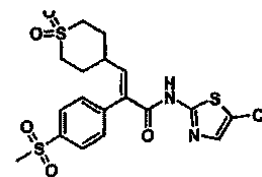
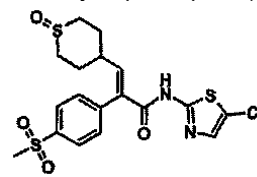
тіопіран-4-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-N-тіазол-2-ілакриламід



До розчину (E)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідротіопіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілакриламід (ПРИКЛАД 71, 96мг, 230мкмоль) у CH_2Cl_2 (5мл) додавали при перемішуванні mCPBA (71мг із чистотою 86%, 410мкмоль). Через 2год. реакційну суміш гасили насиченим водним розчином Na_2CO_3 . Органічний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , після чого сушили (MgSO_4). Після фільтрування, випарювання розчинника та флеш-хроматографії (EtOAc, а потім CH_2Cl_2 -MeOH, 19:1) одержали сполуку ПРИКЛАДУ 138 ($\text{RT}^A=3,12\text{хв.}$; m/z (ES^+)=482,2 $[\text{M}+\text{MeCN}+\text{H}]^+$) та сполуку ПРИКЛАДУ 137 ($\text{RT}^A=2,95\text{хв.}$; m/z (ES^+)=425,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

ПРИКЛАД 139 та ПРИКЛАД 140

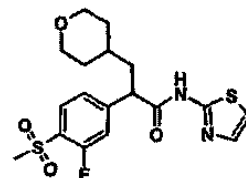
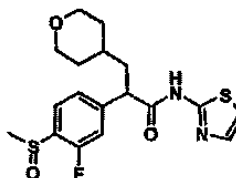
(E)-N-(5-хлортіазол-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(1-оксогексагідро-1 λ^4 -тіопіран-4-іл)акриламід та (E)-N-(5-хлортіазол-2-іл)-3-(1,1-діоксогексагідро-1 λ^6 -тіопіран-4-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)акриламід



Шляхом неповного окиснення (E)-N-(5-хлортіазол-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідротіопіран-4-іл)акриламід (ПРИКЛАД 72), із застосуванням способу, описаного вище у ПРИКЛАДІ 137 та ПРИКЛАДІ 138, одержували сполуку ПРИКЛАДУ 139 ($\text{RT}^B=1,36\text{хв.}$; m/z (ES^+)=458,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$) та сполуку ПРИКЛАДУ 140 ($\text{RT}^B=1,48\text{хв.}$; m/z (ES^+)=515,9 $[\text{M}+\text{MeCN}+\text{H}]^+$).

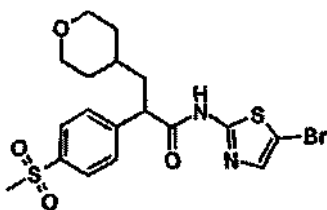
ПРИКЛАД 141 та ПРИКЛАД 142

2-(3-фтор-4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід та 2-(3-фтор-4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід



Шляхом неповного окиснення 2-(3-фтор-4-метилсульфанілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонаміду (ПРИКЛАД 85, 350мг, 0,92ммоль) за допомогою 1,5сек. mCPBA із застосуванням способу, описаного вище для ПРИКЛАДУ 137 та ПРИКЛАДУ 138, одержували сполуку ПРИКЛАДУ 141 ($\text{RT}^A=3,06\text{хв.}$; m/z (ES^+)=397,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$) та сполуку ПРИКЛАДУ 142 ($\text{RT}^A=3,12\text{хв.}$; m/z (ES^+)=413,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

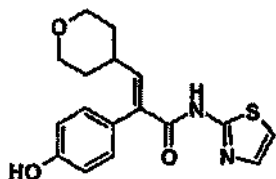
ПРИКЛАД 143
N-(5-бромтіазол-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід



Розчин 2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід (ПРИКЛАД 65, 202мг, 510мкмоль), NBS (91мг, 510мкмоль) та BZ_2O_2 (6мг, 26мкмоль) у CCl_4 (2мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16год. Після видалення розчинника залишок розподіляли між EtOAc (30мл) та H_2O (30мл). Органічні екстракти промивали насиченим водним розчином NH_4Cl (30мл), після чого сушили (MgSO_4). Після фільтрування, випарювання розчинника та флеш-хроматографії (CH_2Cl_2 -EtOAc, 2:3) одержали вказану в заголовку сполуку: $\text{RT}^{\text{A}}=3,50\text{хв.}$; m/z (ES^+)=516,2 [$\text{M}+\text{MeCN}+\text{H}$] $^+$.

ПРИКЛАД 144

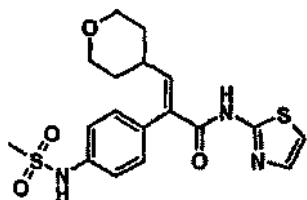
(E)-2-(4-гідроксифеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілакриламід



До розчину (E)-2-(4-метоксифеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілакриламід (ПРИКЛАД 13, 340мг, 984мкмоль) у безводному CH_2Cl_2 (20мл) при -78°C додавали при перемішуванні BBr_3 (2,5мл, 1,0М розчину у CH_2Cl_2 , 2,5ммоль). Через 1год. суміші дозволяли нагріватися до 20°C протягом 24год. Додавали CH_2Cl_2 (100мл), потім суміш промивали H_2O (20мл) та розсол (20мл), після чого сушили (MgSO_4). Після фільтрування, випарювання розчинника та хроматографії на колонці (CH_2Cl_2 -MeOH, 50:1) одержували вказану в заголовку сполуку: $\text{RT}^{\text{B}}=1,27\text{хв.}$; m/z (ES^+)=331,0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

ПРИКЛАД 145

(E)-2-(4-метансульфоніламінофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілакриламід

