



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **84390** (13) **C2**

(51) МПК (2006)

C07D 239/42 (2006.01)

A61K 31/16

A61K 31/18

A61K 31/426

A61K 31/427

A61K 31/433

A61K 31/4402

A61K 31/505

A61K 45/00

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 5/50 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 43/00

C07D 213/75 (2006.01)

C07D 277/20 (2006.01)

C07D 277/44 (2006.01)

C07D 277/46 (2006.01)

C07D 277/48 (2006.01)

C07D 285/135 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(13) **C2**

(54) ПОХІДНІ АМІДІВ ЯК АКТИВАТОРИ ГЛЮКОКІНАЗИ

1

2

(21) 20040604430

(22) 19.12.2002

(24) 27.10.2008

(86) РСТ/DK02/00880, 19.12.2002

(31) 02388015.6

(32) 19.02.2002

(33) EP

(31) 60/386,185

(32) 21.12.2001

(33) US

(46) 27.10.2008, Бюл.№ 20, 2008 р.

(72) ЛАУ ЙЕСПЕР, КОДРА ЯНОШ ТІБОР, ГЮЗЕЛ
МУСТАФА, САНТОШ КАЛПАТІ ЧІДАМБАРЕСУО-

РЕН, МДЖАЛЛІ ЕДНАН М.М., ЕНДРЮС РОБЕРТ
КАРЛ, ПОЛІЗЕТТІ ДХАРМА РАО

(73) НОВО НОРДІСК АС

(56) WO 02/08209; 31.01.2002

DE 2151766; 19.04.1973

DE 2264983; 16.10.1975

WO 01/85706; 15.11.2001

WO 01/85707; 15.11.2001

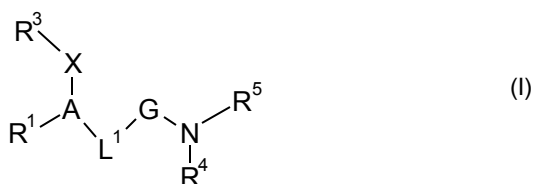
WO 01/83465; 08.11.2001

WO 00/58293; 05.10.2000

(57) 1. Сполука загальної формули (I)

(11) **84390**

(19) **UA**



де

G є -C(O)-,

A є >N-, і

X є прямим зв'язком, -O- або -N(R⁶)-, де

R⁶ є воднем або алкілом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками R¹⁶, R¹⁷ та R¹⁸, і

L¹ є -(CH₂)_n-Y- або прямим зв'язком, де

n є цілим числом від 1 до 6, і

Y є прямим зв'язком, -O- або -N(R⁷)-, де

R⁷ є воднем або алкілом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками R²², R²³ та R²⁴,

або

X є алкіленом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками R²⁵, R²⁸ та R²⁷, або прямим зв'язком, і

L¹ є -O- або -N(R⁸)-, де

R⁸ є воднем або алкілом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками R²⁸, R²⁹ та R³⁰,

або

A є >C(R²)-, де R² є воднем або алкілом, необов'язково заміщеним одним або кількома замісниками R³¹, R³² та R³³, і

X є -O-, -S- або -N(R⁶)-, де

R⁶ є таким, як визначено вище, і

L¹ є -(CH₂)_n-Y- або прямим зв'язком, де

n є цілим числом від 1 до 6, і

Y є прямим зв'язком, O або -N(R⁷)-, де

R⁷ є таким, як визначено вище,

або

X є алкіленом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками R²⁵, R²⁶ та R²⁷, або прямим зв'язком, і

L¹ є -O- або -N(R⁸)-, де

R⁸ є таким, як визначено вище,

R¹ є вибраним з-поміж фенілу, нафтилу та бензодіоксиду, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R⁴⁴, R⁴⁵ та R⁴⁶, та R⁴⁷ або R¹ є циклоалкілом, необов'язково заміщеним одним або кількома замісниками R³⁴, R³⁵ та R³⁶,

R³ є вибраним з-поміж алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу та гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R³⁴, R³⁵ та R³⁶, або з-поміж фенілу та фуранілу, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ та R⁴⁷,

або

R¹ та R³ можуть бути взяті разом з атомами, до яких вони є приєднаними, для утворення циклоалкільного або гетероциклільного кільця, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R³⁴, R³⁵ та R³⁶,

або, якщо A є >C(R²)-, то

R¹ та R² можуть бути взяті разом з атомами, до яких вони є приєднаними, для утворення циклоалкільного або гетероциклільного кільця, необ-

ов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R³⁴, R³⁵ та R³⁶,

або

R² та R³ можуть бути взяті разом з атомами, до яких вони є приєднаними, для утворення циклоалкільного або гетероциклільного кільця, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R³⁴, R³⁵ та R³⁶,

R⁴ є воднем або алкілом, необов'язково заміщеним одним або кількома замісниками R³⁷, R³⁸ та R³⁹, і

R⁵ є гетероарилом, вибраним з групи, що включає фуран, тіофен, пірол, імідазол, піразол, триазол, тетразол, тіазол, оксазол, ізоксазол, оксадіазол, тадіазол, ізотіазол, піридазин, піразин, хінолін, ізохінолін, бензофуран, бензотіофен, індол, та індазол, необов'язково заміщеним одним або кількома замісниками R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰ та R⁵¹,

де

R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸ та R³⁹ незалежно один від одного є вибраними з-поміж

-CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -S(O)₂CF₃, -SCF₃, -OR⁵², -NR⁵²R⁵³, -SR⁵², -NR⁵²S(O)₂R⁵³, -S(O)₂NR⁵²R⁵³, -S(O)NR⁵²R⁵³, -S(O)R⁵², -S(O)₂R⁵², -C(O)NR⁵²R⁵³, -OC(O)NR⁵²R⁵³, -NR⁵²C(O)R⁵³, -CH₂C(O)NR⁵²R⁵³, -OCH₂C(O)NR⁵²R⁵³, -CH₂OR⁵², -CH₂NR⁵²R⁵³, -OC(O)R⁵², -C(O)R⁵² та -C(O)OR⁵², C₂₋₆-алкенілу та C₂₋₆-алкінілу, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж -CN, -CF₃, -OCF₃, -OR⁵², -NR⁵²R⁵³ та C₁₋₆-алкілу, C₃₋₈-циклоалкілу, C₄₋₈-циклоалкенілу, гетероциклілу, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілу, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₈-циклоалкілокси, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілію, C₃₋₈-циклоалкілію, C₃₋₈-циклоалкіл-C₂₋₆-алкенілу, C₃₋₈-циклоалкіл-C₂₋₆-алкінілу, C₄₋₈-циклоалкеніл-C₁₋₆-алкілу, C₄₋₈-циклоалкеніл-C₂₋₆-алкенілу, C₄₋₈-циклоалкеніл-C₂₋₆-алкінілу, гетероцикліл-C₁₋₆-алкілу, гетероцикліл-C₂₋₆-алкенілу, гетероцикліл-C₂₋₆-алкінілу, арилу, арилокси, арилоксикарбонілу, ароїлу, арил-C₁₋₆-алкокси, арил-C₁₋₆-алкілу, арил-C₂₋₆-алкенілу, арил-C₂₋₆-алкінілу, гетероарилу, гетероарил-C₁₋₆-алкілу, гетероарил-C₂₋₆-алкенілу та гетероарил-C₂₋₆-алкінілу, з яких арильний та гетероарильний компоненти необов'язково можуть бути заміщеними одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж галогену, -C(O)OR⁵², -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR⁵², -NR⁵²R⁵³ та C₁₋₆-алкілу, і

R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ та R⁴⁷ незалежно один від одного є вибраними з-поміж галогену, -CN, -CH₂CN, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -S(O)₂CF₃, -SCF₃, -NO₂, -OR⁵², -NR⁵²R⁵³, -SR⁵², -NR⁵²S(O)₂R⁵³, -S(O)₂NR⁵²R⁵³, -S(O)NR⁵²R⁵³, -S(O)R⁵², -S(O)₂R⁵², -C(O)NR⁵²R⁵³, -OC(O)NR⁵²R⁵³, -NR⁵²C(O)R⁵³, -CH₂C(O)NR⁵²R⁵³, -OCH₂C(O)NR⁵²R⁵³, -CH₂OR⁵², -CH₂NR⁵²R⁵³, -OC(O)R⁵², -C(O)R⁵² та -C(O)OR⁵²; C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу та C₂₋₆-алкінілу, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж -CN, -CF₃, -OCF₃, -OR⁵², -NR⁵²R⁵³ та C₁₋₆-алкілу;

С₃₋₈-циклоалкілу, С₄₋₈-циклоалкенілу, гетероциклілу, С₃₋₈-циклоалкіл-С₁₋₆-алкілу, С₃₋₈-циклоалкіл-С₁₋₆-алкокси, С₃₋₈-циклоалкілокси, С₃₋₈-циклоалкіл-С₁₋₆-алкілтіо, С₃₋₈-циклоалкілтіо, С₃₋₈-циклоалкіл-С₂₋₆-алкенілу, С₃₋₈-циклоалкіл-С₂₋₆-алкінілу, С₄₋₈-циклоалкеніл-С₁₋₆-алкілу, С₄₋₈-циклоалкеніл-С₂₋₆-алкенілу, С₄₋₈-циклоалкеніл-С₂₋₆-алкінілу, гетероцикліл-С₁₋₆-алкілу, гетероцикліл-С₂₋₆-алкенілу, гетероцикліл-С₂₋₆-алкінілу, арилу, арилокси, арилоксикарбонілу, ароїлу, арил-С₁₋₆-алкокси, арил-С₁₋₆-алкілу, арил-С₂₋₆-алкенілу, арил-С₂₋₆-алкінілу, гетероарилу, гетероарил-С₁₋₆-алкілу, гетероарил-С₂₋₆-алкенілу та гетероарил-С₂₋₆-алкінілу, з яких арил та гетероарил необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж галогену, -C(O)OR⁵², -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR⁵², -NR⁵²R⁵³ та С₁₋₆-алкілу;

i

два з R⁴⁰, R⁴¹, R⁴² та R⁴³, або два з R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ та R⁴⁷ на суміжних атомах вуглецю можуть бути незалежно взяті разом для утворення -O-CH₂-O-,

де

R⁵² та R⁵³ незалежно один від одного є воднем,

С₁₋₆-алкілом, арил-С₁₋₆-алкілом або арилом,

або

R⁵² та R⁵³, якщо приєднані до одного атома азоту, разом з вищезгаданим атомом азоту можуть утворювати 3-8-членне гетероциклічне кільце, яке не-

обов'язково містить один або два додаткових гетероатоми вибрані з-поміж азоту, кисню та сірки, і необов'язково містить один або два подвійні зв'язки, i

R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰ та R⁵¹ незалежно один від одного є вибраними з-поміж

галогену, перфтороалкілу, ціано, алкіл-Z-, арил-Z-, арил-алкілен-Z-, N(R⁶³)(R⁶⁴)-алкілен-Z- та R⁶⁵-W-алкілен-Z-, де

Z та W незалежно один від одного є вибраними з-поміж прямого зв'язку, алкілену, -O-, -N(R⁶⁶)-, -S-, -SO₂-, -C(O)N(R⁶⁶)-, -N(R⁶⁶)C(O)-, -N(R⁶⁶)C(O)N(R⁶⁷)-, -N(R⁶⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶⁶)-, -C(O)C-, -OC(O)- та -N(R⁶⁶)O₂N(R⁶⁷)-, де

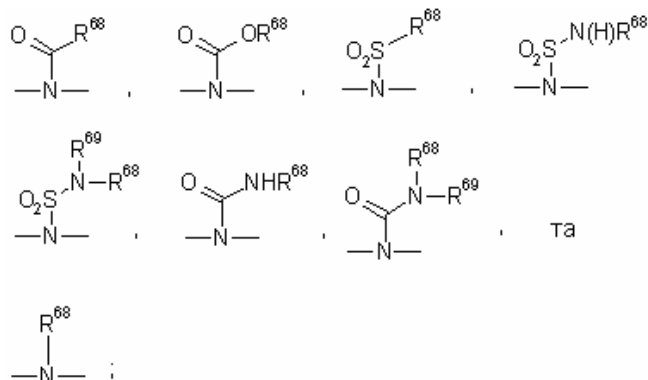
R⁶⁶ та R⁶⁷ незалежно один від одного є воднем або алкілом, R⁶³, R⁶⁴ та R⁶⁵ є вибраними з групи, яка складається з водню, арилу, алкілу та арил-алкілену, або

R⁶³ та R⁶⁴ можуть бути взяті разом для утворення кільця, що має формулу -(CH₂)_j-E-(CH₂)_k- зв'язаного з атомом азоту, до якого приєднані R⁶³ та R⁶⁴, де

j є цілим числом від 1 до 4,

k є цілим числом від 1 до 4, i

E є прямим зв'язком, -CH₂-, -O-, -S-, -S(O₂)-, -C(O)-, -C(O)N(H)-, -NHC(O)-, -NHC(O)N(H)-, -NHSO₂-, -SO₂NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -NHSO₂NH-,

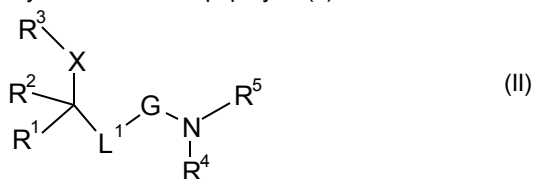


де

R⁶⁸ та R⁶⁹ є вибраними з групи, яка складається з водню, арилу, алкілу та арил-алкілену, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або проліки.

2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R³ є вибраним з-поміж арилу та гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ та R⁴⁷.

3. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що є сполукою загальної формули (II)



де

G є -C(O)-,

R² є воднем або алкілом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками R³¹, R³² та R³³,

X є -O-, -S- або -N(R⁶)-, де

R⁶ є таким, як визначено у п. 1,

L¹ є -(CH₂)_n-Y- або прямим зв'язком, де

n є цілим числом від 1 до 6,

Y є прямим зв'язком, O або -N(R⁷)-, де

R⁷ є таким, як визначено у п. 1,

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або проліки.

4. Сполука за п. 3, яка **відрізняється** тим, що X є -S-, -O- або -N(R⁶)-, де R⁶ є таким, як визначено у п. 3.

5. Сполука за п. 4, яка **відрізняється** тим, що

X є -S-, -O-, або -N(R⁶)-, де

R⁶ є воднем або алкілом.

6. Сполука за п. 5, яка **відрізняється** тим, що

X є -S-, -O-, або -N(R⁶)-, де

R⁶ є воднем або С₁₋₆-алкілом.

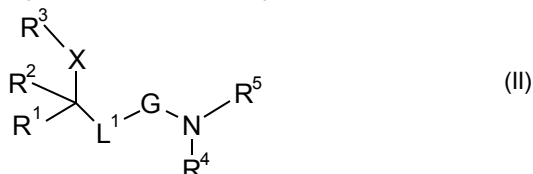
7. Сполука за п. 6, яка **відрізняється** тим, що

X є -S-.

8. Сполука за п. 6, яка **відрізняється** тим, що X є -O-.

9. Сполука за п. 6, яка **відрізняється** тим, що X є -NH-.

10. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що є сполукою загальної формули (II)



де

G є -C(O)-,

R² є воднем або алкілом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками R³¹, R³² та R³³,

X є алкіленом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками R²⁵, R²⁶ та R²⁷, або прямим зв'язком,

L¹ є -O-, або -N(R⁸)-, де

R⁸ є таким, як визначено у п. 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або проліки.

11. Сполука за п. 10, яка **відрізняється** тим, що R² є воднем або алкілом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками R³¹, R³² та R³³.

12. Сполука за п. 10 або п. 11, яка **відрізняється** тим, що

X є метиленом.

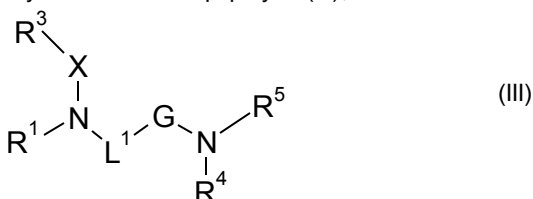
13. Сполука за п. 10 або п. 11, яка **відрізняється** тим, що

X є прямим зв'язком.

14. Сполука за будь-яким з пп. з 10 по 13, яка **відрізняється** тим, що

L¹ є -O-.

15. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що є сполукою загальної формули (III),



де

G є -C(O)-, і

X є прямим зв'язком, -O-, -S- або -N(R⁶)-, де

R⁶ є таким, як визначено у п. 1, і

L¹ є -(CH₂)_n-Y- або прямим зв'язком, де n є цілим числом від 1 до 6, і

Y є прямим зв'язком, -O- або -N(R⁷)-, де

R⁷ є таким, як визначено у п. 1,

або

X є алкіленом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками R²⁵, R²⁶ та R²⁷, або прямим зв'язком, і

L¹ є -O- або -N(R⁸)-, де

R⁸ є таким, як визначено у п. 1, або

її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або проліки.

16. Сполука за будь-яким з пп. з 1 по 15, яка **відрізняється** тим, що

R² є воднем або C₁₋₆-алкілом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками R³¹, R³² та R³³, де

R³¹, R³² та R³³ є такими, як визначено у п. 1.

17. Сполука за п. 16, яка **відрізняється** тим, що R² є воднем.

18. Сполука за будь-яким з пп. з 1 по 17, яка **відрізняється** тим, що

R³ є вибраним з-поміж C₁₋₈-алкілу, C₂₋₈-алкенілу та C₂₋₈-алкінілу, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R³⁴, R³⁵ та R³⁶, де

R³⁴, R³⁵ та R³⁶ є такими, як визначено у п. 1.

19. Сполука за п. 18, яка **відрізняється** тим, що R³ є вибраним з-поміж C₁₋₈-алкілу, C₂₋₈-алкенілу та C₂₋₈-алкінілу, заміщеного одним або кількома замісниками R³⁴, R³⁵ та R³⁶, де

R³⁴, R³⁵ та R³⁶ є такими, як визначено у п. 1.

20. Сполука за п. 18, яка **відрізняється** тим, що R³ є C₁₋₈-алкілом, необов'язково заміщеним одним або кількома замісниками R³⁴, R³⁵ та R³⁶, де R³⁴, R³⁵ та R³⁶ є такими, як визначено у п. 1.