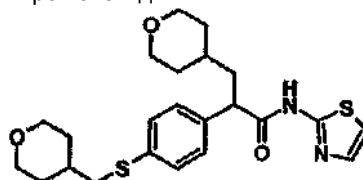


Перемішувану суспензію (E)-2-(4-нітрофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілакриламід (ПРИКЛАД 81, 1,54г, 4,0ммоль) у EtOH (54мл) та THF (31мл) обробляли H_2O (13мл), насиченим водним розчином NH_4Cl (13мл) та порошком Fe (1,49г, 26,7ммоль). Після витримання протягом

4,5год. при 20°C реакційну суміш фільтрували через целіт, промиваючи CH_2Cl_2 . Об'єднані фільтрати концентрували, та залишок розчиняли у CH_2Cl_2 . CH_2Cl_2 розчин промивали водою та сушили (MgSO_4). Після фільтрування, випарювання розчинника та хроматографії на колонці (EtOAc-MeOH, 19:1) одержали (E)-2-(4-амінофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілакриламід: m/z (ES^+)=330,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Перемішуваний розчин цієї сполуки (104мг, 291мкмоль) у безводному CH_2Cl_2 (4мл) обробляли MeSO_2Cl (90мкл, 1165мкмоль) та піридином (94мкл, 1165мкмоль). Через 16год. суміш розводили CH_2Cl_2 (25мл), після чого екстрагували двічі 2М розчином NaOH. Об'єднані водні екстракти промивали Et_2O , після чого підкислювали 12М розчином HCl до pH1 та екстрагували двічі CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні екстракти промивали розсол (20мл) та сушили (MgSO_4). Після фільтрування та випарювання розчинника одержували вказану в заголовку сполуку: $\text{RT}^{\text{B}}=1,26\text{хв.}$; m/z (ES^+)=408,0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

ПРИКЛАД 146

3-(тетрагідропіран-4-іл)-2-[4-(тетрагідропіран-4-ілметилсульфаніл)феніл]-N-тіазол-2-ілпропіонамід

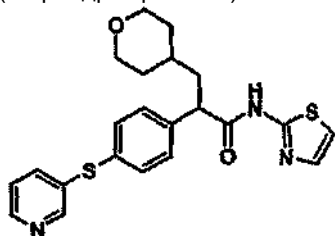


Розчин 2-(4-метоксиметилсульфанілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід (ПРИКЛАД 77, 1,29г, 3,28ммоль) у THF (50мл) додавали при перемішуванні до розчину AgNO_3 (0,59г, 3,28ммоль) у EtOH (85мл) при 40°C . Суміш захищали від світла та перемішували при 40°C протягом 21год. Розчинники випарювали під зниженим тиском, після чого одержаний твердий залишок розтирали з i-PrOH (60мл), THF (60мл) та Et_2O (60мл). Після сушіння на повітрі одержану тверду речовину інтенсивно перемішували з CH_2Cl_2 (200мл) та 6М розчином HCl (82мл) протягом 4год. у атмосфері аргону. Одержані шари розділяли, після чого водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 (2x100мл). Об'єднані органічні екстракти фільтрували через целіт, промивали розсол (100мл) та сушили (MgSO_4). Після фільтрування та випарювання розчинника одержували 2-(4-меркаптофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід: m/z (ES^+)=349,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. До розчину цього бензолтіолу (197мг, 565мкмоль) у безводному DMF (7мл) при 0°C додавали при перемішуванні NEt_3 (0,14мл, 1006мкмоль) та розчин 4-йодметилтетрагідропірану (151мг, 668мкмоль) у безводному DMF (3мл). Суміш нагрівали до 20°C , після чого перемішували протягом 16год. Розчинники випарювали під зниженим тиском, після чого залишок розподіляли між CH_2Cl_2 (25мл) та 2% водним розчином лимонної кислоти (10мл). Водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (10мл), після чого об'єднані органічні шари промивали водою (10мл), насиченим водним розчином Na_2CO_3 (10мл), H_2O (10мл) та розсол (10мл). Після висушування

(MgSO₄), фільтрування та випарювання розчинника одержали залишок, який піддавали флеш-хроматографії (IH-EtOAc, від 3:1 до 0:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку: RT^A=3,61хв.; m/z (ES⁺)=447,3 [M+H]⁺.

ПРИКЛАД 147

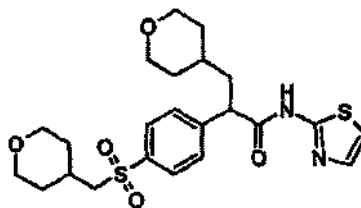
2-[4-(піридин-3-ілсульфаніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід



Розчин Pd₂dba₃ (18мг, 20мкмоль) та DPEPhos (24мг, 45мкмоль) у безводному PhMe (4мл) перемішували при 20°C протягом 3хв. Додавали 3-йодпіридин (107мг, 522мкмоль), 2-(4-меркаптофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід (дивись ПРИКЛАД 146, 173мг, 500мкмоль) та t-BuOK (65мг, 579мкмоль), після чого суміш витримували при 105°C (баня) протягом 2,5год. Після охолодження до 20°C суміш розводили CH₂Cl₂ (10мл), та фільтрували через целіт, промиваючи CH₂Cl₂ (5мл) та EtOAc (10мл). Після випарювання розчинника та флеш-хроматографії (IH-EtOAc, градієнт від 3:1 до 0:1) одержували вказану в заголовку сполуку: RT^B=1,37хв.; m/z (ES⁺)=426,0 [M+H]⁺.

ПРИКЛАД 148

3-(тетрагідропіран-4-іл)-2-[4-(тетрагідропіран-4-ілметансульфоніл)феніл]-N-тіазол-2-ілпропіонамід



Розчин 3-(тетрагідропіран-4-іл)-2-[4-

(тетрагідропіран-4-ілметилсульфаніл)феніл]-N-тіазол-2-ілпропіонамід (ПРИКЛАД 146, 146мг, 327мкмоль) у CH₂Cl₂ (7мл) обробляли при перемішуванні розчином mCPBA (186мг при чистоті 65%, 690мкмоль) у CH₂Cl₂ (7мл). Через 4 доби додавали насичений водний розчин Na₂CO₃ (10мл), після чого суміш інтенсивно перемішували протягом 5хв. Водну фазу екстрагували CH₂Cl₂ (10мл), після чого об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином Na₂CO₃ (10мл), H₂O (10мл) та розсол (10мл), після чого сушили (MgSO₄). Після фільтрування, випарювання розчинника та флеш-хроматографії (EtOAc) одержували вказану в заголовку сполуку: RT^A=3,26хв.; m/z (ES⁺)=479,3 [M+H]⁺.