21. Сполука за п. 20, яка **відрізняється** тим, що R³ є C₁₋₈-алкілом, заміщеним одним або кількома замісниками R³⁴, R³⁵ та R³⁶, де R³⁴, R³⁵ та R³⁶ є такими, як визначено у п. 1.

22. Сполука за п. 20, яка **відрізняється** тим, що R³ є C₁₋₈-алкілом, необов'язково заміщеним одним замісником R³⁴,

де R³⁴ є таким, як визначено у п. 1.

23. Сполука за п. 22, яка **відрізняється** тим, що R³ є C₁₋₈-алкілом, заміщеним одним замісником R³⁴,

де R³⁴ є таким, як визначено у п. 1.

24. Сполука за п. 22, яка **відрізняється** тим, що R³ є C₁₋₃-алкілом, необов'язково заміщеним одним замісником R³⁴,

де R³⁴ є таким, як визначено у п. 1.

25. Сполука за п. 24, яка **відрізняється** тим, що R³ є C₁₋₃-алкілом, заміщеним одним замісником R³⁴,

де R³⁴ є таким, як визначено у п. 1.

26. Сполука за будь-яким з пп. з 18 по 25, яка **відрізняється** тим, що

R³⁴, R³⁵ та R³⁶ незалежно один від одного є вибраними з-поміж -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -S(O)₂CF₃, -SCF₃, -OR⁵², -NR⁵²R⁵³, -SR⁵², -NR⁵²S(O)₂R⁵³, -S(O)₂NR⁵²R⁵³, -S(O)NR⁵²R⁵³, -S(O)R⁵², -S(O)₂R⁵², -C(O)NR⁵²R⁵³, -OC(O)NR⁵²R⁵³, -NR⁵²C(O)R⁵³, -CH₂C(O)NR⁵²R⁵³, -OCH₂C(O)NR⁵²R⁵³, -CH₂OR⁵², -CH₂NR⁵²R⁵³, -OC(O)R⁵², -C(O)R⁵² та -C(O)OR⁵²,

C₂₋₆-алкенілу та C₂₋₆-алкінілу, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж -CN, -CF₃, -OCF₃, -OR⁵², -NR⁵²R⁵³ та C₁₋₆-алкілу, C₃₋₈-циклоалкілу, C₄₋₈-циклоалкенілу, C₃₋₈-гетероциклілу, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілу, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₈-циклоалкілокси, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілтіо, C₃₋₈-циклоалкілтіо, C₃₋₈-циклоалкіл-C₂₋₆-алкенілу, C₃₋₈-циклоалкіл-C₂₋₆-алкінілу, C₄₋₈-циклоалкеніл-C₁₋₆-алкілу, C₄₋₈-циклоалкеніл-C₂₋₆-алкенілу, C₄₋₈-циклоалкеніл-C₂₋₆-алкінілу, C₃₋₈-гетероцикліл-C₁₋₆-алкілу, C₃₋₈-гетероцикліл-C₂₋₆-алкенілу, C₃₋₈-

гетероцикліл-С₂₋₆-алкінілу, С₆₋₁₈-арилу, С₆₋₁₈-арилокси, С₆₋₁₈-арилоксикарбонілу, С₆₋₁₈-ароїлу, С₆₋₁₈-арил-С₁₋₆-алкокси, С₆₋₁₈-арил-С₁₋₆-алкілу, С₆₋₁₈-арил-С₂₋₆-алкенілу, С₆₋₁₈-арил-С₂₋₆-алкінілу, С₅₋₁₈-гетероарилу, С₅₋₁₈-гетероарил-С₁₋₆-алкілу, С₅₋₁₈-гетероарил-С₂₋₆-алкенілу та С₅₋₁₈-гетероарил-С₂₋₆-алкінілу, з яких С₆₋₁₈-арильний та С₅₋₁₈-гетероарильний компонент необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж галогену, -C(O)OR⁵², -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR⁵², -NR⁵²R⁵³ та С₁₋₆-алкілу, де R⁵² та R⁵³ незалежно один від одного є воднем, С₁₋₆-алкілом, С₆₋₁₈-арил-С₁₋₆-алкілом або С₆₋₁₈-арилом, або R⁵² та R⁵³, якщо приєднані до одного атома азоту, разом з вищезгаданим атомом азоту можуть утворювати 3-8-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один або два додаткових гетероатомів, вибрані з-поміж азоту, кисню та сірки, і необов'язково містить один або два подвійні зв'язки.

27. Сполука за п. 26, яка **відрізняється** тим, що R³⁴, R³⁵ та R³⁶ незалежно один від одного є вибраними з-поміж С₃₋₈-циклоалкілу, С₄₋₈-циклоалкенілу, С₃₋₈-гетероциклілу, С₃₋₈-циклоалкіл-С₁₋₆-алкілу, С₃₋₈-циклоалкіл-С₁₋₆-алкокси, С₃₋₈-циклоалкілокси, С₃₋₈-циклоалкіл-С₁₋₆-алкілію, С₃₋₈-циклоалкілію, С₃₋₈-циклоалкіл-С₂₋₆-алкенілу, С₃₋₈-циклоалкіл-С₂₋₆-алкінілу, С₄₋₈-циклоалкеніл-С₁₋₆-алкілу, С₄₋₈-циклоалкеніл-С₂₋₆-алкенілу, С₄₋₈-циклоалкеніл-С₂₋₆-алкінілу, С₃₋₈-гетероцикліл-С₁₋₆-алкілу, С₃₋₈-гетероцикліл-С₂₋₆-алкенілу, С₂₋₆-гетероцикліл-С₂₋₆-алкінілу, С₆₋₁₈-арилу, С₆₋₁₈-арилокси, С₆₋₁₈-арилоксикарбонілу, С₆₋₁₈-ароїлу, С₆₋₁₈-арил-С₁₋₆-алкокси, С₆₋₁₈-арил-С₁₋₆-алкілу, С₆₋₁₈-арил-С₂₋₆-алкенілу, С₆₋₁₈-арил-С₂₋₆-алкінілу, С₅₋₁₈-гетероарилу, С₅₋₁₈-гетероарил-С₁₋₆-алкілу, С₅₋₁₈-гетероарил-С₂₋₆-алкенілу та С₅₋₁₈-гетероарил-С₂₋₆-алкінілу, з яких С₆₋₁₈-арильний та С₅₋₁₈-гетероарильний компонент необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж галогену, -C(O)OR⁵², -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR⁵², -NR⁵²R⁵³ та С₁₋₆-алкілу, де R⁵² та R⁵³ незалежно один від одного є воднем, С₁₋₆-алкілом, С₆₋₁₈-арил-С₁₋₆-алкілом або С₆₋₁₈-арилом, або R⁵² та R⁵³, якщо приєднані до одного атома азоту, разом з вищезгаданим атомом азоту можуть утворювати 3-8-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один або два додаткових гетероатомів, вибрані з-поміж азоту, кисню та сірки, і необов'язково містить один або два подвійні зв'язки.

28. Сполука за п. 27, яка **відрізняється** тим, що R³⁴, R³⁵ та R³⁶ незалежно один від одного є вибраними з-поміж С₃₋₈-циклоалкілу, С₆₋₁₈-арилу або С₅₋₁₈-гетероарилу, з яких С₆₋₁₈-арил та С₅₋₁₈-гетероарил необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж галогену, -C(O)OR⁵², -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR⁵², -NR⁵²R⁵³ та С₁₋₆-алкілу, де R⁵² та R⁵³ незалежно один від одного є воднем,

С₁₋₆-алкілом, С₆₋₁₈-арил-С₁₋₆-алкілом або С₆₋₁₈-арилом, або

R⁵² та R⁵³, якщо приєднані до одного атома азоту, разом з вищезгаданим атомом азоту можуть утворювати 3-8-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один або два додаткових гетероатомів, вибрані з-поміж азоту, кисню та сірки, і необов'язково містить один або два подвійні зв'язки.

29. Сполука за п. 28, яка **відрізняється** тим, що R³⁴, R³⁵ та R³⁶ незалежно один від одного є вибраними з-поміж С₃₋₆-циклоалкілу, С₆₋₁₀-арилу або С₅₋₇-гетероарилу, з яких С₆₋₁₀-арил та С₅₋₇-гетероарил необов'язково можуть бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж галогену, -C(O)OR⁵², -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR⁵², -NR⁵²R⁵³ та С₁₋₆-алкілу, де R⁵² та R⁵³ незалежно один від одного є воднем, С₁₋₆-алкілом або С₆₋₁₀-арилом, або

R⁵² та R⁵³, якщо приєднані до одного атома азоту, разом з вищезгаданим атомом азоту можуть утворювати 3-8-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один або два додаткових гетероатомів, вибрані з-поміж азоту, кисню та сірки, і необов'язково містить один або два подвійні зв'язки.

30. Сполука за будь-яким з пп. з 26 по 29, яка **відрізняється** тим, що R⁵² та R⁵³ є воднем.

31. Сполука за п. 22, яка **відрізняється** тим, що R³ є С₄₋₈-алкілом.

32. Сполука за п. 31, яка **відрізняється** тим, що R³ є С₄-алкілом.

33. Сполука за будь-яким з пп. з 1 по 17, яка **відрізняється** тим, що

R³ є вибраним з-поміж С₃₋₈-циклоалкілу та С₃₋₈-гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R³⁴, R³⁵ та R³⁶, де R³⁴, R³⁵ та R³⁶ є такими, як визначено у п. 1.

34. Сполука за п. 33, яка **відрізняється** тим, що R³ є вибраним з-поміж С₃₋₈-циклоалкілу та С₃₋₈-гетероциклілу, заміщеного одним або кількома замісниками R³⁴, R³⁵ та R³⁶, де R³⁴, R³⁵ та R³⁶ є такими, як визначено у п. 1.

35. Сполука за п. 33, яка **відрізняється** тим, що R³ є вибраним з-поміж С₅₋₆-циклоалкілу та С₅₋₆-гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R³⁴, R³⁵ та R³⁶, де R³⁴, R³⁵ та R³⁶ є такими, як визначено у п. 1.

36. Сполука за п. 35, яка **відрізняється** тим, що R³ є вибраним з-поміж С₅₋₆-циклоалкілу та С₅₋₆-гетероциклілу, заміщеного одним або кількома замісниками R³⁴, R³⁵ та R³⁶, де R³⁴, R³⁵ та R³⁶ є такими, як визначено у п. 1.

37. Сполука за п. 35, яка **відрізняється** тим, що R³ є циклопентилом, циклогексилом, тетрагідропіранілом або тетрагідротіопіранілом, необов'язково заміщеним одним або кількома замісниками R³⁴, R³⁵ та R³⁶, де

R³⁴, R³⁵ та R³⁶ є такими, як визначено у п. 1.

38. Сполука за п. 37, яка **відрізняється** тим, що

С₃₋₈-циклоалкілу, С₄₋₈-циклоалкенілу, С₃₋₈-гетероциклілу, С₃₋₈-циклоалкіл-С₁₋₆-алкілу, С₃₋₈-циклоалкіл-С₁₋₆-алкокси, С₃₋₈-циклоалкілокси, С₃₋₈-циклоалкіл-С₁₋₆-алкілію, С₃₋₈-циклоалкілію, С₃₋₈-циклоалкіл-С₂₋₆-алкенілу, С₃₋₈-циклоалкіл-С₂₋₆-алкінілу, С₄₋₈-циклоалкеніл-С₁₋₆-алкілу, С₄₋₈-циклоалкеніл-С₂₋₆-алкенілу, С₄₋₈-циклоалкеніл-С₂₋₆-алкінілу, С₃₋₈-гетероцикліл-С₁₋₆-алкілу, С₃₋₈-гетероцикліл-С₂₋₆-алкенілу, С₃₋₈-гетероцикліл-С₂₋₆-алкінілу, С₆₋₁₈-арилу, С₆₋₁₈-арилокси, С₆₋₁₈-арилоксикарбонілу, С₆₋₁₈-ароїлу, С₆₋₁₈-арил-С₁₋₆-алкокси, С₆₋₁₈-арил-С₁₋₆-алкілу, С₆₋₁₈-арил-С₂₋₆-алкенілу, С₆₋₁₈-арил-С₂₋₆-алкінілу, С₅₋₁₈-гетероарилу, С₅₋₁₈-гетероарил-С₁₋₆-алкілу, С₅₋₁₈-гетероарил-С₂₋₆-алкенілу та С₅₋₁₈-гетероарил-С₂₋₆-алкінілу, з яких С₆₋₁₈-арил та С₅₋₁₈-гетероарил необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж галогену, -C(O)OR⁵², -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR⁵², -NR⁵²R⁵³ та С₁₋₆-алкілу,

або

два з R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ та R⁴⁷ на суміжних атомах вуглецю можуть бути незалежно взяті разом для утворення -O-CH₂-O-, де

R⁵² та R⁵³ незалежно один від одного є воднем,

С₁₋₆-алкілом, С₆₋₁₈-арил- С₁₋₆-алкілом або С₆₋₁₈-арилом,

або

R⁵² та R⁵³, якщо приєднані до одного атома азоту, разом з вищезгаданим атомом азоту можуть утворювати 3-8-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один або два додаткових гетероатоми, вибрані з-поміж азоту, кисню та сірки, і необов'язково містить один або два подвійні зв'язки.

46. Сполука за п. 45, яка відрізняється тим, що R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ та R⁴⁷ незалежно один від одного є вибраними з-поміж галогену, -CN, -CH₂CN, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -S(O)₂CF₃, -SCF₃, -NO₂, -OR⁵², -NR⁵²R⁵³, -SR⁵², -NR⁵²S(O)₂R⁵³, -S(O)₂NR⁵²R⁵³, -S(O)NR⁵²R⁵³, -S(O)R⁵², -S(O)₂R⁵², -C(O)NR⁵²R⁵³, -OC(O)NR⁵²R⁵³, -NR⁵²C(O)R⁵³, -CH₂C(O)NR⁵²R⁵³, -OCH₂C(O)NR⁵²R⁵³, -CH₂OR⁵², -CH₂NR⁵²R⁵³, -OC(O)R⁵², -C(O)R⁵² та -C(O)OR⁵²,

С₁₋₆-алкілу, С₂₋₆-алкенілу та С₂₋₆-алкінілу, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж -CN, -CF₃, -OCF₃, -OR⁵², -NR⁵²R⁵³ та С₁₋₆-алкілу,

С₅₋₆-циклоалкілу, С₅₋₆-гетероциклілу, С₅₋₆-циклоалкілокси, С₅₋₆-циклоалкілію, С₆₋₁₀-арилу, С₆₋₁₀-арилокси, С₆₋₁₀-арилоксикарбонілу, С₆₋₁₀-ароїлу, С₅₋₇-гетероарилу, з яких С₆₋₁₀-арильний та С₅₋₇-гетероарильний компоненти необов'язково можуть бути заміщеними одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж галогену, -C(O)OR⁵², -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR⁵², -NR⁵²R⁵³ та С₁₋₆-алкілу,

або

два з R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ та R⁴⁷ на суміжних атомах вуглецю можуть бути незалежно взяті разом для утворення -O-CH₂-O-,

де

R⁵² та R⁵³ незалежно один від одного є воднем,

С₁₋₆-алкілом, С₆₋₁₈-арил- С₁₋₆-алкілом або С₆₋₁₈-арилом,

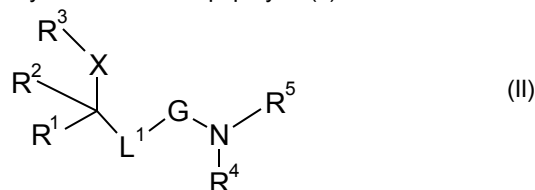
або

R⁵² та R⁵³, якщо приєднані до одного атома азоту, разом з вищезгаданим атомом азоту можуть утворювати 3-8-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один або два додаткових гетероатоми, вибрані з-поміж азоту, кисню та сірки, і необов'язково містить один або два подвійні зв'язки.

47. Сполука за п. 45 або п. 46, яка відрізняється тим, що

R⁵² та R⁵³ є воднем.

48. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що є сполукою загальної формули (II)



де

G є -C(O)-, і

X є -O-, -S-, або -N(R⁶)-, де

R⁶ є таким, як визначено у п. 1, і

L¹ є -(CH₂)_n-Y- або прямим зв'язком, де

n є цілим числом від 1 до 6, і

Y є прямим зв'язком, O або -N(R⁷)-, де

R⁷ є таким, як визначено у п. 1,

або

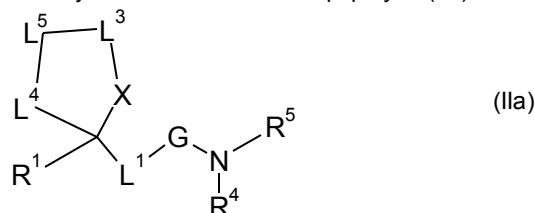
X є алкіленом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками R²⁵, R²⁶ та R²⁷, або прямим зв'язком, і

L¹ є -O- або -N(R⁸)-, де

R⁸ є таким, як визначено у п. 1, або

її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або проліки.

49. Сполука за п. 48 загальної формули (IIa)



де

G, X, L¹, R¹, R⁴ та R⁵ є такими, як визначено у п.