Де кілька інших сульфонів одержали шляхом окиснення відповідних тіоефірів (ТАБЛИЦЯ 13) із застосуванням способу, описаного у ПРИКЛАДІ 148.

ТАБЛИЦЯ 13

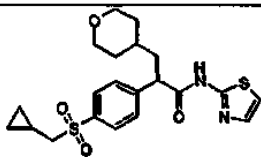
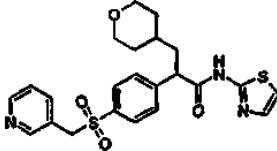
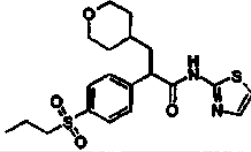
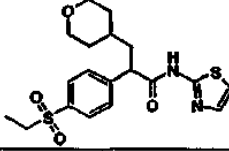
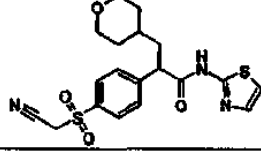
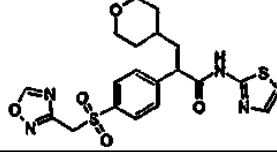
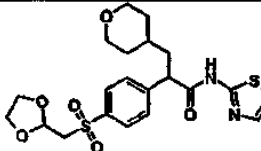
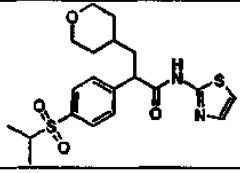
Приклад	Структура	Назва	RT (хв)	m/z (ES ⁺)
149		2-(4-метоксиметан-сульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід	3,22 ^[A]	425,2 [M+H] ⁺
150		2-[4-(тетрагідропіран-4-сульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід	3,04 ^[A]	465,1 [M+H] ⁺
151		2-[4-(піридин-3-сульфоніл)-феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід	1,36 ^[B]	458,0 [M+H] ⁺
152		2-(3-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід	1,28 ^[B]	395,0 [M+H] ⁺

[A] RT при застосуванні способу А. [B] RT при застосуванні способу В.

Сполуки, перелічені у ТАБЛИЦІ 14, одержали з 2-(4-меркаптофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-

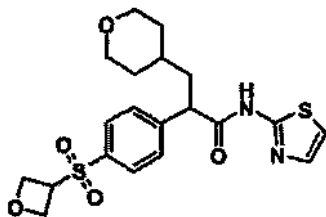
тіазол-2-ілпропіонамід (дивись ПРИКЛАД 146) шляхом поєднання способів, застосованих для одержання сполук ПРИКЛАДІВ 146 та 148.

ТАБЛИЦЯ 14

При- клад	Структура	Назва	RT (хв)	m/z (ES ⁺)
153		2-(4-циклопропілметан-сульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід	1,42 ^[B]	435,0 [M+H] ⁺
154		2-[4-(піридин-3-ілметансульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід	2,82 ^[A]	472,1 [M+H] ⁺
155		2-[4-(пропан-1-сульфоніл)-феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід	3,20 ^[A]	464,2 [M+MeCN+H] ⁺
156		2-(4-етансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід	3,11 ^[A]	450,2 [M+MeCN+H] ⁺
157		2-(4-ціанометансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід	3,15 ^[A]	420,2 [M+H] ⁺
158		2-[4-([1,2,4]оксadiaзол-3-ілметансульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід	3,06 ^[A]	463,2 [M+H] ⁺
159		2-[4-([1,3]діоксолан-2-ілметансульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід	3,11 ^[A]	508,3 [M+MeCN+H] ⁺
160		2-[4-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід	3,17 ^[A]	423,3 [M+H] ⁺

[A] RT при застосуванні способу А. [B] RT при застосуванні способу В.

ПРИКЛАД 161
2-[4-(оксетан-3-сульфоніл)феніл]-3-
(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід



Суміш 2-(4-меркаптофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід (дивись ПРИКЛАД 146, 349мг, 1,0ммоль), K_2CO_3 (152мг, 1,1ммоль), NaI (150мг, 1,0ммоль) та 3-(тозилокси)оксетану (274мг, 1,2ммоль) у безводному DMAc (20мл) витримували протягом 2год. при 130°C. Розчинник

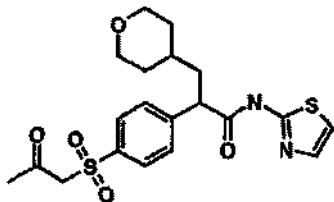
випарювали під зниженим тиском, після чого залишок розподіляли між CH_2Cl_2 (75мл) та 2% водним розчином лимонної кислоти (20мл). Органічний шар промивали водою (20мл), насиченим водним розчином Na_2CO_3 (20мл) та розсолем (20мл), після чого сушили ($MgSO_4$). Після фільтрування та випарювання розчинника одержували 2-[4-(оксетан-3-ілсульфаніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід: m/z (ES^+)=405,2 $[M+H]^+$. Цей тіоефір окиснювали із застосуванням способу, описаного у ПРИКЛАДІ 148, одержуючи вказану в заголовку сполуку: $RT^A=3,04$ хв.; m/z (ES^+)=437,2 $[M+H]^+$.

Сполуки, перелічені у ТАБЛИЦІ 15, синтезували, застосовуючи способи, описані у ПРИКЛАДІ 161.

ТАБЛИЦЯ 15

Приклад	Структура	Назва	RT^A (хв)	m/z (ES^+)
162		2-[4-((3 <i>S</i>)-тетрагідрофуран-3-сульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід	3,07	451,3 $[M+H]^+$
163		2-[4-((3 <i>R</i>)-тетрагідрофуран-3-сульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід	2,96	451,2 $[M+H]^+$
164		2-(4-циклобутан-сульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід	3,31	476,3 $[M+MeCN+H]^+$

ПРИКЛАД 165
2-[4-(2-оксопропан-1-сульфоніл)феніл]-3-
(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід

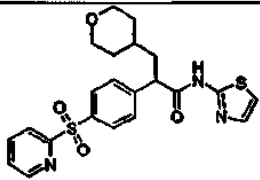
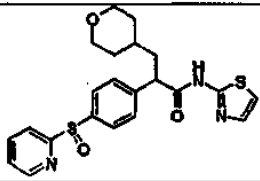
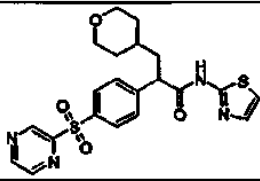
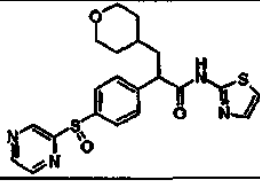
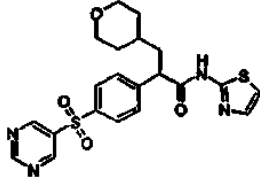


2-(4-меркаптофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід (дивись ПРИКЛАД 146, 363мг, 1,04ммоль) вводили в реакцію з хлорацетоном (90мкл, 1,10ммоль), застосовуючи спосіб, аналогічний описаному у ПРИКЛАДІ 146, і одержували 2-[4-(2-оксопропілсульфаніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід: m/z (ES^+)=405,3 $[M+H]^+$. До розчину вищезгаданого

тіоефіру (399мг, 0,99ммоль) у CH_2Cl_2 (20мл) додавали при перемішуванні ТВА-ОХ (2,46г, 2,44ммоль). Через 19год. реакційну суміш обробляли додатковою кількістю ТВА-ОХ (0,97г, 0,96ммоль). Ще через 20год. додавали додаткову кількість ТВА-ОХ (1,09г, 1,07ммоль), після чого суміш перемішували протягом ще протягом 3 діб. Після випарювання розчинника та флеш-хроматографії (ІН-EtOAc, градієнт від 3:2 до 0:1) одержували вказану в заголовку сполуку: $RT^A=3,12$ хв.; m/z (ES^+)=437,2 $[M+H]^+$.

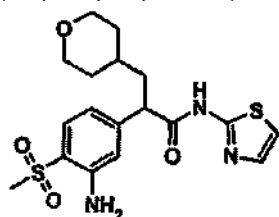
Сполуки, перелічені у ТАБЛИЦІ 16, одержали з 2-(4-меркаптофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід (дивись ПРИКЛАД 146) шляхом поєднання способу, застосованого для одержання сполуки ПРИКЛАДУ 147, зі способом, застосованим для одержання сполук ПРИКЛАДІВ 141 та 142.

ТАБЛИЦЯ 16

Приклад	Структура	Назва	RT ^A (хв)	m/z (ES ⁺)
166		2-[4-(піридин-2-сульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід	3,20	458,3 [M+H] ⁺
167		2-[4-(піридин-2-сульфініл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід	3,07	442,3 [M+H] ⁺
168		2-[4-(піразин-2-сульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід	3,19	459,3 [M+H] ⁺
169		2-[4-(піразин-2-сульфініл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід	3,00	443,3 [M+H] ⁺
170		2-[4-(піримідин-5-сульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід	3,18	459,3 [M+H] ⁺

ПРИКЛАД 171

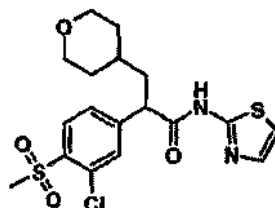
2-(3-аміно-4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід



2-(4-метилсульфаніл-3-нітрофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід (ПРИКЛАД 80, 5,84г, 13,2ммоль) окиснювали за допомогою mCPBA із застосування способу, описаного у ПРИКЛАДІ 148, одержуючи 2-(4-метансульфоніл-3-нітрофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід: m/z (ES⁺)=481,1 [M+MeCN+H]⁺. Цю сполуку (520мг, 1,2ммоль) відновлювали із застосуванням способу, описаного у ПРИКЛАДІ 145, одержуючи вказану в заголовку сполуку: RT^A=2,95хв.; m/z (ES⁺)=426,1 [M+NH₄]⁺.

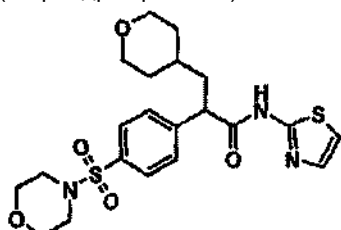
ПРИКЛАД 172

2-(3-хлор-4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід



Розчин NaNO₂ (34мг, 498мкмоль) в H₂O (0,8мл) додавали до розчину 2-(3-аміно-4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід (ПРИКЛАД 171, 200мг, 488мкмоль) у 6М розчині HCl (1,6мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 35хв., після чого повільно додавали при перемішуванні до суміші порошок Cu (80мг, 1,26ммоль) та 12М розчин HCl (0,8мл) при 0°C. Температуру підвищували до 20°C, після чого перемішування продовжували протягом 1год. Потім суміш витримували при 60°C протягом 1год., після чого охолоджували до 20°C та екстрагували CH₂Cl₂ (3×15мл). Органічні екстракти сушили (MgSO₄), фільтрували, та концентрували, одержуючи залишок, який очищали за допомогою RP-HPLC, одержуючи вказану в заголовку сполуку: RT^A=3,17хв.; m/z (ES⁺)=429,2 [M+H]⁺.