48,

L³ є -(C(R¹¹)(R¹²))_p-,

L⁴ є -(C(R¹³)(R¹⁴))_q-, де

R¹¹, R¹², R¹³ та R¹⁴ незалежно один від одного є воднем або алкілом, необов'язково заміщеним нижчим алкілом, фенілом або гідрокси,

p є цілим числом від 0 до 3, і

q є цілим числом від 0 до 3, і

L⁵ є прямим зв'язком, алкеніленом, алкініленом, ариленом, гетероариліном, -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- або -N(R¹⁵)-, де

R¹⁵ є воднем або алкілом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками R⁵⁴, R⁵⁵ та R⁵⁶, де

R^{54} , R^{55} та R^{56} незалежно є вибраними з-поміж $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{OR}^{57}$, $-\text{NR}^{57}\text{R}^{58}$, $-\text{SR}^{57}$, $-\text{NR}^{57}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{58}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{57}\text{R}^{58}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{57}\text{R}^{58}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{57}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{57}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{57}\text{R}^{58}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{57}\text{R}^{58}$, $-\text{NR}^{57}\text{C}(\text{O})\text{R}^{58}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{57}\text{R}^{58}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{57}\text{R}^{58}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{57}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{57}\text{R}^{58}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{57}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{57}$ та $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{57}$, C_{2-6} -алкенілу та C_{2-6} -алкінілу, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^{57}$, $-\text{NR}^{57}\text{R}^{58}$ та C_{1-6} -алкілу, C_{3-8} -циклоалкілу, C_{4-8} -циклоалкенілу, гетероциклілу, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілу, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкокси, C_{3-8} -циклоалкілокси, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілтіо, C_{3-8} -циклоалкілтіо, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{2-6} -алкенілу, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{2-6} -алкінілу, C_{4-8} -циклоалкеніл- C_{1-6} -алкілу, C_{4-8} -циклоалкеніл- C_{2-6} -алкенілу, C_{4-8} -циклоалкеніл- C_{2-6} -алкінілу, гетероцикліл- C_{1-6} -алкілу, гетероцикліл- C_{2-6} -алкенілу, гетероцикліл- C_{2-6} -алкінілу, арилу, арилокси, арилоксикарбонілу, ароїлу, арил- C_{1-6} -алкокси, арил- C_{1-6} -алкілу, арил- C_{2-6} -алкенілу, арил- C_{2-6} -алкінілу, гетероарилу, гетероарил- C_{1-6} -алкілу, гетероарил- C_{2-6} -алкенілу та гетероарил- C_{2-6} -алкінілу, з яких арильний та гетероарильний компоненти необов'язково можуть бути заміщеними одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж галогену, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{57}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{57}$, $-\text{NR}^{57}\text{R}^{58}$ та C_{1-6} -алкілу, де R^{57} та R^{58} незалежно один від одного є воднем, C_{1-6} -алкілом, арил- C_{1-6} -алкілом або арилом, або R^{57} та R^{58} , якщо приєднані до одного атома азоту, разом з вищезгаданим атомом азоту можуть утворювати 3-8-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один або два додаткових гетероатомів, вибрані з-поміж азоту, кисню та сірки, і необов'язково містить один або два подвійні зв'язки.

50. Сполука за п. 49, яка **відрізняється** тим, що R^{11} , R^{12} , R^{13} та R^{14} незалежно один від одного є вибраними з-поміж водню та алкілу.

51. Сполука за п. 50, яка **відрізняється** я тим, що R^{11} , R^{12} , R^{13} та R^{14} незалежно один від одного є вибраними з-поміж водню та C_{1-6} -алкілу.

52. Сполука за будь-яким з пп. з 49 по 51, яка **відрізняється** тим, що R^{11} , R^{12} , R^{13} та R^{14} є воднем.

53. Сполука за будь-яким з пп. з 49 по 52, яка **відрізняється** тим, що r є цілим числом від 2 до 3, і q є цілим числом від 2 до 3.

54. Сполука за будь-яким з пп. з 49 по 53, яка **відрізняється** тим, що L^5 є прямим зв'язком.

55. Сполука за будь-яким з пп. з 49 по 54, яка **відрізняється** тим, що $-\text{L}_3\text{-L}_4\text{-L}_5$ є $-(\text{CH}_2)_4$ - або $-(\text{CH}_2)_6$.

56. Сполука за будь-яким з пп. з 49 по 53, яка **відрізняється** тим, що L^5 є ариленом або гетероариленом.

57. Сполука за п. 56, яка **відрізняється** тим, що L^5 є C_{6-18} -ариленом або C_{5-18} -гетероариленом.

58. Сполука за п. 57, яка **відрізняється** тим, що L^5 є C_{6-10} -ариленом або C_{5-7} -гетероариленом.

59. Сполука за будь-яким з пп. з 49 по 53, яка **відрізняється** тим, що L^5 є $-\text{O}-$.

60. Сполука за будь-яким з пп. з 48 по 59, яка **відрізняється** тим, що X є прямим зв'язком, і L^1 є прямим зв'язком.

61. Сполука за будь-яким з пп. 48 по 59, яка **відрізняється** тим, що X є прямим зв'язком, і L^1 є $-\text{O}-$ або $-\text{N}(\text{R}^8)-$, де R^8 є таким, як визначено у п. 48.

62. Сполука за будь-яким з пп. 48 по 59, яка **відрізняється** тим, що X є алкіленом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками R^{25} , R^{26} та R^{27} або прямим зв'язком, і L^1 є $-\text{N}(\text{R}^8)-$, де R^8 є таким, як визначено у п. 48.

63. Сполука за п. 61 або 62, яка **відрізняється** тим, що L^1 є $-\text{N}(\text{R}^8)-$, де R^8 є воднем або алкілом.

64. Сполука за п. 63, яка **відрізняється** тим, що L^1 є $-\text{N}(\text{R}^8)-$, де R^8 є воднем або C_{1-8} -алкілом.

65. Сполука за п. 64, яка **відрізняється** тим, що L^1 є $-\text{N}(\text{R}^8)-$, де R^8 є воднем.

66. Сполука за будь-яким з пп. 1 по 65, яка **відрізняється** тим, що R^1 є C_{3-8} -циклоалкілом, необов'язково заміщеним одним або кількома замісниками R^{34} , R^{35} та R^{36} , де R^{34} , R^{35} та R^{36} є такими, як визначено у п. 1.

67. Сполука за п. 66, яка **відрізняється** тим, що R^1 є C_{5-6} -циклоалкілом, необов'язково заміщеним одним або кількома замісниками R^{34} , R^{35} та R^{36} , де R^{34} , R^{35} та R^{36} є такими, як визначено у п. 1.

68. Сполука за п. 67, яка **відрізняється** тим, що R^1 є цикlopентилом, циклогексиллом, необов'язково заміщеним одним або кількома замісниками R^{34} , R^{35} та R^{36} , де R^{34} , R^{35} та R^{36} є такими, як визначено у п. 1.

69. Сполука за будь-яким з пп. з 66 по 68, де R^{34} , R^{35} та R^{36} незалежно один від одного є вибраними з-поміж $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{53}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{53}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{52}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ та $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, C_{2-6} -алкенілу та C_{2-6} -алкінілу, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ та C_{1-6} -алкілу, C_{3-8} -циклоалкілу, C_{4-8} -циклоалкенілу, C_{3-8} -гетероциклілу, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілу, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкокси, C_{3-8} -циклоалкілокси, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілтіо, C_{3-8} -циклоалкілтіо, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{2-6} -алкенілу, C_{3-8} -циклоалкеніл- C_{1-6} -алкілу, C_{4-8} -циклоалкеніл- C_{2-6} -алкенілу, C_{4-8} -циклоалкеніл- C_{2-6} -алкінілу, C_{3-8} -гетероцикліл- C_{1-6} -алкілу, C_{3-8} -гетероцикліл- C_{2-6} -алкенілу, C_{3-8} -гетероцикліл- C_{2-6} -алкінілу, C_{6-18} -арилу, C_{6-18} -

арилокси, С₆₋₁₈-арилоксикарбонілу, С₆₋₁₈-ароїлу, С₆₋₁₈-арил-С₁₋₆-алкокси, С₆₋₁₈-арил-С₁₋₆-алкілу, С₆₋₁₈-арил-С₂₋₆-алкенілу, С₆₋₁₈-арил-С₂₋₆-алкінілу, С₅₋₁₈-гетероарилу, С₅₋₁₈-гетероарил-С₁₋₆-алкілу, С₅₋₁₈-гетероарил-С₂₋₆-алкенілу та С₅₋₁₈-гетероарил-С₂₋₆-алкінілу, з яких С₆₋₁₈-арильний та С₅₋₁₈-гетероарильний компонент необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж галогену, -C(O)OR⁵², -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR⁵², -NR⁵²R⁵³ та С₁₋₆-алкілу, де R⁵² та R⁵³ незалежно один від одного є воднем, С₁₋₆-алкілом, С₆₋₁₈-арил-С₁₋₆-алкілом або С₆₋₁₈-арилом,

або R⁵² та R⁵³, якщо приєднані до одного атома азоту, разом з вищезгаданим атомом азоту можуть утворювати 3-8-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один або два додаткових гетероатомів, вибрані з-поміж азоту, кисню та сірки, і необов'язково містить один або два подвійні зв'язки.

70. Сполука за п. 69, яка **відрізняється** тим, що R³⁴, R³⁵ та R³⁶ незалежно один від одного є вибраними з-поміж -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -S(O)₂CF₃, -SCF₃, -OR⁵², -NR⁵²R⁵³, -SR⁵², -NR⁵²S(O)₂R⁵³, -S(O)₂NR⁵²R⁵³, -S(O)NR⁵²R⁵³, -S(O)R⁵², -S(O)₂R⁵², -C(O)NR⁵²R⁵³, -OC(O)NR⁵²R⁵³, -NR⁵²C(O)R⁵³, -CH₂C(O)NR⁵²R⁵³, -OCH₂C(O)NR⁵²R⁵³, -CH₂OR⁵², -CH₂NR⁵²R⁵³, -OC(O)R⁵², -C(O)R⁵² та -C(O)OR⁵²,

С₂₋₆-алкенілу та С₂₋₆-алкінілу, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж -CN, -CF₃, -OCF₃, -OR⁵², -NR⁵²R⁵³ та С₁₋₆-алкілу, С₅₋₆-циклоалкілу, С₅₋₆-циклоалкенілу, С₅₋₆-гетероциклілу, С₅₋₆-циклоалкілокси, С₅₋₆-циклоалкілтію, С₆₋₁₀-арилу, С₆₋₁₀-арилокси, С₆₋₁₀-арилоксикарбонілу, С₆₋₁₀-ароїлу, С₅₋₇-гетероарилу, з яких С₆₋₁₀-арильний та С₅₋₇-гетероарильний компонент необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж галогену, -C(O)OR⁵², -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR⁵², -NR⁵²R⁵³ та С₁₋₆-алкілу, де R⁵² та R⁵³ незалежно один від одного є воднем, С₁₋₆-алкілом, С₆₋₁₀-арил-С₁₋₆-алкілом або С₆₋₁₀-арилом,

або R⁵² та R⁵³, якщо приєднані до одного атома азоту, разом з вищезгаданим атомом азоту можуть утворювати 3-8-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один або два додаткових гетероатомів, вибрані з-поміж азоту, кисню та сірки, і необов'язково містить один або два подвійні зв'язки.

71. Сполука за п. 70, яка **відрізняється** тим, що R³⁴, R³⁵ та R³⁶ незалежно один від одного є вибраними з-поміж -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -S(O)₂CF₃, -SCF₃, -OR⁵², -NR⁵²R⁵³, -SR⁵², -NR⁵²S(O)₂R⁵³, -S(O)₂NR⁵²R⁵³, -S(O)NR⁵²R⁵³, -S(O)R⁵², -S(O)₂R⁵², -C(O)NR⁵²R⁵³, -OC(O)NR⁵²R⁵³, -NR⁵²C(O)R⁵³, -CH₂C(O)NR⁵²R⁵³, -OCH₂C(O)NR⁵²R⁵³, -CH₂OR⁵², -CH₂NR⁵²R⁵³, -OC(O)R⁵², -C(O)R⁵² та -C(O)OR⁵²,

С₂₋₆-алкенілу та С₂₋₆-алкінілу, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками,

вибраними з-поміж -CN, -CF₃, -OCF₃, -OR⁵², -NR⁵²R⁵³ та С₁₋₆-алкілу, де R⁵² та R⁵³ незалежно один від одного є воднем,

С₁₋₆-алкілом, С₆₋₁₀-арил-С₁₋₆-алкілом або С₆₋₁₀-арилом,

або R⁵² та R⁵³, якщо приєднані до одного атома азоту, разом з вищезгаданим атомом азоту можуть утворювати 3-8-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один або два додаткових гетероатомів, вибрані з-поміж азоту, кисню та сірки, і необов'язково містить один або два подвійні зв'язки.

72. Сполука за будь-яким з пп. з 69 по 71, яка **відрізняється** тим, що R⁵² та R⁵³ є воднем.

73. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R¹ є фенілом, необов'язково заміщеним одним або кількома замісниками R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ та R⁴⁷, де R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ та R⁴⁷ є такими, як визначено у п. 1.

74. Сполука за п. 73, яка **відрізняється** тим, що R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ та R⁴⁷ незалежно один від одного є вибраними з-поміж галогену, -CN, -CH₂CN, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -S(O)₂CF₃, -SCF₃, -NO₂, -OR⁵², -NR⁵²R⁵³, -SR⁵², -NR⁵²S(O)₂R⁵³, -S(O)₂NR⁵²R⁵³, -S(O)NR⁵²R⁵³, -S(O)R⁵², -S(O)₂R⁵², -C(O)NR⁵²R⁵³, -OC(O)NR⁵²R⁵³, -NR⁵²C(O)R⁵³, -CH₂C(O)NR⁵²R⁵³, -OCH₂C(O)NR⁵²R⁵³, -CH₂OR⁵², -CH₂NR⁵²R⁵³, -OC(O)R⁵², -C(O)R⁵² та -C(O)OR⁵²,

С₁₋₆-алкілу, С₂₋₆-алкенілу та С₂₋₆-алкінілу, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж -CN, -CF₃, -OCF₃, -OR⁵², -NR⁵²R⁵³ та С₁₋₆-алкілу,

С₃₋₈-циклоалкілу, С₄₋₈-циклоалкенілу, С₃₋₈-гетероциклілу, С₃₋₈-циклоалкіл-С₁₋₆-алкілу, С₃₋₈-циклоалкіл-С₁₋₆-алкокси, С₃₋₈-циклоалкілокси, С₃₋₈-циклоалкіл-С₁₋₆-алкілтію, С₃₋₈-циклоалкілтію, С₃₋₈-циклоалкіл-С₂₋₆-алкенілу, С₃₋₈-циклоалкіл-С₂₋₆-алкінілу, С₄₋₈-циклоалкеніл-С₁₋₆-алкілу, С₄₋₈-циклоалкеніл-С₂₋₆-алкенілу, С₄₋₈-циклоалкеніл-С₂₋₆-алкінілу, С₃₋₈-гетероцикліл-С₁₋₆-алкілу, С₃₋₈-гетероцикліл-С₂₋₆-алкенілу, С₃₋₈-гетероцикліл-С₂₋₆-алкінілу, С₆₋₁₈-арилу, С₆₋₁₈-арилокси, С₆₋₁₈-арилоксикарбонілу, С₆₋₁₈-ароїлу, С₆₋₁₈-арил-С₁₋₆-алкокси, С₆₋₁₈-арил-С₁₋₆-алкілу, С₆₋₁₈-арил-С₂₋₆-алкенілу, С₆₋₁₈-арил-С₂₋₆-алкінілу, С₅₋₁₈-гетероарилу, С₅₋₁₈-гетероарил-С₁₋₆-алкілу, С₅₋₁₈-гетероарил-С₂₋₆-алкенілу та С₅₋₁₈-гетероарил-С₂₋₆-алкінілу, з яких С₆₋₁₈-арил та С₅₋₁₈-гетероарил необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж галогену, -C(O)OR⁵², -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR⁵², -NR⁵²R⁵³ та С₁₋₆-алкілу,

або два з R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ та R⁴⁷ на суміжних атомах вуглецю можуть бути незалежно взяті разом для утворення -O-CH₂-O-, де R⁵² та R⁵³ незалежно один від одного є воднем,

С₁₋₆-алкілом, С₆₋₁₈-арил-С₁₋₆-алкілом або С₆₋₁₈-арилом,

або R⁵² та R⁵³, якщо приєднані до одного атома азоту, разом з вищезгаданим атомом азоту можуть утворювати 3-8-членне гетероциклічне кільце, яке не-

обов'язково містить один або два додаткових гетероатоми, вибрані з-поміж азоту, кисню та сірки, і необов'язково містить один або два подвійні зв'язки.

75. Сполука за п. 74, яка **відрізняється** тим, що R^{44} , R^{45} , R^{46} та R^{47} незалежно один від одного є вибраними з-поміж галогену, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{53}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{53}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{52}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ та $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, C_{1-6} -алкілу, C_{2-6} -алкенілу та C_{2-6} -алкінілу, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ та C_{1-6} -алкілу, C_{5-6} -циклоалкілу, C_{5-6} -гетероциклілу, C_{5-6} -циклоалкілокси, C_{5-6} -циклоалкілтію, C_{6-10} -арилу, C_{6-10} -арилокси, C_{6-10} -арилоксикарбонілу, C_{6-10} -ароїлу, C_{5-7} -гетероарилу, з яких C_{6-10} -арильний та C_{5-7} -гетероарильний компоненти необов'язково можуть бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж галогену, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ та C_{1-6} -алкілу,

або

два з R^{44} , R^{45} , R^{46} та R^{47} на суміжних атомах вуглецю можуть бути незалежно взяті разом для утворення $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$,

де

R^{52} та R^{53} незалежно один від одного є воднем, C_{1-6} -алкілом, C_{6-18} -арил- C_{1-6} -алкілом або C_{6-18} -арилом,

або

R^{52} та R^{53} , якщо приєднані до одного атома азоту, разом з вищезгаданим атомом азоту можуть утворювати 3-8-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один або два додаткових гетероатоми, вибрані з-поміж азоту, кисню та сірки, і необов'язково містить один або два подвійні зв'язки.

76. Сполука за п. 74 або п. 75, яка **відрізняється** тим, що

R^{52} та R^{53} є воднем.

77. Сполука за будь-яким з пп. з 1 по 76, яка **відрізняється** тим, що

R^4 є воднем або алкілом.

78. Сполука за п. 77, яка **відрізняється** тим, що R^4 є воднем або C_{1-8} -алкілом.

79. Сполука за п. 78, яка **відрізняється** тим, що R^4 є воднем.

80. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R^5 є п'яти- або шестичленним гетероарилом, необов'язково заміщеним одним або кількома замісниками R^{48} , R^{49} , R^{50} та R^{51} , де R^{48} , R^{49} , R^{50} та R^{51} є такими, як визначено у п. 1.