ПРИКЛАД 173
2-[4-(морфолін-4-сульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід



До розчину 4-[2-(тетрагідропіран-4-іл)-1-(тіазол-2-ілкарбамоїл)етил]бензолсульфонілхлориду (Підготовчий синтез 59, 300мг, 723мкмоль) у безводному DMF (4мл) додавали при перемішуванні NEt₃

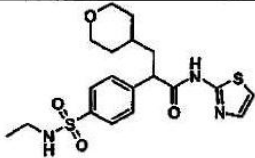
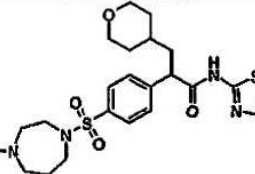
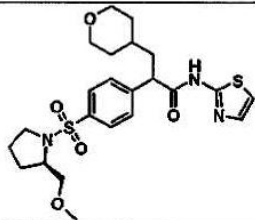
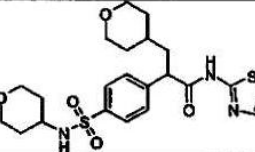
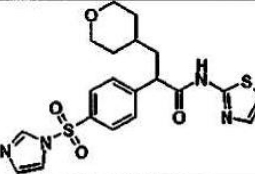
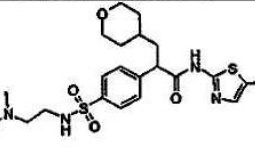
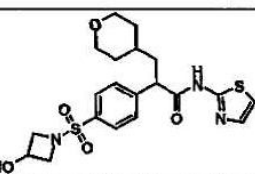
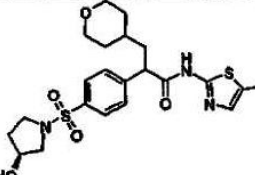
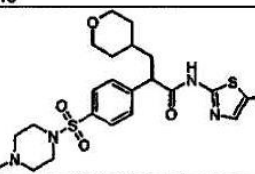
(120мкл, 868мкмоль) та морфолін (16мкл, 868мкмоль). Через 10хв. розчинники видаляли у вакуумі, після чого залишок розчиняли у CH₂Cl₂ (50мл). Одержаний CH₂Cl₂ розчин промивали водою (20мл), 1М розчином HCl (20мл), H₂O (20мл), насиченим водним розчином Na₂CO₃ (20мл) та розсолем (20мл), після чого сушили (MgSO₄). Після фільтрування, випарювання розчинника та перекристалізації (CH₂Cl₂-ІН) одержали вказану в заголовку сполуку: RT^A=3,15хв.; m/z (ES⁺)=466,1 [M+H]⁺.

Сульфонаміди, перелічені у ТАБЛИЦІ 17, синтезували із застосуванням способу, аналогічного описаному у ПРИКЛАДІ 173.

ТАБЛИЦЯ 17

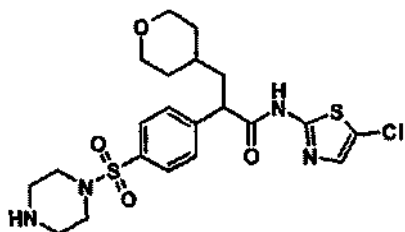
Приклад	Структура	Назва	RT ^A (хв)	m/z (ES ⁺)
174		2-(4-сульфамойлфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід	2,93	396,1 [M+H] ⁺
175		2-(4-метилсульфамойлфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід	3,00	410,2 [M+H] ⁺
176		2-(4-диметилсульфамойлфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід	3,19	424,1 [M+H] ⁺
177		2-[4-(4-метилпіперазин-1-сульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід	2,64	479,2 [M+H] ⁺
178		2-{4-[(піридин-2-ілметил)-сульфамойл]феніл}-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід	2,82	487,1 [M+H] ⁺
179		2-{4-[(піридин-3-ілметил)-сульфамойл]феніл}-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід	2,70	487,1 [M+H] ⁺

180		3-(тетрагідропіран-4-іл)-2-{4-[(тетрагідропіран-4-ілметил)сульфамойл]феніл}- <i>N</i> -тіазол-2-ілпропіонамід	3,07	494,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
181		2-{4-[(тетрагідрофуран-2-ілметил)сульфамойл]феніл}-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-ілпропіонамід	3,19	480,3 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
182		3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-іл-2-[4-(тіоморфолін-4-сульфоніл)-феніл]пропіонамід	3,42	482,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
183		2-[4-(азетидин-1-сульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-ілпропіонамід	3,15	436,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
184		2-[4-([1,4]оксазепан-4-сульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-ілпропіонамід	3,14	480,3 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
185		2-(4-циклопропіл-сульфамойлфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-ілпропіонамід	3,20	470,3 [<i>M</i> + <i>MeCN</i> + <i>H</i>] ⁺
186		2-[4-(циклопропілметил-сульфамойл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-ілпропіонамід	3,24	450,3 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
187		3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-іл-2-{4-[(тіофен-2-ілметил)-сульфамойл]-феніл}пропіонамід	3,31	492,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
188		2-[4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-окса-5-азабіцикло[2,2,1]гептан-5-сульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-ілпропіонамід	3,06	478,3 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺

189		2-(4-етилсульфамойлфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-ілпропіонамід	3,17	424,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
190		2-[4-(4-метил-[1,4]діазепан-1-сульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-ілпропіонамід	2,59	493,3 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
191		2-[4-((2 <i>R</i>)-2-метоксиметил-піролідин-1-сульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-ілпропіонамід	3,37	494,3 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
192		3-(тетрагідропіран-4-іл)-2-[4-(тетрагідропіран-4-ілсульфамойл)феніл]- <i>N</i> -тіазол-2-ілпропіонамід	3,03	480,3 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
193		2-[4-(імідазол-1-сульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)- <i>N</i> -тіазол-2-ілпропіонамід	3,15	447,3 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
194		<i>N</i> -(5-хлортіазол-2-іл)-2-[4-(2-диметиламіноетил-сульфамойл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід	2,52	501,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
195		<i>N</i> -(5-хлортіазол-2-іл)-2-[4-(3-гідроксіязетидин-1-сульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід	3,81	545,2 [<i>M</i> + <i>MeCN</i> + <i>NH</i> ₄] ⁺
196		<i>N</i> -(5-хлортіазол-2-іл)-2-[4-((3 <i>S</i>)-3-гідроксипіролідин-1-сульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід	3,29	500,3 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
197		<i>N</i> -(5-хлортіазол-2-іл)-2-[4-(4-метилпіперазин-1-сульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід	2,76	513,4 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺

ПРИКЛАД 198

N-(5-хлортіазол-2-іл)-2-[4-(піперазин-1-сульфоніл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід



До розчину 4-[1-(5-хлортіазол-2-ілкарбамоїл)-2-(тетрагідропіран-4-іл)етил]бензолсульфонілхлориду (Підготовчий синтез 60, 449мг, 1,0ммоль) у безводному DMAc (4мл) додавали при перемішуванні NEt₃ (278мкл, 2,0ммоль) та трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат (373мг, 2,0ммоль). Суміш перемішували протягом 16год., після чого розчинники видаляли у вакуумі.

Залишок розчиняли у EtOAc (50мл), одержуючи розчин, який промивали водою (15мл), насиченим водним розчином Na₂CO₃ (15мл) та розсолом (15мл), після чого сушили (MgSO₄). Після фільтрування, випарювання розчинника та хроматографії на колонці (IH-EtOAc, градієнт від 7:3 до 1:1) одержали трет-бутил-4-{4-[1-(5-хлортіазол-2-ілкарбамоїл)-2-(тетрагідропіран-4-іл)етил]бензолсульфоніл}піперазин-1-карбоксилат: m/z (ES⁺)=599,5 [M+H]⁺. Розчин цієї сполуки (189мг, 316мкмоль) у CH₂Cl₂-TFA (1:1, 7мл) перемішували протягом 1год. Розчинники випарювали під зниженим тиском, після чого залишок розтирали з Et₂O. Одержаний продукт збирали, промивали Et₂O, та сушили на повітрі, одержуючи трифторацетат вказаної в заголовку сполуки: RT^A=2,64хв.; m/z (ES⁺)=499,3 [M+H]⁺.

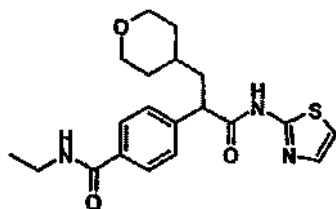
Сполуки, перелічені у ТАБЛИЦІ 18, синтезували у вигляді їхніх трифторацетатів, застосовуючи способи, описані у ПРИКЛАДІ 198.

ТАБЛИЦЯ 18

Приклад	Структура	Назва	RT ^A (хв)	m/z (ES ⁺)
199		N-(5-хлортіазол-2-іл)-2-[4-(2-метиламіноетилсульфамойл)феніл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід	2,54	487,3 [M+H] ⁺
200		2-[4-(2-аміноетилсульфамойл)феніл]-N-(5-хлортіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід	2,44	473,3 [M+H] ⁺

ПРИКЛАД 201

N-етил-4-[2-(тетрагідропіран-4-іл)-1-(тіазол-2-ілкарбамоїл)етил]бензамід



4-[2-(тетрагідропіран-4-іл)-1-(тіазол-2-ілкарбамоїл)етил]бензойну кислоту (Підготовчий синтез 62, 150мг, 420мкмоль) конденсували з EtNH₂·HCl у присутності DIPEA із застосуванням загального способу, описаного у ПРИКЛАДІ 65, одержуючи вказану в заголовку сполуку: RT^A=2,97хв.; m/z (ES⁺)=388,3 [M+H]⁺.

Дані ¹H ЯМР для деяких Прикладів наведені у ТАБЛИЦІ 19.

ТАБЛИЦЯ 19

Приклад	Розчинник	δ_H
34	$CDCl_3$	1,15-1,22 (m, 2H), 1,40-1,50 (m, 4H), 1,55-1,70 (m, 2H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,85-3,95 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 8,45-8,53 (br, 1H)
68	$CDCl_3$	1,40-1,70 (m, 4H), 2,13-2,22 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,21-3,31 (m, 2H), 3,85-3,95 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 8,10 (d, 2H)
94	$CDCl_3$	1,00-1,06 (m, 2H), 1,25-1,50 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,42-2,51 (m, 1H), 3,25-3,33 (m, 2H), 3,76-3,85 (m, 1H), 3,88-3,96 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 10,49 (s, 1H)
98	$CDCl_3$	1,00-1,10 (m, 2H), 1,30-1,50 (m, 5H), 1,55-1,70 (m, 2H), 1,79-1,87 (m, 1H), 2,20-2,28 (m, 1H), 2,42-2,50 (m, 1H), 3,26-3,37 (m, 2H), 3,75-3,80 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,55 (s, 1H)
100	$CDCl_3$	1,00-1,10 (m, 2H), 1,30-1,55 (m, 5H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,68-3,78 (m, 1H), 3,90-3,98 (m, 2H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,19-8,27 (m, 1H)
103	$CDCl_3$	0,85-0,95 (m, 2H), 1,40-1,65 (m, 5H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 2H), 2,55-2,60 (m, 2H), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,75-3,95 (m, 4H), 7,56 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,17 (d, 1H), 8,20-8,25 (br, 1H), 8,35 (d, 1H), 9,52 (s, 1H)
107	$CDCl_3$	0,80-0,90 (m, 2H), 1,25-1,45 (m, 3H), 1,50-1,65 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,50-2,62 (m, 2H), 3,23-3,32 (m, 2H), 3,75-3,95 (m, 4H), 7,00 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 9,73 (br s, 1H)
114	$CDCl_3$	0,80-0,90 (m, 1H), 1,10-1,20 (m, 2H), 1,40-1,55 (m, 4H), 1,60-1,70 (m, 2H), 2,55-2,65 (m, 1H), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,90-4,00 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,40-7,55 (m, 3H), 8,00-8,15 (m, 4H), 8,35-8,40 (m, 1H)
115	$CDCl_3$	1,12-1,20 (m, 2H), 1,40-1,55 (m, 4H), 1,60-1,70 (m, 2H), 2,10-2,21 (m, 1H), 2,53-2,62 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,85-3,95 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 8,04 (d, 2H), 8,10 (s, 1H)
117	$(CD_3)_2SO$	1,45-1,55 (m, 4H), 2,25-2,35 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,75-3,85 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,93 (d, 2H)

Із застосуванням способів, описаних вище, можуть також бути синтезовані перелічені нижче сполуки:

2-(3-хлор-4-метансульфонілфеніл)-N-(5-фтортіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;

2-(4-метансульфоніл-3-трифторметилфеніл)-N-(5-фтортіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід, та

2-(3,4-дихлорфеніл)-N-(5-фтортіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід.