81. Сполука за п. 80, яка **відрізняється** тим, що R^5 є вибраним з групи, яка складається з фурану, тіофену, піролу, імідазолу, піразолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, оксазолу, ізоксазолу, оксадіазолу, тіадіазолу, ізотіазолу, піридину, піридазину, піразину, піримідину, хіноліну, ізохіноліну, бензофурану, бензотіофену, індолу та індазолу, необ-

ов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R^{48} , R^{49} , R^{50} та R^{51} , де

R^{48} , R^{49} , R^{50} та R^{51} є такими, як визначено у п. 1.

82. Сполука за будь-яким з пп. з 80 по 81, яка **відрізняється** тим, що

R^{48} , R^{49} , R^{50} та R^{51} незалежно один від одного є вибраними з-поміж галогену, перфтороалкілу, ціано, алкіл-Z-, арил-алкілен-Z- та R^{65} -W-алкілен-Z-, де

Z та W незалежно один від одного є вибраними з-поміж прямого зв'язку, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^{66})-$, $-\text{N}(\text{R}^{66})\text{C}(\text{O})-$ та $-\text{OC}(\text{O})-$, де

R^{66} є воднем або алкілом, і

R^{65} є воднем або алкілом.

83. Сполука за п. 82, яка **відрізняється** тим, що R^{48} , R^{49} , R^{50} та R^{51} незалежно один від одного є вибраними з групи, яка складається з галогену, перфтороалкілу, ціано, алкіл- $\text{OC}(\text{O})$ -алкілену, алкіл- $\text{NHC}(\text{O})$ -алкілену, $\text{N}(\text{алкіл})_2\text{C}(\text{O})$ -алкілену, алкіл- $\text{OC}(\text{O})-$, $\text{NH}(\text{алкіл})\text{C}(\text{O})-$, $\text{N}(\text{алкіл})_2\text{C}(\text{O})-$, арил-алкілен- $\text{O}-$ та арил-алкілен- $\text{NH}-$.

84. Сполука за п. 83, яка **відрізняється** тим, що R^{48} , R^{49} , R^{50} та R^{51} незалежно один від одного є вибраними з групи, яка складається з галогену, перфторо- C_{1-8} -алкілу, ціано, C_{1-8} -алкіл- $\text{OC}(\text{O})$ - C_{1-8} -алкілену, C_{1-8} -алкіл- $\text{NHC}(\text{O})$ - C_{1-8} -алкілену, $\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-алкіл})_2\text{C}(\text{O})$ - C_{1-8} -алкілену, C_{1-8} -алкіл- $\text{OC}(\text{O})-$, $\text{NH}(\text{C}_{1-8}\text{-алкіл})\text{C}(\text{O})-$, $\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-алкіл})_2\text{C}(\text{O})-$, C_{6-18} -арил- C_{1-8} -алкілен- $\text{O}-$ та C_{6-18} -арил- C_{1-8} -алкілен- $\text{NH}-$.

85. Сполука за п. 81, яка **відрізняється** тим, що R^5 є вибраним з групи, яка складається з тіазолу, тіадіазолу, ізотіазолу, піридину та піримідину, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R^{48} , R^{49} , R^{50} та R^{51} , де

R^{48} , R^{49} , R^{50} та R^{51} є такими, як визначено у п. 1.

86. Сполука за п. 85, яка **відрізняється** тим, що R^{48} , R^{49} , R^{50} та R^{51} незалежно один від одного є вибраними з-поміж галогену, перфтороалкілу, ціано, алкіл-Z-, арил-алкілен-Z- та R^{65} -W-алкілен-Z-, де

Z та W незалежно один від одного є вибраними з-поміж прямого зв'язку, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^{66})-$, $-\text{N}(\text{R}^{66})\text{C}(\text{O})-$ та $-\text{OC}(\text{O})-$, де

R^{66} є воднем або алкілом, і

R^{65} є воднем або алкілом.

87. Сполука за п. 86, яка **відрізняється** тим, що R^{48} , R^{49} , R^{50} та R^{51} незалежно один від одного є вибраними з групи, яка складається з галогену, перфтороалкілу, ціано, алкіл- $\text{OC}(\text{O})$ -алкілену, алкіл- $\text{NHC}(\text{O})$ -алкілену, $\text{N}(\text{алкіл})_2\text{C}(\text{O})$ -алкілену, алкіл- $\text{OC}(\text{O})-$, $\text{NH}(\text{алкіл})\text{C}(\text{O})-$, $\text{N}(\text{алкіл})_2\text{C}(\text{O})-$, арил-алкілен- $\text{O}-$ та арил-алкілен- $\text{NH}-$.

88. Сполука за п. 87, яка **відрізняється** тим, що R^{48} , R^{49} , R^{50} та R^{51} незалежно один від одного є вибраними з групи, яка складається з галогену, перфторо- C_{1-8} -алкілу, ціано, C_{1-8} -алкіл- $\text{OC}(\text{O})$ - C_{1-8} -алкілену, C_{1-8} -алкіл- $\text{NHC}(\text{O})$ - C_{1-8} -алкілену, $\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-алкіл})_2\text{C}(\text{O})$ - C_{1-8} -алкілену, C_{1-8} -алкіл- $\text{OC}(\text{O})-$, $\text{NH}(\text{C}_{1-8}\text{-алкіл})\text{C}(\text{O})-$, $\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-алкіл})_2\text{C}(\text{O})-$, C_{6-18} -арил- C_{1-8} -алкілен- $\text{O}-$ та C_{6-18} -арил- C_{1-8} -алкілен- $\text{NH}-$.

89. Сполука за будь-яким з пп. з 1 по 88, яка **відрізняється** тим, що є активатором глюкокінази, як

визначено в Glucokinase Activation Assay (I) в даному описі.

90. Сполука за будь-яким з пп. з 1 по 88, яка **відрізняється** тим, що ця сполука у концентрації 30мкМ є здатною забезпечувати принаймні 1,3-разову активацію глюкокінази, як визначено в Glucokinase Activation Assay (I) в даному описі.

91. Карбоксамідна сполука, яка має гетероатом в альфа-, бета- або гамма-позиції відносно карбоксаміду, відповідно, яка у концентрації 30мкМ є здатною забезпечувати підвищену принаймні в 1,3-раз активацію глюкокінази, як визначено в Glucokinase Activation Assay (I) в даному описі.

92. Сполука за п. 90 або п. 91, яка **відрізняється** тим, що ця сполука у концентрації 30мкМ є здатною забезпечувати підвищену принаймні в 1,5-, наприклад, принаймні в 1,7-, наприклад, принаймні в 2,0-раз активацію глюкокінази, як визначено в Glucokinase Activation Assay (I) в даному описі.

93. Сполука за будь-яким з пп. з 1 по 88, яка **відрізняється** тим, що ця сполука у концентрації 5мкМ є здатною забезпечувати підвищену принаймні в 1,3-раз активацію глюкокінази, як визначено в Glucokinase Activation Assay (I) в даному описі.

94. Карбоксамідна сполука, яка має гетероатом в альфа-, бета- або гамма-позиції відносно карбоксаміду, відповідно, яка у концентрації 5мкМ є здатною забезпечувати підвищену принаймні в 1,3-раз активацію глюкокінази, як визначено в Glucokinase Activation Assay (I) в даному описі.

95. Сполука за п. 93 або п. 94, яка **відрізняється** тим, що ця сполука у концентрації 5мкМ є здатною забезпечувати підвищену в принаймні 1,5-, наприклад, принаймні в 1,7-, наприклад, принаймні в 2,0-раз активацію глюкокінази, як визначено в Glucokinase Activation Assay (I) в даному описі.

96. Сполука за будь-яким з пп. з 1 по 95, яка **відрізняється** тим, що є засобом, корисним для лікування показань, вибраних із групи, яка складається з гіперглікемії, IGT, діабету 2 типу, діабету 1 типу, дисліпідемії, гіпертонії та ожиріння.

97. Сполука за п. 1, яка являє собою тiazол-2-іл амід 2-(3,4-дихлоро-фенокси)-гексанової кислоти, 2-(4-фторофенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанамід, 2-(4-метоксифенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанамід, 2-(4-метоксифенокси)-N-піридин-2-ілгексанамід, 2-(3,4-дихлорофенокси)-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілпентанамід, 2-(1,1'-біфеніл-4-ілокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанамід, 2-(4-ізопропілфенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанамід, 2-(3-метоксифенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанамід, 2-(2,3-диметоксифенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанамід, 2-(3,4-диметоксифенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанамід, 2-(3,5-диметоксифенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанамід, 2-(2-нафтилокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанамід, 2-(2,4-дифторофенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанамід, 2-(3,4-дифторофенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанамід,

2-(1,3-бензодіоксол-5-ілокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанамід, 2-(4-метилсульфонілфенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанамід, 2-(2,4,6-трихлорофенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанамід, 2-(2,4-дихлорофенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанамід, 2-(4-феноксифенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанамід, 2-(4-ціанофенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанамід, 2-(4-хлоро-3-трифторометилфенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанамід, 2-(4-метоксифенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгептанамід, 2-(4-фторофенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгептанамід, 2-(3,4-дихлорофенокси)-3-циклопентил-N-1,3-тіазол-2-ілпропіонамід, 2-(4-метоксифенокси)-3-циклопентил-N-1,3-тіазол-2-ілпропіонамід, 2-(4-хлоро-фенілсульфаніл)-гексанова кислота тiazол-2-іламід, 2-(4-хлоро-фенілсульфаніл)-гексанова кислота піридин-2-іламід, 2-(індолін-1-іл)-N-(1,3-тіазол-2-іл)гексанамід, 3-(4-хлорофеніл)-N-піридин-2-іл-3-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іламіно)пропанамід, 3-(4-хлорофеніл)-3-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іламіно)-N-1,3-тіазол-2-ілпропанамід, 2-(3,4-дихлоробензилокси)-2-(4-хлорофеніл)-N-піридин-2-ілацетамід, 2-(3,4-дихлоробензилокси)-2-(4-хлорофеніл)-N-1,3-тіазол-2-ілацетамід, 2-(4-хлорофеніл)-2-(4-метилфенокси)-N-піридин-2-ілацетамід, 2-(4-хлорофеніл)-2-(4-метилфенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілацетамід, 2-(4-бромфенокси)-2-(4-хлорофеніл)-N-піридин-2-ілацетамід, 2-(4-бромфенокси)-2-(4-хлорофеніл)-N-1,3-тіазол-2-ілацетамід, 2-(4-хлорофеніл)-2-(4-фторофенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілацетамід, 2-(4-хлорофеніл)-2-(3,4-дихлорофенокси)-N-піридин-2-ілацетамід, 2-(4-бромфенокси)-2-(4-бромфеніл)-N-піридин-2-ілацетамід, 2-(4-бромфенокси)-2-(4-бромфеніл)-N-1,3-тіазол-2-ілацетамід, 2-(4-бромфеніл)-2-(4-метилфенокси)-N-піридин-2-ілацетамід, 2-(4-бромфеніл)-2-(4-фторофенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілацетамід, 2-(4-бромфеніл)-2-фенокси-N-1,3-тіазол-2-ілацетамід, 2-(4-фторофенокси)-2-(4-фторофеніл)-N-піридин-2-ілацетамід, 2-(4-фторофенокси)-2-(4-фторофеніл)-N-1,3-тіазол-2-ілацетамід, 2-(4-фторофеніл)-2-(4-метилфенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілацетамід, 2-(4-фторофеніл)-2-фенокси-N-1,3-тіазол-2-ілацетамід, 2-(4-бромфенокси)-2-(4-фторофеніл)-N-піридин-2-ілацетамід, 2-(4-фторофенокси)-N-1,3-тіазол-2-іл-2-[4-(трифторометил)феніл] ацетамід,

2-циклопентилсульфаніл-2-(3,4-дифторофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід,
2-циклопентилсульфаніл-2-(3, 4-дифторофеніл)-N-піридин-2-іл-ацетамід,
2-циклопентилсульфаніл-2-(3,5-дифторофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід,
2-циклопентилсульфаніл-2-(3,5-дифторофеніл)-N-піридин-2-іл-ацетамід,
2-циклопентилсульфаніл-2-(3,4-(метилендіокси)феніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід,
2-циклопентилсульфаніл-2-(3,4-(метилендіокси)феніл)-N-піридин-2-іл-ацетамід,
2-циклопентилсульфаніл-2-[3,5-біс(трифторометил)феніл]-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід,
2-циклопентилсульфаніл-2-[3,5-біс(трифторометил)феніл]-N-піридин-2-іл-ацетамід,
2-циклопентилсульфаніл-2-(3-хлоро-4-метокси)феніл-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід,
2-циклопентилсульфаніл-2-(3,4-дихлоро-феніл)-N-тіазол-2-іл-ацетамід,
N-(5-бромо-1,3-тіазол-2-іл)-2-(циклопентилтіо)-2-(3,4-дихлорофеніл) ацетамід,
2-циклопентилсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-[(4-метоксикарбонілметил)-1,3-тіазол-2-іл]-ацетамід,
2-циклопентилсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-[(4-метиламінокарбонілметил)-1,3-тіазол-2-іл]-ацетамід,
2-(циклопентилтіо)-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-1,3,4-тіадіазол-2-ілацетамід,
2-циклопентилсульфаніл-2-(3,4-дихлоро-феніл)-N-піридин-2-ілацетамід,
2-циклопентилсульфаніл-2-(3,4-дихлоро-феніл)-N-піримідин-2-ілацетамід,
2-циклогексилсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-1,3-тіазол-2-ілацетамід,
2-циклогексилсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-піридин-2-ілацетамід,
2-ізопропілсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-1, 3-тіазол-2-ілацетамід,
2-ізопропілсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-піридин-2-ілацетамід,
2-алілсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-1,3-тіазол-2-ілацетамід,
2-(3,4-дихлорофеніл)-2-(ізобутилтіо)-N-піридин-2-ілацетамід,
2-(3,4-дихлорофеніл)-2-(ізобутилтіо)-N-1,3-тіазол-2-ілацетамід,
2-(3,4-дихлорофеніл)-2-[(2-фурилметил)тіо]-N-піридин-2-ілацетамід,
2-(3,4-дихлорофеніл)-2-[(2-фурилметил)тіо]-N-1,3-тіазол-2-ілацетамід,
2-(4-метилтіо)-2-феніл-N-піридин-2-ілацетамід,
2-(3,4-дихлорофеніл)-2-[(2-фурилметил)тіо]-N-піридин-2-ілацетамід,
2-[(4-фторофеніл)тіо]-N-піридин-2-іл-2-[4-(трифторометил)феніл]ацетамід,
2-[(4-фторофеніл)тіо]-N-1,3-тіазол-2-іл-2-[4-(трифторометил)феніл] ацетамід,
2-[(4-метилфеніл)тіо]-N-1,3-тіазол-2-іл-2-[4-(трифторометил)феніл] ацетамід,
2-(4-фторофеніл)-2-[(4-фторофеніл)тіо]-N-піридин-2-ілацетамід,

2-(4-бромовеніл)-2-[(4-фторовеніл)тіо]-N-піридин-2-ілацетамід,
 2-(4-бромовеніл)-2-[(4-метилвеніл)тіо]-N-піридин-2-ілацетамід,
 N-[1-(4-хлоровеніл)циклопентил]-N'-1,3-тіазол-2-ілсечовину,
 N-[1-(4-хлоровеніл)циклопентил]-N'-піридин-2-ілсечовину,
 N-[1-(4-хлоровеніл)циклогексил]-N'-1,3-тіазол-2-ілсечовину,
 N-[1-(4-хлоровеніл)циклогексил]-N'-піридин-2-ілсечовину,
 1-(3-бензилоксифеніл)-1-і-бутил-3-(тіазол-2-іл)сечовину,
 1-(3,4-дихлоровеніл)-1-і-бутил-3-(тіазол-2-іл)сечовину,
 1-(4-фторовеніл)-1-п-пентил-3-(тіазол-2-іл)сечовину,
 1-(3,4-метилендіоксифеніл)-1-(3,4-дихлоровеніл)-3-(тіазол-2-іл)сечовину,
 1-(4-фторовеніл)-1-циклопентил-3-(тіазол-2-іл)сечовину,
 1-(3,4-дихлоровеніл)-1-[етил-(2-тіофен)]-3-(тіазол-2-іл)сечовину,
 1-(3,4-дихлоровеніл)-1-і-бутил-3-(тіазол-2-іл)сечовину,
 1-(4-фторовеніл)-1-циклогексилметил-3-(тіазол-2-іл)сечовину,
 1-(3-хлоровенетил)-1-і-бутил-3-(тіазол-2-іл)сечовину,
 1-(2-етоксифеніл)-1-і-бутил-3-(тіазол-2-іл)сечовину,
 1-(4-фторовеніл)-1-(4-тетрагідротіопіраніл)-3-(тіазол-2-іл)сечовину,
 1-(3,4-дихлоровеніл)-1-циклогексилметил-3-(тіазол-2-іл)сечовину,
 1-(3-метилпіридин)-1-(циклогексилметил)-3-(тіазол-2-іл)сечовину,
 1-(2-етоксифеніл)-1-циклогексилметил-3-(тіазол-2-іл)сечовину,
 1-(3,4-дихлоровеніл)-1-циклопентил-3-(тіазол-2-іл)сечовину,
 1-(2-етоксифеніл)-1-циклопентил-3-(тіазол-2-іл)сечовину,
 1-(3,4-дихлоровеніл)-1-(4-тетрагідропіраніл)-3-(тіазол-2-іл)сечовину,
 1-(3,4-дихлоровеніл)-1-(4-тетрагідротіопіраніл)-3-(тіазол-2-іл)сечовину,
 1-(3-хлоровенетил)-1-(4-тетрагідротіопіраніл)-3-(тіазол-2-іл)сечовину,
 1-(4-фторовеніл)-1-і-бутил-3-(тіазол-2-іл)сечовину,
 2-циклопентил-1-(3,4-дихлоровеніл)етил піридин-2-ілкарбамат,
 2-циклопентил-1-(3,4-дихлоровеніл)етил 1,3-тіазол-2-ілкарбамат,
 (2-[3-циклогексил-2-(4-метоксифенокси)пропіоніламіно]тіазол-4-іл) оцтову кислоту,
 1-циклопентилметил-1-(3,4-дихлоровеніл)-3-тіазол-2-ілсечовину,
 1-циклопентил-1-(3,4-дихлоровеніл)-3-тіазол-2-ілсечовину або
 1-(3,4-дихлоровеніл)-1-пропіл-3-тіазол-2-ілсечовину.

98. Сполука за будь-яким з пп. з 1 по 97 для застосування як медикament.

99. Сполука за будь-яким з пп. з 1 по 97 для лікування гіперглікемії, для лікування IGT, для лікування синдрому X, для лікування діабету 2 типу, для лікування діабету 1 типу, для лікування дисліпідемії або гіперліпідемії, для лікування гіпертонії, для лікування або профілактики ожиріння, для зниження споживання їжі, для регулювання апетиту, для регулювання харчової поведінки, для підвищення секреції ентероінкретинів, таких як GLP-1.

100. Фармацевтична композиція, яка включає як активний інгредієнт принаймні одну сполуку за будь-яким з пп. з 1 по 99 разом з одним або кількома фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами.

101. Фармацевтична композиція за п. 100 у порційній формі, яка містить від приблизно 0,05мг до приблизно 1000мг, краще - від приблизно 0,1мг до приблизно 500 мг, найкраще — від приблизно 0,5мг до приблизно 200мг сполуки за будь-яким з пп. з 0 по 0.

102. Фармацевтична композиція за п. 100 або п. 101, яка включає додатковий антидіабетичний засіб.

103. Фармацевтична композиція за п. 102, яка **відрізняється** тим, що вищезгаданий додатковий антидіабетичний засіб є інсуліном або аналогом інсуліну, сульфонілсечовини, бігуаніду, меглітиніду, сенсibiliзатора інсуліну, тіазолідиндіонового сенсibiliзатора інсуліну, інгібітора α-глюкозидази, інгібітора глікогенфосфорилази, або засобу, який діє на АТР-залежний калієвий канал β-клітин підшлункової залози.

104. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. з 100 по 103, яка включає додатковий антигіперліпідемічний засіб.

105. Фармацевтична композиція за п. 104, яка **відрізняється** тим, що вищезгаданим ще одним антигіперліпідемічним засобом є холестерин, коlestипол, клофібрат, гемфіброзил, ловастатин, правастатин, симвастатин, пробукол або декстротироксин.

106. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. з 100 по 104, яка включає додатковий засіб проти ожиріння або для регулювання апетиту.

107. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. з 100 по 106, яка включає додатковий антигіпертонічний засіб.

108. Застосування сполуки за будь-яким з пп. з 1 по 99 для підвищення активності глюкoкiнази.

109. Застосування сполуки за будь-яким з пп. з 1 по 99 для лікування гіперглікемії, IGT, синдрому X, діабету 2 типу, діабету 1 типу, дисліпідемії, гіперліпідемії, гіпертонії.

110. Застосування сполуки за будь-яким з пп. з 1 по 99 для зниження споживання їжі.

111. Застосування сполуки за будь-яким з пп. з 1 по 99 для регулювання апетиту.

112. Застосування сполуки за будь-яким з пп. з 1 по 99 для лікування або профілактики ожиріння

Галузь винаходу

Даний винахід стосується сполук, які є активаторами глюкокінази (GK) і які можуть бути корисними для терапії, лікування, контролю або додаткового лікування від хвороб, при яких бажаним є збільшення активності глюкокінази.

Рівень техніки

Діабет характеризується порушенням метаболізму глюкози, яке виявляє себе, крім інших ознак, через підвищений рівень глюкози у крові у пацієнтів з діабетом. Залежно від порушень, які лежать в основі захворювання, діабет поділяють на дві основні групи: діабет 1 типу або інсулінозалежний цукровий діабет (IDDM), який виникає тоді, коли в підшлунковій залозі пацієнтів бракує (β-клітин, які виробляють інсулін, та діабет 2 типу або інсулінонезалежний цукровий діабет (NIDDM), який трапляється у пацієнтів з порушенням функції (β-клітин, крім низки інших відхилень.

Пацієнтів з діабетом 1 типу у даний час лікують інсуліном, тоді як більшість пацієнтів з діабетом 2 типу лікують або сульфонілсечовинами, які стимулюють функцію β-клітин, або засобами, які підвищують тканинну чутливість пацієнтів до інсуліну, або інсуліном. Типовим прикладом засобів, які підвищують тканинну чутливість до інсуліну є метформін.

І хоча сульфонілсечовини широко застосовують у лікуванні від NIDDM, ця терапія у більшості випадків не дає задовільних результатів: у багатьох пацієнтів з NIDDM сульфонілсечовини є недостатніми для нормалізації рівня цукру в крові, і пацієнти, таким чином, піддаються ризикові виникнення діабетичних ускладнень. Також багато пацієнтів поступово втрачають здатність реагувати на лікування сульфонілсечовинами і, таким чином, поступово стають змушеними лікуватися інсуліном. Цей перехід пацієнтів від пероральних гіпоглікемічних засобів до інсулінової терапії зазвичай пояснюється вичерпанням (β-клітин у пацієнтів з NIDDM.

У нормальних суб'єктів, а також у суб'єктів з діабетом печінка виробляє глюкозу для запобігання гіпоглікемії. Це вироблення глюкози ґрунтується або на вивільненні глюкози з запасів глікогену, або на глюконеогенезі, який є *de novo* внутрішньоклітинним синтезом глюкози. Однак, при діабеті 2 типу вироблення печінкою глюкози стає майже неконтрольованим і збільшується, і після ночі без приймання їжі може подвоїтися. Крім того, у цих пацієнтів існує чіткий взаємозв'язок між підвищеним рівнем глюкози у плазмі натщесерце та інтенсивністю вироблення глюкози печінкою. Вироблення глюкози печінкою так само збільшується при діабеті 1 типу, якщо хвороба належним чином не контролюється шляхом інсулінового лікування.

Оскільки існуючі форми лікування від діабету не забезпечують належного глікемічного контролю, а отже, є незадовільними, існує велика потреба у нових терапевтичних підходах.

Атеросклероз, хворобу артерій, вважають основною причиною смертності у Сполучених Штатах та Західній Європі. Патологічні наслідки, які

призводять до атеросклерозу та оклюзивної серцевої хвороби, є загальновідомими. Найпершою стадією в цій послідовності є утворення "жирових смуг" у сонній, коронарній артерії та артеріях великого мозку, а також в аорті. Ці пошкодження мають жовтий колір через наявність ліпідних відкладень, які містяться, головним чином, у клітинах гладенького м'яза та мікрофагах інтимального шару артерій та аорти. Крім того, існує припущення, що більшість холестерину, що міститься у жирових смугах, у свою чергу, викликає розвиток "фіброзної бляшки", яка складається з накопичених інтимальних клітин гладенького м'яза, обтяжених ліпідом і оточених позаклітинним ліпідом, колагеном, еластином та протеогліканами. Клітини та матрикс утворюють фіброзну шапку, яка викриває глибші відкладення решток клітин та позаклітинного ліпиду. Ліпід, як правило, є вільним і естерифікованим холестерином. Фіброзна бляшка утворюється повільно і з часом може стати звапнілою і змертвою, перетворюючись на "ускладнене пошкодження", яке відповідає за закупорювання артерій та схильність до пристінкового тромбозу та спазму артеріального м'яза, який характеризує прогресуючий атеросклероз.

Епідеміологічні дані напевно свідчать про те, що гіперліпідемія є головним чинником ризику у викликанні серцево-судинної хвороби (CVD) через атеросклероз. В останні роки провідні медики знову стали приділяти особливу увагу зниженню рівня холестерину у плазмі, зокрема, холестерину ліпопротеїну низької густини, як суттєвому етапові у запобіганні CVD. Нині відомо, що верхня межа "нормального" є значно нижчою, ніж вважалося раніше. В результаті великий відсоток населення на заході нині вважається підданим високому ризику. До незалежних чинників ризику належать непереносимість глюкози, гіпертрофія лівого шлуночка, гіпертонія та належність до чоловічої статі. Серцево-судинні хвороби особливо часто трапляються серед суб'єктів з діабетом, принаймні частково - через наявність кількох незалежних чинників ризику серед цієї групи населення. Таким чином, успішне лікування від гіперліпідемії серед населення взагалі і серед суб'єктів з діабетом зокрема, має виключне медичне значення.

Гіпертонія (або високий кров'яний тиск) є станом, який трапляється серед людей як вторинний симптом різних інших захворювань, таких як стеноз ниркової артерії, феохромоцитома або ендокринні порушення. Однак гіпертонія також є наявною у багатьох пацієнтів, у яких збудник або порушення невідомі. Хоча така "невід'ємна" гіпертонія часто буває пов'язана з такими порушеннями, як ожиріння, діабет та гіпертригліцеридемія, взаємозв'язок між цими порушеннями досі не висвітлювався. Крім того, у багатьох пацієнтів виявляються симптоми високого кров'яного тиску за повної відсутності будь-яких інших ознак хвороби або порушення.

Відомо, що гіпертонія може безпосередньо призводити до серцевої недостатності, ниркової недостатності та інсульту (крововиливу у мозок).

Ці стани можуть спричинити раптову смерть пацієнта. Гіпертонія також може сприяти розвитку атеросклерозу хвороби коронарної артерії. Ці стани поступово ослаблюють пацієнта і можуть призводити до довготривалої смертельної хвороби.

Точна причина есенціальної гіпертонії невідома, хоча існує думка, що появі хвороби сприяють багато чинників. До таких чинників належать стрес, неконтрольовані емоції, нерегульоване вивільнення гормонів (ренін, система ангіотензин-альдостерон), надлишок солі та води через дисфункцію нирок, потовщення стінок та гіпертрофія судин, що призводить до звуження кровоносних судин, та генетичні чинники.

Лікування від есенціальної гіпертонії здійснюють, враховуючи вищевказані чинники. Таким чином, для застосування як антигіпертонічних засобів було розроблено і випущено на ринок багато бета-блокаторів, вазоконстрикторів, інгібіторів ферментів перетворення ангіотензину і т. ін. Лікування гіпертонії з застосуванням цих сполук виявилось корисним для запобігання раптовій смерті, наприклад, від серцевої недостатності, ниркової недостатності та крововиливу у мозок. Однак розвиток атеросклерозу або серцевої хвороби через гіпертонію протягом тривалого періоду часу і досі залишається проблемою. Існує припущення, що навіть при усуненні високого кров'яного тиску це лікування не усуває причини, яка лежить в основі есенціальної гіпертонії.

Гіпертонію пов'язують з підвищеним рівнем інсуліну в крові - станом, відомим як гіперінсулінемія. Інсулін, пептидний гормон, первинні функції якого полягають у сприянні засвоєнню глюкози, синтезові білків і утворенню та зберіганню нейтральних ліпідів, крім іншого, також сприяє ростові судинних клітин та збільшенню утримання натрію у нирках. Останні функції можуть виконуватися без впливу на рівень глюкози і є відомими як причини гіпертонії. Ріст периферичних судин, наприклад, може викликати звуження периферичних капілярів, тоді як утримання натрію збільшує об'єм крові. Таким чином, зниження рівня інсуліну у пацієнтів з гіперінсулінемією може запобігати ненормальному ростові судин та утриманню натрію в нирках, викликаним високим рівнем інсуліну, а отже послаблює гіпертонію.

Гіпертрофія серця є значним чинником ризику раптової смерті, інфаркту міокарда та застійної серцевої недостатності. Ці серцеві явища зумовлюються, принаймні частково, підвищеною схильністю до пошкодження міокарда після ішемії та реперфузії, які можуть траплятися у амбулаторних пацієнтів, а також у періопераційних умовах. У медицині існує незадоволена потреба у запобіганні або мінімізації негативних періопераційних наслідків для міокарда, зокрема, періопераційного інфаркту міокарда. І серцева, і несерцева хірургія є пов'язаними зі значним ризиком інфаркту міокарда або смерті. Близько 7 мільйонів пацієнтів, які піддаються несерцевим операціям, вважаються підданими ризикові, причому відсоток періопераційної смертності та серйозних серцевих ускладнень у деяких групах становить 20-25%. Крім того, із 400 000 пацієнтів, які щороку піддаються опера-

ціям коронарного шунтування, періопераційний інфаркт міокарда, за оцінками, трапляється у 5%, а смерті – у 1-2%. У нинішній час у цій галузі не існує медикаментозної терапії, яка знижує ризик пошкодження для серцевої тканини від періопераційної ішемії міокарда або збільшує стійкість серця до нападів ішемії. Така терапія могла б рятувати життя і зменшувати кількість госпіталізацій, підвищувати якість життя і знижувати загальні витрати на охорону здоров'я підданих високому ризикові пацієнтів.

Ще одним предметом даного винаходу є ожиріння або регулювання апетиту.

Ожиріння є загальновідомим чинником ризику розвитку дуже багатьох поширених хвороб, таких як атеросклероз, гіпертонія та діабет. Відсоток людей з ожирінням, а отже, цих хвороб зростає в усіх промислово розвинутих країнах. Крім фізичних вправ, дієти та обмеження їжі, на даний час не існує надійних фармакологічних засобів лікування для ефективного і прийняттого зниження маси тіла. Втім, зважаючи на непрямий, але значний вплив як чинника ризику смертельних та звичайних хвороб, важливо знайти метод лікування від ожиріння та/або засіб регулювання апетиту.

Термін "ожиріння" означає надлишок жирової тканини. У цьому контексті ожиріння найкраще розглядати як будь-який ступінь надмірної огрядності, яка становить ризик для здоров'я. Межа між нормальними суб'єктами та суб'єктами з ожирінням може бути лише приблизною, але ризик для здоров'я, який становить ожиріння, зі збільшенням огрядності, можливо, являє собою континуум. Фрамінгемське дослідження показало, що 20% надлишок порівняно з потрібною масою являє безсумнівний ризик для здоров'я [Mann GV N.Engl.J.Med 291. 226 (1974)]. У Сполучених Штатах група спеціалістів з ожиріння Національного інституту охорони здоров'я погодилася, що 20% збільшення відносної маси або індексу маси тіла (BMI = маса тіла у кілограмах, поділена на квадрат зросту у метрах), що перевищує 85-й процентиль для молодих дорослих людей, становить ризик для здоров'я. Згідно з цими критеріями, від 20 до 30 відсотків дорослих чоловіків і від 30 до 40 відсотків дорослих жінок у Сполучених Штатах мають ожиріння [NIH, Ann Intern Med 103.147(1985)].

Навіть помірне ожиріння збільшує ризик передчасної смерті, діабету, гіпертонії, атеросклерозу, хвороби жовчного міхура та деяких типів раку. У промислово розвинутих західних країнах поширення ожиріння за останні десятиріччя значно зросло. Через велике поширення ожиріння та його наслідки для здоров'я його профілактика та лікування є головним пріоритетом для системи охорони здоров'я.

Коли споживання енергії перевищує витрату, надлишок калорій накопичується у жировій тканині, і якщо цей чистий позитивний баланс триває, це призводить до ожиріння, тобто, існує два компоненти балансу маси, і відхилення з будь-якого боку (споживання або витрати) може призвести до ожиріння.

Регулювання харчової поведінки є мало дослідженим. Певною мірою апетит контролює-

ся окремими ділянками у гіпоталамусі: центр харчування у вентролатеральному ядрі гіпоталамуса (VLH) та центр насичення у вентромедіальному гіпоталамусі (VMH). Кора головного мозку приймає позитивні сигнали від центра харчування, який стимулює приймання їжі, а центр насичення модулює цей процес шляхом надсилання інгібіторних імпульсів до центра харчування. Деякі регуляторні процеси можуть впливати на ці гіпоталамічні центри. Центр насичення може бути активований шляхом збільшення у плазмі глюкози та/або інсуліну після приймання їжі. Викликане їжею розтягнення шлунка є іншим можливим інгібуючим чинником. Крім того, гіпоталамічні центри є чутливими до катехоламінів, а бета-адренергічна стимуляція інгібує харчовальну поведінку. І нарешті, кора головного мозку контролює харчовальну поведінку, і імпульси від центра харчування до кори головного мозку є єдиним вхідним сигналом. Психологічні, соціальні та генетичні чинники також впливають на споживання їжі.

У даний час існують різні способи впливу на початкове схуднення. На жаль, початкове схуднення не є оптимальною терапевтичною метою. Проблема полягає в тому, що більшість пацієнтів зрештою знову набувають своєї ваги. Ефективний засіб досягнення і/або підтримання схуднення нині є головною метою лікування від ожиріння.

Глюкокіназа (GK) відіграє суттєву роль у гомеостазі глюкози в крові. GK каталізує фосфорилювання глюкози, і є обмежуючою швидкість реакцією для гліколізу у гепатоцитах та (β-клітинах підшлункової залози). У печінці GK визначає швидкість як споживання суттєвою для регуляції різних чутливих до глюкози генів [Girard, J. et al., *Annu Rev Nutr* 17, 325-352 (1997)]. У (β-клітинах GK визначає засвоєння глюкози і, таким чином, є необхідною для стимульованої глюкозою секреції інсуліну. GK також експресується у групі нейронів у гіпоталамусі, де вона може брати участь у харчовальній поведінці, і у кишечнику, де вона може сприяти секреції ентероінкретинів.

GK має дві основні відмітні характеристики: її експресія, яка обмежується тканинами, які вимагають чутливості до глюкози (головним чином, печінкою та (β-клітинами підшлункової залози)), та її показник $S_{0.5}$ для глюкози, який є значно вищим (8-12 mM), ніж у інших представників родини гексокіназ. Завдяки цим кінетичним характеристикам, зміни рівня глюкози у сироватці супроводжуються змінами у метаболізмі глюкози у печінці, які, в свою чергу, регулюють баланс між виробленням глюкози печінкою та споживанням глюкози.

Активатори глюкокінази, таким чином, можуть бути корисними для лікування від хвороб, при яких сприятливим є підвищення активності глюкокінази. Таким чином, існує потреба у засобах, які активують глюкокіназу і підвищують ферментну активність глюкокінази. Такі засоби мають бути корисними для лікування від діабету I типу та діабету II типу.

У [патентах WO 00/58293, WO 01/44216, WO/0183465, WO/0183478, WO/0185706 та WO 01/85707], виданому Hoffman-La Roche, описано

сполуки, які є активаторами глюкокінази, для лікування від діабету II типу.