ВИПРОБУВАННЯ

Активність глюкокінази *in vitro*

Застосовуючи методику, аналогічну описаній у WO 00/58293, активність глюкокінази випробовували шляхом сполучення продукування G6P під впливом GST-GK з генеруванням NADPH з використанням G6PDH як приєднувального ензиму.

Випробування активності глюкокінази виконували при 30°C у плоскодонному 96-лунковому планшеті фірми Costar при кінцевому інкубаційному об'ємі 100мкл. Випробувальний буфер містив: 25мМ буфер Hepes (pH7,4), 12,5мМ KCl, 5мМ D-Glc, 5мМ ATP, 6,25мМ NADP, 25мМ MgCl₂, 1мМ дитіотреїтол, випробовувану сполуку або 5% DMSO, 3,0од/мл G6PDH та 0,4мкл/мл GST-GK, одержаного з людської печінкової глюкокінази. ATP, G6PDH та NADP були придбані у фірмі Roche Diagnostics. Інші реагенти мали ступінь чистоти >98% та були придбані у фірмі Kanto Chemicals. Випробовувані сполуки розчиняли у DMSO, після чого додавали випробувальний буфер без ATP. Цю суміш попередньо інкубували у камері спектрофотометра SPECTRAmax 250 для мікропланшетів із регулюванням температури (фірми Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA) протягом 10хв., після чого ініціювали реакцію шляхом додавання 10мкл розчину ATP.

Після ініціювання реакції контролювали на протязі 10хв. інкубаційного періоду зростання оптичної густини (OD) на довжині хвилі 340нм як міру активності глюкокінази. Додавали GST-GK у кількості, достатній для зростання OD₃₄₀ на протязі 10хв. інкубаційного періоду у лунках, які містили 5% DMSO, але не містили випробовуваної сполуки. При попередніх експериментах було з'ясовано, що реакція глюкокінази на протязі цього періоду часу була лінійною навіть у присутності активаторів, які спричиняли 8-кратне зростання активності глюкокінази. Активність глюкокінази у контрольних лунках порівнювали з активністю у лунках, які містили випробовувані активатори глюкокінази. Обчислювали концентрації сполуки, які спричиняли 50% зростання активності глюкокінази (тобто FA1,5). FA1,5 досягалася при концентраціях активаторів глюкокінази <30мкМ.

Сполуки за вищезгаданими ПРИКЛАДАМИ 1-201 показали значення EC₅₀ у межах від 0,1мкМ до 32,6мкМ при максимальних значеннях FA від 1,6 до 8,7.

Для перелічених нижче сполук не досягалися значення FA1,5 у концентраціях <30мкМ, і, таким чином, таким сполукам за винаходом не віддається перевага:

2-(4-бромфеніл)-3-фуран-2-іл-N-[1,3,4]тіадіазол-2-ілакриламід;
3-фуран-2-іл-2-(4-метоксифеніл)-N-(4-трифторметил-тіазол-2-іл)акриламід;
N-(5-бромтіазол-2-іл)-3-фуран-2-іл-2-(3-метоксифеніл)акриламід;
N-(5-хлортіазол-2-іл)-3-фуран-2-іл-2-(3-метоксифеніл)акриламід;
4-[2-(тетрагідропіран-4-іл)-1-(тіазол-2-ілкарбамоїл)етил]бензойна кислота;
N-метил-4-[2-(тетрагідропіран-4-іл)-1-(тіазол-2-ілкарбамоїл)етил]-бензамід;
N,N-диметил-4-[2-(тетрагідропіран-4-іл)-1-(тіазол-2-ілкарбамоїл)етил]-бензамід;
2-(4-амінофеніл)-N-(5-хлортіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід;
N-(5-диметиламінометилтіазол-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;

N-(5-хлорбензооксазол-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;
2-(4-метансульфонілфеніл)-N-(1-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід;
N-(1H-бензоімідазол-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід;
N-ізохінолін-1-іл-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід;
N-ізохінолін-3-іл-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонамід;
3-[2-(тетрагідропіран-4-іл)-1-(тіазол-2-ілкарбамоїл)етил]бензойна кислота;
3-[2-(тетрагідропіран-4-іл)-1-(тіазол-2-ілкарбамоїл)етил]-N-тіазол-2-іл-бензамід;
метиловий ефір 3-[2-(тетрагідропіран-4-іл)-1-(тіазол-2-ілкарбамоїл)етил]бензойної кислоти;
2-(4-меркаптофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід;
2-(4-амінофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід;
2-[2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонаміно]тіазол-4-карбонова кислота;
4-[2-(тетрагідропіран-4-іл)-1-(тіазол-2-ілкарбамоїл)етил]бензамід;
2-(3-циклопропансульфоніламінофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід;
етиловий ефір 2-[2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонаміно]тіазол-4-карбонової кислоти;
етиловий ефір 2-[2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-пропіонаміно]тіазол-5-карбонової кислоти;
2-(3-метансульфоніламінофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід;
2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-(5-трифторметилтіазол-2-іл)-пропіонамід;
2-(4-ціанофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід;
2-(4-диметиламінометилфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-іл-акриламід;
2-(4-метиламінометилфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілакриламід;
2-[2-(4-карбоксифеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акрилоїламіно]тіазол-5-карбонова кислота;
N-[5-(4-етилпіперазин-1-карбоніл)тіазол-2-іл]-2-феніл-3-(тетрагідропіран-4-іл)акриламід;
N-[5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)тіазол-2-іл]-2-феніл-3-(тетрагідропіран-4-іл)акриламід;
(2-диметиламіноетил)амід 2-[2-феніл-3-(тетрагідропіран-4-іл)-акрилоїламіно]тіазол-5-карбонової кислоти;
2-(4-метансульфонілфеніл)-4-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-іл-бутирамід;
тіазол-2-іламід 2-(4-метансульфонілфеніл)-4-(тетрагідропіран-4-іл)-бут-2-енової кислоти;
2-(4-ацетиламінофеніл)-N-(5-хлортіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акриламід;
N-(5-хлортіазол-2-іл)-2-(4-метансульфонілфеніл)-3-піперидин-4-ілакриламід;
2-(4-метансульфонілфеніл)-3-піперидин-4-іл-N-тіазол-2-ілакриламід;