Опис винаходу

Цей винахід забезпечує похідні амідів, які є активаторами глюкокінази. Сполуки даного винаходу є корисними як активатори глюкокінази і, таким чином, є корисними для терапії, лікування, контролю та додаткового лікування хвороб, при яких бажаним є підвищення активності глюкокінази. До таких хвороб належать діабет I типу та діабет II типу. Даний винахід забезпечує описані нижче сполуки, фармацевтичні композиції, які включають ці сполуки, їх застосування для підвищення активності глюкокінази, їх застосування для одержання медикаментів для лікування вищезгаданих хвороб та станів і застосування сполук або фармацевтичних композицій згідно з даним винаходом для лікування вищезгаданих хвороб та станів, а також способи лікування вищезгаданих хвороб та станів, причому ці способи включають введення суб'єктові, який цього потребує, ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом.

Даний винахід забезпечує застосування сполуки згідно з даним винаходом для підвищення активності глюкокінази.

Даний винахід забезпечує застосування сполуки згідно з даним винаходом або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для лікування гіперглікемії.

Даний винахід забезпечує застосування сполуки згідно з даним винаходом для одержання медикаменту для лікування гіперглікемії.

Даний винахід забезпечує застосування сполуки згідно з даним винаходом або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для лікування IGT.

Даний винахід забезпечує застосування сполуки згідно з даним винаходом для одержання медикаменту для лікування IGT.

Даний винахід забезпечує застосування сполуки згідно з даним винаходом або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для лікування синдрому X.

Даний винахід забезпечує застосування сполуки згідно з даним винаходом для одержання медикаменту для лікування синдрому X.

Даний винахід забезпечує застосування сполуки згідно з даним винаходом або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для лікування діабету 2 типу.

Даний винахід забезпечує застосування сполуки згідно з даним винаходом для одержання медикаменту для лікування діабету 2 типу.

Даний винахід забезпечує застосування сполуки згідно з даним винаходом або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для лікування діабету 1 типу.

Даний винахід забезпечує застосування сполуки згідно з даним винаходом для одержання медикаменту для лікування діабету 1 типу.

Даний винахід забезпечує застосування сполуки згідно з даним винаходом або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для лікування дисліпідемії або гіперліпідемії.

Даний винахід забезпечує застосування сполуки згідно з даним винаходом для одержання медикаменту для лікування дисліпідемії або гіперліпідемії.

Даний винахід забезпечує застосування сполуки згідно з даним винаходом або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для лікування гіпертонії.

Даний винахід забезпечує застосування сполуки згідно з даним винаходом для одержання медикаменту для лікування гіпертонії.

Даний винахід забезпечує застосування сполуки згідно з даним винаходом або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для зниження споживання їжі.

Даний винахід забезпечує застосування сполуки згідно з даним винаходом для одержання медикаменту для зниження споживання їжі.

Даний винахід забезпечує застосування сполуки згідно з даним винаходом або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для регулювання апетиту.

Даний винахід забезпечує застосування сполуки згідно з даним винаходом для одержання медикаменту для регулювання апетиту.

Даний винахід забезпечує застосування сполуки згідно з даним винаходом або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для лікування або профілактики ожиріння.

Даний винахід забезпечує застосування сполуки згідно з даним винаходом для одержання медикаменту для лікування або профілактики ожиріння.

Даний винахід забезпечує застосування сполуки згідно з даним винаходом або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для регулювання харчової поведінки.

Даний винахід забезпечує застосування сполуки згідно з даним винаходом для одержання медикаменту для регулювання харчової поведінки.

Даний винахід забезпечує застосування сполуки згідно з даним винаходом або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для підвищення секреції ентероінкретинів. В одному варіанті втілення вищезгаданим ентероінкретином є GLP-1.

Даний винахід забезпечує застосування сполуки згідно з даним винаходом для одержання медикаменту для підвищення секреції ентероінкретинів. В одному варіанті втілення вищезгаданим ентероінкретином є GLP-1.

В одному варіанті втілення застосування згідно з даним винаходом, як описано вище, передбачено для режиму, який включає лікування іншим антидіабетичним засобом, таким як інший антидіабетичний засіб, вибраний з-поміж інсуліну або аналогів інсуліну, сульфонілсечовини, бігуаніду, меглітиніду, сенсibilізатора інсуліну, тіазолідиндіонового сенсibilізатора інсуліну, інгібітор α -глюкозидази, інгібітор глікогенфосфорилази та засобу, який діє на ATP - залежний калієвий канал β -клітин підшлункової залози.

В одному варіанті втілення застосування згідно з даним винаходом, як описано вище, передба-

чено для режиму, який включає лікування іншим антигіперліпідемічним засобом, таким як інший антигіперліпідемічний засіб, вибраний з-поміж холестираміну, коlestиполу, клофібрату, гемфіброзилу, ловастатину, правастатину, симвастатину, пробуколу та декстротироксину.

В одному варіанті втілення застосування згідно з даним винаходом, як описано вище, передбачено для режиму, який включає лікування іншим засобом проти ожиріння.

В одному варіанті втілення застосування згідно з даним винаходом, як описано вище, передбачено для режиму, який включає лікування іншим антигіпертонічним засобом.

Інші варіанти втілення та аспекти є такими, як визначено у формулі, що додається.

Визначення

У структурних формулах і в усьому представленому авторами описі нижчезазначені терміни мають такі значення:

Вжитий авторами термін "необов'язково заміщений" означає, що дана група є або незаміщеною, або заміщеною одним або кількома вказаними замісниками. Якщо дана група є заміщеною більш, ніж одним замісником, замісники можуть бути однаковими або різними.

Термін "галоген" або "гало" означає фтор, хлор, бром або йод.

Термін "пергалометил" означає трифторометил, трихлорометил, трибромометил або трійодометил.

Застосування префіксів такої структури: C_{x-y} -алкіл, C_{x-y} -алкеніл, C_{x-y} -алкініл, C_{x-y} -циклоалкіл або C_{x-y} -циклоалкіл- C_{x-y} -алкеніл означає радикал зазначеного типу, який має від x до y атомів вуглецю.

Вжитий авторами термін "алкіл", окремо або в комбінації, стосується лінійного або розгалуженого насиченого моновалентного вуглеводного радикала, який має від одного до десяти атомів вуглецю, наприклад C_{1-8} -алкілу. Типовими C_{1-8} -алкільними групами є, крім інших, наприклад, метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, n-пентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 4-метилпентил, неопентил, n-пентил, n-гексил, 1,2-диметилпропіл, 2,2-диметилпропіл, 1,2,2-триметилпропіл та інші. Термін " C_{1-8} -алкіл" також охоплює вторинний C_{3-8} -алкіл та третинний C_{4-8} -алкіл.

Вжитий авторами термін "алкілен", окремо або в комбінації, стосується лінійного або розгалуженого насиченого двовалентного вуглеводного радикала, який має від одного до десяти атомів вуглецю, наприклад C_{1-8} -алкілену. Прикладами "алкілену" згідно з винаходом є, крім інших, метилен, етилен та інші.

Вжитий авторами термін "алкеніл", окремо або в комбінації, стосується лінійного або розгалуженого моновалентного вуглеводного радикала, який містить від двох до десяти атомів вуглецю і принаймні один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, наприклад C_{2-8} -алкеніл. Типовими C_{2-8} -алкенільними групами є, крім інших, вініл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, ізопропеніл, 1,3-бутадієніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 2-метил-1-

пропеніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 3-метил-2-бутеніл, 1-гексеніл, 2-гексеніл, 3-гексеніл, 2,4-гексадієніл, 5-гексеніл та інші.

Вжитий авторами термін "алкенілен", окремо або в комбінації, стосується лінійного або розгалуженого двовалентного вуглеводневого радикала, який має від двох до десяти атомів вуглецю та принаймні один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, наприклад, $C_{(2-8)}$ -алкенілену. Типовими $C_{(2-8)}$ -алкеніленовими групами є, крім інших, етен-1,2-дііл, пропен-1,3-дііл, метилен-1,1-дііл, та інші.

Вжитий авторами термін "алкініл", окремо або в комбінації, стосується лінійної або розгалуженої вуглеводневої групи, яка містить від 2 до зазначеної кількості атомів вуглецю і принаймні один потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок, наприклад C_{2-8} -алкініл. Типовими C_{2-8} -алкінільними групами є, крім інших, етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 1-гексеніл, 2-гексеніл, 3-гексеніл, 5-гексеніл, 2,4-гексадієніл та інші.

Вжитий авторами термін "алкінілен", окремо або в комбінації, стосується лінійного або розгалуженого двовалентного вуглеводневого радикала, який має від двох до десяти атомів вуглецю і принаймні один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок, наприклад C_{2-8} -алкінілен. Типовими C_{2-8} -алкініленовими групами є, крім інших, етин-1,2-дііл, пропін-1,3-дііл та інші.

Вжитий авторами термін "циклоалкіл", окремо або в комбінації, стосується неароматичного карбоциклічного моновалентного вуглеводневого радикала, який має від трьох до дванадцяти атомів вуглецю, і, необов'язково, з одним або кількома ступенями ненасиченості, наприклад C_{3-8} -циклоалкілу. Таке кільце необов'язково може бути злите з одним або кількома бензольними кільцями або з одним або кількома іншими циклоалкільними кільцями. Типовими C_{3-8} -циклоалкільними групами є, крім інших, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил та інші.

Вжитий авторами термін "циклоалкілен", окремо або в комбінації, стосується неароматичного карбоциклічного двовалентного вуглеводневого радикала, який має від трьох до дванадцяти атомів вуглецю і необов'язково має один або кілька ступенів ненасиченості, наприклад C_{3-8} -циклоалкілену. Таке кільце необов'язково може бути злите з одним або кількома бензольними кільцями або з одним або кількома іншими циклоалкільними кільцями. Типовими C_{3-8} -циклоалкіленовими групами є, крім інших, циклопропіл-1,1-дііл, циклопропіл-1,2-дііл, циклобутил-1,2-дііл, циклопентил-1,3-дііл, циклогексил-1,4-дііл, циклогептил-1,4-дііл або циклооктил-1,5-дііл та інші.

Вжиті авторами терміни "гетероциклічний" або "гетероцикліл", окремо або в комбінації, стосуються три-дванадцятичленного гетероциклічного кільця, яке має один або кілька ступенів ненасиченості і містить один або кілька гетероатомних заміщень, вибраних з-поміж S, SO, SO_2 , O або N, наприклад C_{3-8} -гетероциклілу. Таке кільце необов'язково може бути злите з одним або кількома іншими "гетероциклічними" кільцями або циклоалкільними кі-

льцями. Типовими C_{3-8} -гетероциклільними групами є, крім інших, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,3-діоксан, піперидин, піролідін, морфолін, піперазин та інші.

Вжитий авторами термін "гетероциклілен", окремо або в комбінації, стосується три-дванадцятичленного гетероциклічного кільцевого дирадикала, який необов'язково має один або кілька ступенів ненасиченості і містить один або кілька гетероатомів, вибраних з-поміж S, SO, SO_2 , O або N. Таке кільце необов'язково може бути злите з одним або кількома бензольними кільцями або з одним або кількома з інших "гетероциклічних" кільць або циклоалкільними кільцями. Прикладами "гетероциклілену" є, крім інших, тетрагідрофуран-2,5-дііл, морфолін-2,3-дііл, піран-2,4-дііл, 1,4-діоксан-2,3-дііл, 1,3-діоксан-2,4-дііл, піперидин-2,4-дііл, піперидин-1,4-дііл, піролідін-1,3-дііл, морфолін-2,4-дііл, піперазин-1,4-дііл та інші.

Вжитий авторами термін "алкокси", окремо або в комбінації, стосується моновалентного радикала R^aO- , де R^a є алкілом, як визначено вище, наприклад $C_{(1-8)}$ -алкілом, який дає $C_{(1-8)}$ -алкокси. Типовими $C_{(1-8)}$ -алкоксигрупами є, крім інших, метокси, етокси, n-пропокси, ізопропокси, бутокси, вторбутокси, трет-бутокси, пентокси, ізопентокси, гексокси, ізогексокси та інші.

Вжитий авторами термін "алкілтіо", окремо або в комбінації, стосується лінійного або розгалуженого моновалентного радикала, який включає алкілну групу, як описано вище, з'єднану через двивалентний атом сірки, що має вільновалентний зв'язок від атома сірки, наприклад C_{1-8} -алкілтіо. Типовими C_{1-8} -алкілтіогрупами є, крім інших, метилтіо, етилтіо, пропілтіо, бутилтіо, пентилтіо, гексилтіо та інші.

Вжитий авторами термін "алкоксикарбоніл" стосується моновалентного радикала $R^aOC(O)-$, у якому R^a є алкілом, як описано вище, наприклад C_{1-8} -алкоксикарбонілу. Типовими C_{1-8} -алкоксикарбонільними групами є, крім інших, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, n-бутоксикарбоніл, вторбутоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, 3-метилбутоксикарбоніл, n-гексоксикарбоніл та інші.

Вжитий авторами термін "карбамоїл" стосується $NH_2C(O)-$.

Вжитий авторами термін "арил" стосується карбоциклічного ароматичного кільцевого радикала, наприклад, з 6-8-членними атомами, або ароматичної кільцевої системи, наприклад, з 12-18-членними атомами. Арил також охоплює частково гідрогенізовані похідні карбоциклічних систем.

Вжитий авторами термін "гетероарил", окремо або в комбінації, стосується ароматичного кільцевого радикала, наприклад, з 5-7-членними атомами або ароматичної кільцевої системи, наприклад, з 7-18-членними атомами, що містить один або кілька гетероатомів, вибраних з-поміж гетероатомів азоту, кисню або сірки, де N-оксиди та монооксиди сірки і діоксиди сірки є допустимими гетероароматичними заміщеннями; до них належать, наприклад, фураніл, тієніл, тіофеніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, тіазоліл, тетразоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл,

ізотіазоліл, піридиніл, піридазиніл, піразиніл, піримідиніл, хінолініл, ізохінолініл, бензофураніл, бензотіофеніл, індоліл та інші. Гетероарил також охоплює частково гідрогенізовані похідні гетероциклічних систем перелічених нижче.

Прикладами "арилу" та "гетероарилу" є, крім інших, феніл, біфеніл, інден, флуорен, нафтил (1-нафтил, 2-нафтил), антрацен (1-антраценіл, 2-антраценіл, 3-антраценіл), тіофен (2-тієніл, 3-тієніл), фурил (2-фурил, 3-фурил), індоліл, оксадіазоліл, ізоксазоліл, тіадіазоліл, оксатриазоліл, тіатриазоліл, хіназолін, флуореніл, ксантеніл, ізоінданіл, бензгідріл, акридиніл, тіазоліл, піроліл (1-піроліл, 2-піроліл, 3-піроліл), піразоліл (1-піразоліл, 3-піразоліл, 4-піразоліл, 5-піразоліл), імідазоліл (1-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл, 5-імідазоліл), тіазоліл (1,2,3-триазол-1-іл, 1,2,3-триазол-4-іл, 1,2,3-триазол-5-іл, 1,2,4-триазол-3-іл, 1,2,4-триазол-5-іл), оксазоліл (2-оксазоліл, 4-оксазоліл, 5-оксазоліл), ізооксазоліл (ізооксазо-3-іл, ізооксазо-4-іл, ізооксазо-5-іл), ізотіазоліл (ізотіазо-3-іл, ізотіазо-4-іл, ізотіазо-5-іл) тіазоліл (2-тіазоліл, 4-тіазоліл, 5-тіазоліл), піридил (2-піридил, 3-піридил, 4-піридил), піримідиніл (2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 6-піримідиніл), піразиніл, піридазиніл (3-піридазиніл, 4-піридазиніл, 5-піридазиніл), хіноліл (2-хіноліл, 3-хіноліл, 4-хіноліл, 5-хіноліл, 6-хіноліл, 7-хіноліл, 8-хіноліл), ізохіноліл (1-ізохіноліл, 3-ізохіноліл, 4-ізохіноліл, 5-ізохіноліл, 6-ізохіноліл, 7-ізохіноліл, 8-ізохіноліл), бензо[b]фураніл (2-бензо[b]фураніл, 3-бензо[b]фураніл, 4-бензо[b]фураніл, 5-бензо[b]фураніл, 6-бензо[b]фураніл, 7-бензо[b]фураніл), 2,3-дигідро-бензо[b]фураніл (2-(2,3-дигідро-бензо[b]фураніл), 3-(2,3-дигідро-бензо[b]фураніл), 4-(2,3-дигідро-бензо[b]фураніл), 5-(2,3-дигідро-бензо[b]фураніл), 6-(2,3-дигідро-бензо[b]фураніл), 7-(2,3-дигідро-бензо[b]фураніл)), бензо[b]тіофеніл (бензо[b]тіофен-2-іл, бензо[b]тіофен-3-іл, бензо[b]тіофен-4-іл, бензо[b]тіофен-5-іл, бензо[b]тіофен-6-іл, бензо[b]тіофен-7-іл), 2,3-дигідро-бензо[b]тіофеніл (2,3-дигідро-бензо[b]тіофен-2-іл, 2,3-дигідро-бензо[b]тіофен-3-іл, 2,3-дигідро-бензо[b]тіофен-4-іл, 2,3-дигідро-бензо[b]тіофен-5-іл, 2,3-дигідро-бензо[b]тіофен-6-іл, 2,3-дигідро-бензо[b]тіофен-7-іл), індоліл (1-індоліл, 2-індоліл, 3-індоліл, 4-індоліл, 5-індоліл, 6-індоліл, 7-індоліл), індазол (1-індазоліл, 3-індазоліл, 4-індазоліл, 5-індазоліл, 6-індазоліл, 7-індазоліл), бензимидазоліл (1-бензимидазоліл, 2-бензимидазоліл, 4-бензимидазоліл, 5-бензимидазоліл, 6-бензимидазоліл, 7-бензимидазоліл, 8-бензимидазоліл), бензоксазоліл (2-бензоксазоліл, 3-бензоксазоліл, 4-бензоксазоліл, 5-бензоксазоліл, 6-бензоксазоліл, 7-бензоксазоліл), бензотіазоліл (2-бензотіазоліл, 4-бензотіазоліл, 5-бензотіазоліл, 6-бензотіазоліл, 7-бензотіазоліл), карбазоліл (1-карбазоліл, 2-карбазоліл, 3-карбазоліл, 4-карбазоліл), 5Н-дибенз[b,ф]азерін (5Н-дибенз[b,ф]азерін-1-іл, 5Н-дибенз[b,ф]азерін-2-іл, 5Н-дибенз[b,ф]азерін-3-іл, 5Н-дибенз[b,ф]азерін-4-іл, 5Н-дибенз[b,ф]азерін-5-іл), 10,11-дигідро-5Н-дибенз[b,ф]азерін (10,11-дигідро-5Н-

дибенз[b,ф]азерін-1-іл, 10,11-дигідро-5Н-дибенз[b,ф]азерін-2-іл, 10,11-дигідро-5Н-дибенз[b,ф]азерін-3-іл, 10,11-дигідро-5Н-дибенз[b,ф]азерін-4-іл, 10,11-дигідро-5Н-дибенз[b,ф]азерін-5-іл), бензо[1,3]діоксол (2-бензо[1,3]діоксол, 4-бензо[1,3]діоксол, 5-бензо[1,3]діоксол, 6-бензо[1,3]діоксол, 7-бензо[1,3]діоксол) та тетразоліл (5-тетразоліл, N-тетразоліл).

Даний винахід також стосується частково або повністю насичених аналогів вищезгаданих кільцевих систем.

Вжитий авторами термін "злитий арилгетероцикліл" стосується арильної групи, зликої з гетероциклічною групою, причому обидві мають два спільні атоми, і арильна група є місцем заміщення. Прикладами "злитого арилгетероциклілу" є 4-(2,3-бензо-діоксин), 3,4-метилендіокси-1-феніл та інші.

Вжитий авторами термін "злитий гетероцикліларил" стосується гетероциклічної групи, зликої з арильною групою, причому обидві мають два спільні атоми, і гетероциклічна група є місцем заміщення. Прикладами "злитого гетероцикліларилу" є 2-(1,3-бензодіоксол та інші.

Вжитий авторами термін "злитий гетероарилгетероцикліл" стосується гетероарильної групи, зликої з гетероциклічною групою, причому обидві мають два спільні атоми, і гетероарильна група є місцем заміщення. Прикладами "злитого гетероарилгетероциклілу" є 1,2,3,4-тетрагідро-бета-карболін та інші.

Вжитий авторами термін "злитий гетероцикліларгетероарил" стосується гетероциклічної групи, зликої з гетероарильною групою, причому обидві мають два спільні атоми, і гетероциклічна група є місцем заміщення. Прикладами "злитого гетероцикліларгетероарилу" є 2-[1,3]-діоксол[4,5-с]піридин та інші.

Вжитий авторами термін "злитий арилциклоалкіл" стосується арильної групи, зликої з циклоалкільною групою, причому обидві мають два спільні атоми, і арильна група є місцем заміщення. Прикладами "злитого циклоалкіларилу" є 5-інданіл, 6-(1,2,3,4-тетрагідронафтил) та інші.

Вжитий авторами термін "злитий циклоалкіларил" стосується циклоалкільної групи, зликої з арильною групою, причому обидві мають два спільні атоми, і циклоалкільна група є місцем заміщення. Прикладами "злитого циклоалкіларилу" є 1-інданіл, 2-інданіл, 1-(1,2,3,4-тетрагідронафтил) та інші.

Вжитий авторами термін "злитий гетероарилциклоалкіл" стосується гетероарильної групи, зликої з циклоалкільною групою, причому обидві мають два спільні атоми, і гетероарильна група є місцем заміщення. Прикладами "злитого гетероарилциклоалкілу" є 5-аза-6-інданіл та інші.

Вжитий авторами термін "злитий циклоалкілгетероарил" стосується циклоалкільної групи, зликої з гетероарильною групою, причому обидві мають два спільні атоми, і циклоалкільна група є місцем заміщення. Прикладами "злитого циклоалкілгетероарилу" є 5-аза-1-інданіл та інші.

Вжитий авторами термін "арилен", окремо або в комбінації, стосується карбоциклічного аромати-

чного кільцевого дирадикала або ароматичного кільцевого дирадикала. Прикладами "арилени" є, крім інших, бензол-1,4-дііл, нафталін-1,8-дііл та інші.

Вжитий авторами термін "гетероарилени", окремо або в комбінації, стосується п'яти-семичленного ароматичного кільцевого дирадикала або ароматичного кільцевого дирадикала, що містить один або кілька гетероатомів, вибраних з-поміж гетероатомів азоту, кисню або сірки, де N-оксиди та монооксиди сірки та діоксиди сірки є допустимими гетероароматичними заміщеннями. Прикладами "гетероарилени" є фуран-2,5-дііл, тіофен-2,4-дііл, 1,3,4-оксадіазол-2,5-дііл, 1,3,4-тіадіазол-2,5-дііл, 1,3-тіазол-2,4-дііл, 1,3-тіазол-2,5-дііл, піридин-2,4-дііл, піридин-2,3-дііл, піридин-2,5-дііл, піримідин-2,4-дііл, хінолін-2,3-дііл та інші.

Вжитий авторами термін "алкілсульфаніл" стосується групи R^aS- , де R^a є алкілом, як описано вище.

Вжитий авторами термін "алкілсульфеніл" стосується групи $R^aS(O)-$, де R^a є алкілом, як описано вище.

Вжитий авторами термін "алкілсульфоніл" стосується групи R^aSO_2- , де R^a є алкілом, як описано вище.

Вжитий авторами термін "ацил" стосується групи $R^aC(O)-$, де R^a є алкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, циклоалкенілом або гетероциклілом, як описано вище.

Вжитий авторами термін "ароїл" стосується групи $R^aC(O)-$, де R^a є арилом, як описано вище.

Вжитий авторами термін "гетероароїл" стосується групи $R^aC(O)-$, де R^a є гетероарилом, як описано вище.

Вжитий авторами термін "ацилокси" стосується групи $R^aC(O)O-$, де R^a є алкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, циклоалкенілом або гетероциклілом, як описано вище.

Вжитий авторами термін "ароїлокси" стосується групи $R^aC(O)O-$, де R^a є арилом, як описано вище.

Вжитий авторами термін "гетероароїлокси" стосується групи $R^aC(O)O-$, де R^a є гетероарилом, як описано вище.

Якщо у назві замісника є терміни "алкіл" або "арил" або будь-який з їх префіксів (наприклад, арилалкоксіариллокси) їх слід розуміти як такі, що включають обмеження, вказані вище для "алкілу" та "арилу".

Вжитий авторами термін "оксо" стосується замісника $=O$.

Вжитий авторами термін "меркапто" стосується замісника $-SH$.

Вжитий авторами термін "карбокси" стосується замісника $-COOH$.

Вжитий авторами термін "ціано" стосується замісника $-CN$.

Вжитий авторами термін "аміноссульфоніл" стосується замісника $-SO_2NH_2$.

Вжитий авторами термін "сульфаніл" стосується замісника $-S-$.

Вжитий авторами термін "сульфеніл" стосується замісника $-S(O)-$.

Вжитий авторами термін "сульфоніл" стосується замісника $-S(O)_2-$.

Вжитий авторами термін "прямий зв'язок", як частина позначення структурної змінної, стосується прямого приєднання замісників, розташованих з боків (перед або після) змінної, взятої як "прямий зв'язок".

Вжитий авторами термін "нижчий" стосується групи, яка має від одного до шести атомів вуглецю і може бути позначена префіксом C_{x-6} . Нижчий алкіл, таким чином, може бути позначений як C_{1-6} -алкіл, тоді як нижчий алкілен може бути позначений як C_{2-6} -алкілен.

Радикал, такий як C_{x-y} -циклоалкіл- C_{a-b} -алкеніл, означає, що місце приєднання радикала знаходиться у частині радикала, згаданій останньою.

Вжитий авторами термін "необов'язково" означає, що описана(і) нижче подія(і) може(уть) відбутися або не відбутися, і охоплює події, які відбуваються, та події, які не відбуваються.

Вжитий авторами термін "заміщений" стосується заміщення вказаними замісником або замісниками, причому допускається багато ступенів заміщення, якщо не вказано іншого.

Вжиті авторами терміни "містить" або "який містить" можуть стосуватися лінійних заміщень у будь-якій позиції уздовж визначених вище алкільних, алкенільних, алкінільних або циклоалкільних замісників одним або кількома з O, S, SO, SO_2 , N або N-алкілу, включаючи, наприклад, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2SO_2CH_2-$, $-CH_2NHCH_3$ і т. ін.

Деякі з визначених вище термінів можуть траплятися у структурних формулах більше одного разу, і у таких випадках кожен термін визначається незалежно від інших.

Вжитий авторами термін "сольват" означає комплекс змінної стехіометрії, утворений розчиненою речовиною (в цьому винаході сполука формули (I), (II) або (III)) та розчинником. Такі розчинники з точки зору даного винаходу можуть впливати на біологічну активність розчиненої речовини. Розчинниками можуть бути, наприклад, вода, етанол або оцтова кислота.

Вжитий авторами термін "біологічно гідролізований естер" означає естер лікарської речовини (у цьому винаході сполуки формули (I), (II) або (III)), який або а) не впливає на біологічну активність вихідної сполуки, але надає цій речовині корисних властивостей *in vivo*, наприклад, тривалості дії, початку дії та інших, або б) є біологічно неактивним, але легко перетворюється *in vivo* під дією біологічно активного принципу. Перевага полягає в тому, що, наприклад, біологічно гідролізований естер перорально абсорбується з кишечника і перетворюється на (I) у плазмі. Спеціалістам відомо багато прикладів, до яких належать естери нижчих алкілів (наприклад, C_1-C_4), естери нижчих ацилоксиалкілів, естери нижчих алкоксіацилоксиалкілів, алкоксіацилоксидестери, естери алкілациламіноалкілів та естери холінів.

Вжитий авторами термін "біологічно гідролізований амід" означає амід лікарської речовини (у цьому винаході сполука загальної формули (I), (II) або (III)), яка або а) не впливає на біологічну активність вихідної сполуки, але надає цій речовині

корисних властивостей *in vivo*, таких як тривалість дії, початок дії та інші, або б) є біологічно неактивною, але легко перетворюється *in vivo* під дією біологічно активного принципу. Перевага полягає в тому, що, наприклад, біологічно гідролізований амід перорально абсорбується з кишечника і перетворюється на (I) у плазмі. Спеціалістам відомо багато прикладів, до яких належать аміди нижчих алкілів, аміди α -амінокислот, алкоксіациламіди та алкіламіноалкілкарбоніламіди.

Вжитий авторами термін "проліки" означає біологічно гідролізовані аміди та біологічно гідролізовані естери і також охоплює а) сполуки, в яких біологічно гідролізована функціональність у таких проліках міститься у сполуці формули (I): наприклад, лактам, утворений карбоксильною групою в R^2 та аміном в R^4 і б) сполуки, які можуть бути окиснені або відновлені біологічно у даній функціональній групі для забезпечення лікарських речовин формули (I). Прикладами цих функціональних груп є, крім інших, 1,4-дигідропіридин, N-алкілкарбоніл-1,4-дигідропіридин, 1,4-циклогексаксіден, трет-бутил та інші.

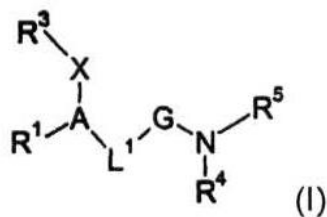
Термін "фармакологічно ефективна кількість" означає кількість ліків або фармацевтичного засобу, яка викликає таку біологічну або медичну реакцію тканини, тварини або людини, якої прагнуть досягти дослідник або клінічний лікар. Ця кількість може бути терапевтично ефективною кількістю. Термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість ліків або фармацевтичного засобу, яка викликає потрібну терапевтичну реакцію тварини або людини.

Вжитий авторами термін "лікування" означає терапію та догляд за пацієнтом з метою боротьби з хворобою, порушенням або станом. Термін охоплює повний спектр способів лікування від даного порушення, від якого страждає пацієнт, наприклад, стримування прогресування хвороби, порушення або стану, послаблення або усунення симптомів та ускладнень і/або виліковування або усунення хвороби, порушення або стану. Пацієнт, якого піддають лікуванню, в оптимальному варіанті є ссавцем, зокрема, людиною.

Детальний опис винаходу

В одному варіанті втілення даний винахід забезпечує карбоксамідний або сульфонамідний активатор глюкокінази, який має гетероатом в альфа-, бета-або гамма-позиції відносно карбоксаміду або сульфонаміду, відповідно.

В одному варіанті втілення даний винахід забезпечує сполуки загальної формули (I)



де

G є -S(O₂)- або -C(O)-;

A є >N-, і

X є прямим зв'язком, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)- або -N(R⁶)-, де

R⁶ є воднем або алкілом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками R¹⁶, R¹⁷ та R¹⁸, і

L¹ є -(CH₂)_n-C(R⁹)(R¹⁰)_m-Y- або прямим зв'язком, де

n є цілим числом від 1 до 6,

R⁹ та R¹⁰ незалежно один від одного є вибраними з-поміж алкілу або циклоалкілу, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R¹⁹, R²⁰, і R²¹, або з-поміж арилу, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R⁴⁰, R⁴¹, R⁴² та R⁴³,

m є цілим числом від 0 до 1, і

Y є прямим зв'язком, -O- або -N(R⁷)-, де

R⁷ є воднем або алкілом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками R²², R²³ та R²⁴;

або

X є алкіленом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками R²⁵, R²⁶ та R²⁷, або прямим зв'язком, і

L¹ є -O- або -N(R⁸)-, де

R⁸ є воднем або алкілом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками R²⁸, R²⁹ та R³⁰;

або

A є >C(R²)-, де R² є воднем або алкілом, необов'язково заміщеним одним або кількома замісниками R³¹, R³² та R³³, і

X є -O-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)- або -N(R⁶)-, де

R⁶ є таким, як визначено вище, і

L¹ є -(CH₂)_n-Y- або прямим зв'язком, де

n є цілим числом від 1 до 6, і Y є прямим зв'язком, O₁ або -N(R⁷)-, де

R⁷ є таким, як визначено вище;

або

X є алкіленом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками R²⁵, R²⁶ та R²⁷, або прямим зв'язком, і

L¹ є -O- або -N(R⁸)-, де

R⁸ є таким, як визначено вище;

R¹ та R³ незалежно один від одного є вибраними з-поміж алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу та гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R³⁴, R³⁵ та R³⁶; або з-поміж арилу, гетероарилу, злитого гетероцикліларилу, злитого гетероарил гетероциклілу, злитого гетероциклілгетероарилу, злитого арилциклоалкілу, злитого циклоалкіларилу, злитого гетероарилциклоалкілу та злитого циклоалкілгетероарилу, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ та R⁴⁷;

або

R¹ та R³ можуть бути взяті разом з атомами, до яких вони є приєднаними, для утворення циклоалкільного або гетероциклільного кільця, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R³⁴, R³⁵ та R³⁶ і необов'язково злитого з гетероарильним або арильним кільцем, необов'язково заміщеним одним або кількома замісниками R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ та R⁴⁷;

або, якщо A є >C(R²)-, то

R¹ та R² можуть бути взяті разом з атомами, до яких вони є приєднаними, для утворення циклоалкільного або гетероциклільного кільця, необо-

в'язково заміщеного одним або кількома замісниками R^{34} , R^{35} та R^{36} і необов'язково злитого з гетероарильним або арильним кільцем, необов'язково заміщеним одним або кількома замісниками R^{44} , R^{45} , R^{46} та R^{47} ;

або

R^2 та R^3 можуть бути взяті разом з атомами, до яких вони є приєднаними, для утворення циклоалкільного або гетероциклільного кільця, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R^{34} , R^{35} та R^{36} і необов'язково злитого з гетероарильним або арильним кільцем, необов'язково заміщеним одним або кількома замісниками R^{44} , R^{45} , R^{46} та R^{47} ;

R^4 є воднем або алкілом, необов'язково заміщеним одним або кількома замісниками R^{37} , R^{38} та R^{39} ;

R^5 є арилом або гетероарилом, необов'язково заміщеним одним або кількома замісниками R^{48} , R^{49} , R^{50} та R^{51} ;

де R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} та R^{39} незалежно один від одного є вибраними з-поміж $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{53}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{53}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{52}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ та $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$; C_{2-6} -алкенілу та C_{2-6} -алкінілу, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ та C_{1-6} -алкілу; C_{3-8} -циклоалкілу, C_{4-8} -циклоалкенілу, гетероциклілу, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілу, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкокси, C_{3-8} -циклоалкілокси, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкіліто, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{2-6} -алкенілу, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{2-6} -алкінілу, C_{4-8} -циклоалкеніл- C_{1-6} -алкілу, C_{4-8} -циклоалкеніл- C_{2-6} -алкенілу, C_{4-8} -циклоалкеніл- C_{2-6} -алкінілу, гетероцикліл- C_{1-6} -алкілу, гетероцикліл- C_{2-6} -алкенілу, гетероцикліл- C_{2-6} -алкінілу, арилу, арилокси, арилоксикарбонілу, ароїлу, арил- C_{1-6} -алкокси, арил- C_{1-6} -алкілу, арил- C_{2-6} -алкенілу, арил- C_{2-6} -алкінілу, гетероарилу, гетероарил- C_{1-6} -алкілу, гетероарил- C_{2-6} -алкенілу та гетероарил- C_{2-6} -алкінілу, з яких арильний та гетероарильний компоненти необов'язково можуть бути заміщеними одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж галогену, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ та C_{1-6} -алкілу;

R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} та R^{47} незалежно один від одного є вибраними з-поміж галогену, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{53}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{53}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{52}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ та $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$;

C_{1-6} -алкілу, C_{2-6} -алкенілу та C_{2-6} -алкінілу, який необов'язково може бути заміщеним одним або

кількома замісниками, вибраними з-поміж $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ та C_{1-6} -алкілу;