2-(4-амінофеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)-N-тіазол-2-ілакриламід;
 2-(4-амінофеніл)-N-(5-хлортіазол-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)акриламід;
 2-(4-метансульфонілфеніл)-3-піперидин-1-іл-N-тіазол-2-іл-пропіонамід;
 2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(3-метилтіофен-2-іл)-N-тіазол-2-ілакриламід;
 2-(4-метансульфонілфеніл)-3-піридин-3-іл-N-тіазол-2-ілакриламід;
 2-(3-бромфеніл)-N-(5-хлортіазол-2-іл)-3-тіофен-2-ілакриламід;
 2-(3-бромфеніл)-N-тіазол-2-іл-3-тіофен-2-ілакриламід;
 N-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2-феніл-3-тіофен-2-ілакриламід;
 N-(5-хлортіазол-2-іл)-2-феніл-3-тіофен-2-ілакриламід;
 N-(5-метилтіазол-2-іл)-2-феніл-3-тіофен-2-ілакриламід;
 2-(4-бромфеніл)-N-піразин-2-іл-3-тіофен-2-ілакриламід;
 3-фуран-2-іл-2-(3-метоксифеніл)-N-тіазол-2-ілакриламід;
 2-(4-бромфеніл)-N-(5-бромпіридин-2-іл)-3-фуран-2-ілакриламід;
 N-(5-бромтіазол-2-іл)-2-(4-ціанофеніл)-3-фенілакриламід;
 2-(4-ціанофеніл)-3-феніл-N-[1,3,4]тіадіазол-2-ілакриламід;
 2-(4-ціанофеніл)-3-фуран-2-іл-N-[1,3,4]тіадіазол-2-ілакриламід;
 2-(4-ціанофеніл)-3-феніл-N-тіазол-2-ілакриламід;
 3-фуран-2-іл-2-(3-метоксифеніл)-N-піридин-2-ілакриламід;
 2-(4-бромфеніл)-N-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-3-тіофен-2-ілакриламід;
 2-(4-бромфеніл)-N-піридин-2-іл-3-тіофен-2-ілакриламід;
 2-(4-бромфеніл)-N-піримідин-4-іл-3-тіофен-2-ілакриламід;
 2-(4-бромфеніл)-3-тіофен-2-іл-N-(4-трифторметил-тіазол-2-іл)-акриламід;
 N-(5-бромпіридин-2-іл)-3-фуран-2-іл-2-(4-метоксифеніл)акриламід;
 3-фуран-2-іл-2-(4-метоксифеніл)-N-піримідин-4-ілакриламід;

N-(5-бромтіазол-2-іл)-3-фуран-2-іл-2-(4-метоксифеніл)акриламід;
 N-(5-хлортіазол-2-іл)-3-фуран-2-іл-2-(4-метоксифеніл)акриламід;
 N-бензотіазол-2-іл-3-фуран-2-іл-2-(4-метоксифеніл)акриламід;
 N-бензотіазол-2-іл-2-(4-бромфеніл)-3-тіофен-2-ілакриламід;
 3-фуран-2-іл-2-(4-метоксифеніл)-N-[1,3,4]тіадіазол-2-ілакриламід;
 2-(4-бромфеніл)-N-(5-бромпірвдин-2-іл)-3-тіофен-2-ілакриламід; та
 N-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-3-фуран-2-іл-2-(4-метоксифеніл)акриламід.

Активність глюкокінази *in vivo*

Після 18год. голодування мишам лінії С57BL/6J вводили перорально шляхом згодовування активатори глюкокінази у дозі 50мг/кг маси тіла. На протязі 6год. періоду дослідження після дозування виконували 5 визначень рівня глюкози у крові.

Мишей (n=5) зважували та витримували без їжі протягом 18год. перед пероральним введенням випробовуваних сполук. Активатори глюкокінази розчиняли у носії Gelucire, описаному в WO 00/58293 (EtOH:Gelucire 44/14:PEG400 у достатній кількості, 4:66:30 за об'ємом) у концентрації 13,3 мг/мл. Цей розчин вводили мишам перорально у кількості 7,5мл на кілограм маси тіла, що відповідало дозі 50мг/кг. Безпосередньо перед дозуванням визначали рівень глюкози у крові (час 0) шляхом відрізання невеличкої частини хвоста тварин (<1мм) та відбирання 15мкл крові для аналізу. Після введення активатора глюкокінази відбирали з тієї самої ранки на хвості подальші проби крові на глюкозу через 1год., 2год., 4год. та 6год. після дозування. Результати інтерпретували шляхом зіставлення середніх рівнів глюкози у крові для 5 мишей, які одержували носій, з аналогічними показниками для 5 мишей, які одержували активатори глюкокінази, на протязі 6год. періоду дослідження. Сполуки вважалися активними, якщо вони спричиняли статистично значуще зниження рівня глюкози у крові у порівнянні з носієм у двох пробах, взятих у послідовні моменти часу.

Деякі з описаних у поданих вище прикладах активаторів глюкокінази показали сильний ефект активування глюкокінази *in vivo* при пероральному введенні за описаною вище методикою.