C_{3-8} -циклоалкілу, C_{4-8} -циклоалкенілу, гетероциклілу, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілу, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкокси, C_{3-8} -циклоалкілокси, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкіліто, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{2-6} -алкенілу, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{2-6} -алкінілу, C_{4-8} -циклоалкеніл- C_{1-6} -алкілу, C_{4-8} -циклоалкеніл- C_{2-6} -алкенілу, C_{4-8} -циклоалкеніл- C_{2-6} -алкінілу, гетероцикліл- C_{1-6} -алкілу, гетероцикліл- C_{2-6} -алкенілу, гетероцикліл- C_{2-6} -алкінілу, арилу, арилокси, арилоксикарбонілу, ароїлу, арил- C_{1-6} -алкокси, арил- C_{1-6} -алкілу, арил- C_{2-6} -алкенілу, арил- C_{2-6} -алкінілу, гетероарилу, гетероарил- C_{1-6} -алкілу, гетероарил- C_{2-6} -алкенілу та гетероарил- C_{2-6} -алкінілу, з яких арил та гетероарил необов'язково можуть бути заміщеними одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж галогену, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ та C_{1-6} -алкілу;

і
два з R^{40} , R^{41} , R^{42} та R^{43} , або два з R^{44} , R^{45} , R^{46} та R^{47} на суміжних атомах вуглецю можуть бути незалежно взяті разом для утворення $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, де

R^{52} та R^{53} незалежно один від одного є воднем, C_{1-6} -алкілом, арил- C_{1-6} -алкілом або арилом;

або

R^{52} та R^{53} , якщо приєднуються до одного атома азоту, разом з вищезгаданим атомом азоту можуть утворювати 3-8-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один або два інші гетероатоми, вибрані з-поміж азоту, кисню та сірки, і необов'язково містить один або два подвійні зв'язки; і

R^{48} , R^{49} , R^{50} та R^{51} незалежно один від одного є вибраними з-поміж

галогену, перфтороалкілу, ціано, алкіл- Z -, арил- Z -, арил-алкілен- Z -, $\text{N}(\text{R}^{63})(\text{R}^{64})$ -алкілен- Z - та R^{65} -алкілен- Z ;- де

Z та W незалежно один від одного є вибраними з-поміж прямого зв'язку, алкілену, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^{66})-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{66})-$, $-\text{N}(\text{R}^{66})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^{66})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{67})-$, $-\text{N}(\text{R}^{66})\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{66})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$ та $-\text{N}(\text{R}^{66})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{67})-$; де

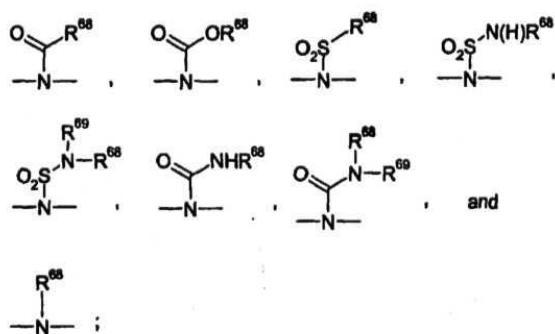
R^{66} та R^{67} незалежно один від одного є воднем або алкілом; R^{63} , R^{64} та R^{65} є вибраними з групи, яка складається з водню, арилу, алкілу та арилалкілену; або

R^{63} та R^{64} можуть бути взяті разом для утворення кільця, що має формулу $-(\text{CH}_2)_j-\text{E}-(\text{CH}_2)_k-$ і зв'язане з атомом азоту, до якого приєднуються R^{63} та R^{64} , де

j є цілим числом від 1 до 4;

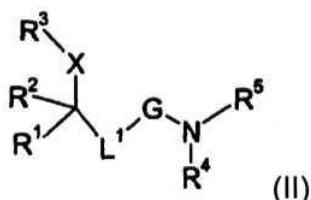
k є цілим числом від 1 до 4; і

E є прямим зв'язком, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{NHSO}_2\text{NH}-$,



де
 R^{68} та R^{69} є вибраними з групи, яка складається з водню, арилу, алкілу та арил-алкілену; або їх фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліки.

В одному варіанті втілення даний винахід забезпечує сполуки загальної формули (II)



де
 $G \in -S(O_2)-$ або $-C(O)-$;
 R^2 є воднем або алкілом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками R^{31} , R^{32} та R^{33} ;

$X \in -O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O_2)-$ або $-N(R^6)-$, де R^6 є таким, як описано вище;

$L^1 \in -(CH_2)_n-Y$ або прямим зв'язком, де n є цілим числом від 1 до 6,

$Y \in$ прямим зв'язком, O або $-N(R^7)-$, де R^7 є таким, як описано вище;

R^1 та R^3 незалежно один від одного є вибраними з-поміж алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу та гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R^{34} , R^{35} та R^{36} , або з-поміж арилу, гетероарилу, злитого гетероцикліларилу, злитого гетероарилгетероциклілу, злитого гетероциклілгетероарилу, злитого арилциклоалкілу, злитого циклоалкіларилу, злитого гетероарилциклоалкілу та злитого циклоалкілгетероарилу, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R^{44} , R^{45} , R^{46} та R^{47} ;

або

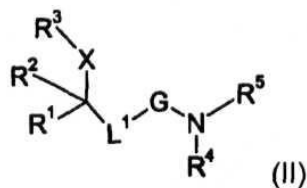
R^1 та R^2 можуть бути взяті разом з атомами, до яких вони є приєднаними, для утворення циклоалкільного або гетероциклільного кільця, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R^{34} , R^{35} та R^{36} і необов'язково злитого з гетероарильним або арильним кільцем, необов'язково заміщеним одним або кількома замісниками R^{44} , R^{45} , R^{46} та R^{47} ;

R^4 є таким, як описано вище; і

R^5 є таким, як описано вище;

де R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{44} , R^{45} , R^{46} та R^{47} є такими, як визначено вище, або їх фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліки.

В одному варіанті втілення даний винахід забезпечує сполуки загальної формули (II)



де

$G \in -S(O_2)-$ або $-C(O)-$, і

$X \in -O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O_2)-$ або $-N(R^6)-$, де

R^6 є таким, як описано вище, і

$L^1 \in -(CH_2)_n-Y$ або прямим зв'язком, де

n є цілим числом від 1 до 6, і

$Y \in$ прямим зв'язком, O або $-N(R^7)-$, де

R^7 є таким, як описано вище;

або

X є алкіленом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками R^{25} , R^{26} та R^{27} , або прямим зв'язком, і

$L^1 \in -O-$ або $-N(R^8)-$, де

R^8 є таким, як описано вище;

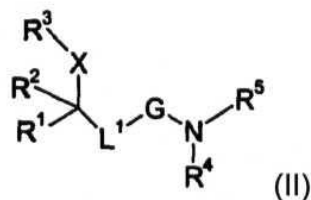
R^1 є вибраним з-поміж алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу та гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R^{34} , R^{35} та R^{36} , або арилу, гетероарилу, злитого гетероцикліларилу, злитого гетероарилгетероциклілу, злитого гетероциклілгетероарилу, злитого арилциклоалкілу, злитого циклоалкіларилу, злитого гетероарилциклоалкілу та злитого циклоалкілгетероарилу, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R^{44} , R^{45} , R^{46} та R^{47} ; R^2 та R^3 є взятими разом з атомами, до яких вони є приєднаними, для утворення циклоалкільного або гетероциклільного кільця, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R^{34} , R^{35} та R^{36} і необов'язково злитого з гетероарильним або арильним кільцем, необов'язково заміщеним одним або кількома замісниками R^{44} , R^{45} , R^{46} та R^{47} ;

R^4 є таким, як описано вище; і

R^5 є таким, як описано вище;

де R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{44} , R^{45} , R^{46} та R^{47} є такими, як визначено вище; або їх фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліки.

В одному варіанті втілення даний винахід забезпечує сполуки загальної формули (II)



де

$G \in -S(O_2)-$ або $-C(O)-$;

R^2 є воднем або алкілом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками R^{31} , R^{32} та R^{33} ;

X є алкіленом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками R^{25} , R^{26} та R^{27} , або прямим зв'язком;

L^1 є -O- або -N(R⁸)-, де R⁸ є таким, як описано вище;

R¹ та R³ незалежно один від одного є вибраними з-поміж алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу та гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R³⁴, R³⁵ та R³⁶, або з-поміж арилу, гетероарилу, злитого гетероцикліларилу, злитого гетероарилгетероциклілу, злитого гетероциклілгетероарилу, злитого арилциклоалкілу, злитого циклоалкіларилу, злитого гетероарилциклоалкілу та злитого циклоалкілгетероарилу, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ та R⁴⁷;

або

R¹ та R² можуть бути взяті разом з атомами, до яких вони є приєднаними, для утворення циклоалкільного або гетероциклільного кільця, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R³⁴, R³⁵ та R³⁶ і необов'язково злитого з гетероарильним або арильним кільцем, необов'язково заміщеним одним або кількома замісниками R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ та R⁴⁷;

або

R² та R³ можуть бути взяті разом з атомами, до яких вони є приєднаними, для утворення циклоалкільного або гетероциклільного кільця, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R³⁴, R³⁵ та R³⁶ і необов'язково злитого з гетероарильним або арильним кільцем, необов'язково заміщеним одним або кількома замісниками R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ та R⁴⁷;

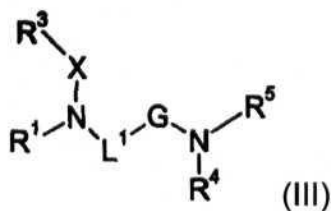
R⁴ є таким, як описано вище; і

R⁵ є таким, як описано вище;

де R²⁵, R²⁶, R²⁷, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ та R⁴⁷ є такими, як визначено вище;

або їх фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліки.

В одному варіанті втілення даний винахід забезпечує сполуку загальної формули (III)



де G є -S(O₂)- або -C(O)-; і

X є прямим зв'язком, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)- або -N(R⁶)-, де

R⁶ є таким, як описано вище; і

L¹ є -(CH₂)_n- C(R⁹)R¹⁰)_m-Y- або прямим зв'язком, де

n є цілим числом від 1 до 6,

R⁹ та R¹⁰ є такими, як визначено вище;

m є цілим числом від 0 до 1, і

Y є прямим зв'язком, -O- або -N(R⁷)-, де

R⁷ є таким, як описано вище;

або

X є алкіленом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками R²⁵, R²⁶ та R²⁷, або прямим зв'язком, і

L¹ є -O- або -N(R⁸)-; де

R⁸ є таким, як описано вище;

R¹ та R³ незалежно один від одного є вибраними з-поміж алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу та гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R³⁴, R³⁵ та R³⁶, або з-поміж арилу, гетероарилу, злитого гетероцикліларилу, злитого гетероарилгетероциклілу, злитого гетероциклілгетероарилу, злитого арилциклоалкілу, злитого циклоалкіларилу, злитого гетероарилциклоалкілу та злитого циклоалкілгетероарилу, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ та R⁴⁷;

або

R¹ та R³ можуть бути взяті разом з атомами, до яких вони є приєднаними, для утворення циклоалкільного або гетероциклільного кільця, необов'язково заміщеного одним або кількома замісниками R³⁴, R³⁵ та R³⁶ і необов'язково злитого з гетероарильним або арильним кільцем, необов'язково заміщеним одним або кількома замісниками R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ та R⁴⁷;

R⁴ є таким, як описано вище; і

R⁵ є таким, як описано вище;

де R²⁵, R²⁶, R²⁷, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ та R⁴⁷ є такими, як визначено вище;

або їх фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліки.

Інші варіанти втілення цих варіантів втілення стануть зрозумілими з формули, що додається.

Даний винахід також забезпечує сполуку згідно з даним винаходом для застосування як медикаменту.

В одному варіанті втілення даний винахід забезпечує сполуку згідно з даним винаходом для лікування гіперглікемії.

В одному варіанті втілення даний винахід забезпечує сполуку згідно з даним винаходом для лікування IGT.

В одному варіанті втілення даний винахід забезпечує сполуку згідно з даним винаходом для лікування синдрому X.

В одному варіанті втілення даний винахід забезпечує сполуку згідно з даним винаходом для лікування діабету 2 типу.

В одному варіанті втілення даний винахід забезпечує сполуку згідно з даним винаходом для лікування діабету 1 типу.

В одному варіанті втілення даний винахід забезпечує сполуку згідно з даним винаходом для лікування від дисліпідемії або гіперліпідемії.

В одному варіанті втілення даний винахід забезпечує сполуку згідно з даним винаходом для лікування від гіпертонії.

В одному варіанті втілення даний винахід забезпечує сполуку згідно з даним винаходом для лікування або профілактики ожиріння.

В одному варіанті втілення даний винахід забезпечує сполуку згідно з даним винаходом для зниження споживання їжі.

В одному варіанті втілення даний винахід забезпечує сполуку згідно з даним винаходом для регулювання апетиту.

В одному варіанті втілення даний винахід забезпечує сполуку згідно з даним винаходом для регулювання харчової поведінки.

В одному варіанті втілення даний винахід забезпечує сполуку згідно з даним винаходом для підвищення секреції ентероінкретинів. В іншому варіанті втілення вищезгаданим ентероінкретином є GLP-1.

Даний винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, яка включає як активний інгредієнт принаймні одну сполуку згідно з даним винаходом разом з одним або кількома фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами.

Даний винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, яка включає як активний інгредієнт принаймні одну сполуку згідно з даним винаходом разом з одним або кількома фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами у порційній формі, яка містить від приблизно 0,05мг до приблизно 1000мг, краще - від приблизно 0,1мг до приблизно 500мг, найкраще - від приблизно 0,5мг до приблизно 200мг сполуки згідно з даним винаходом.

В одному варіанті втілення фармацевтична композиція згідно з даним винаходом містить ще один антидіабетичний засіб.

В одному варіанті втілення вищезгаданий ще один антидіабетичний засіб є інсуліном або аналогом інсуліну.

В одному варіанті втілення вищезгаданий ще один антидіабетичний засіб є сульфонілсечовиною.

В одному варіанті втілення вищезгаданий ще один антидіабетичний засіб є бігуанідом.

В одному варіанті втілення вищезгаданий ще один антидіабетичний засіб є меглітинідом.

В одному варіанті втілення вищезгаданий ще один антидіабетичний засіб є сенсibiliзатором інсуліну.

В одному варіанті втілення вищезгаданий ще один антидіабетичний засіб є тіазолідиндіоновим сенсibiliзатором інсуліну.

В одному варіанті втілення вищезгаданий ще один антидіабетичний засіб є інгібітором α -глюкозидази.

В одному варіанті втілення вищезгаданий ще один антидіабетичний засіб є інгібітором глікогенфосфорилази.

В одному варіанті втілення вищезгаданий ще один антидіабетичний засіб є засобом, який діє на АТР-залежний калієвий канал β -клітин підшлункової залози.

В одному варіанті втілення фармацевтична композиція згідно з даним винаходом містить ще один антигіперліпідемічний засіб.

В одному варіанті втілення вищезгаданий ще одним антигіперліпідемічним засобом є холестерин.

В одному варіанті втілення вищезгаданий ще одним антигіперліпідемічним засобом є колестипол.

В одному варіанті втілення вищезгаданий ще одним антигіперліпідемічним засобом є клофібрат.

В одному варіанті втілення вищезгаданий ще одним антигіперліпідемічним засобом є гемфіброзил.

В одному варіанті втілення вищезгаданим ще одним антигіперліпідемічним засобом є ловастатин.

В одному варіанті втілення вищезгаданий ще одним антигіперліпідемічним засобом є правастатин.

В одному варіанті втілення вищезгаданий ще одним антигіперліпідемічним засобом є симвастатин.

В одному варіанті втілення вищезгаданий ще одним антигіперліпідемічним засобом є пробукол.

В одному варіанті втілення вищезгаданий ще одним антигіперліпідемічним засобом є декстротироксин.

Обсяг даного винаходу охоплює окремі енантіомери сполук, представлених вищевказаною формулою (I), а також будь-які їх повністю або частково рацемічні суміші. Даний винахід також охоплює окремі енантіомери сполук, представлених вищевказаною формулою (I), як суміші з їх діастереомерами, де один або кілька стереоцентрів є інвертованими.

Представлені сполуки є активаторами глюккінази і, як такі, є корисними для активації глюккінази.

Відповідно, даний винахід забезпечує спосіб активації глюккінази у пацієнта, який цього потребує, спосіб включає введення суб'єктові, який цього потребує, сполуки згідно з даним винаходом, в оптимальному варіанті - сполуки формули (I), (II) або (III), в оптимальному варіанті - а фармакологічно ефективної кількості, ще краще - терапевтично ефективної кількості. Даний винахід також забезпечує спосіб зниження глюкози в крові пацієнта, який цього потребує, спосіб включає введення суб'єктові, який цього потребує, сполуки згідно з даним винаходом, в оптимальному варіанті - сполуки формули (I), (II) або (III), в оптимальному варіанті - фармакологічно ефективної кількості, ще краще - терапевтично ефективної кількості. Даний винахід також забезпечує спосіб профілактики та/або лікування опосередкованих дефіцитом глюккінази хвороб людини, спосіб включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом, в оптимальному варіанті - сполуки формули (I), (II) або (III). Вжитий авторами вираз "суб'єкт, який цього потребує", означає ссавців, в оптимальному варіанті - людей, які або страждають від однієї або кількох із вищезгаданих хвороб або хворобливих станів, або є підданими їх ризикові. Відповідно, у контексті терапевтичного способу даного винаходу цей спосіб також складається зі способу профілактичного лікування суб'єкта-ссавця, або до діагностування такої хвороби (хвороб) або хворобливого(их) стану(ів). Інші варіанти втілення таких способів стануть зрозумілими з представленого нижче опису.

Сполуки згідно з даним винаходом є корисними для лікування від порушень, хвороб та станів, при яких бажаною є активація глюккінази.

Відповідно, дані сполуки є корисними для лікування гіперглікемії, IGT (порушення толерантності до глюкози), синдрому резистентності до інсуліну, синдрому X, діабету 1 типу, діабету 2 типу, дисліпі-

демії, дисліпопротеїнемії (порушення ліпопротеїнів у крові), включаючи діабетичну дисліпідемію, гіперліпідемію, гіперліпопротеїнемію (надлишок ліпопротеїнів у крові), включаючи типи I, II-a (гіперхолестеринемія), II-b, III, IV (гіпертригліцеридемія) та V (гіпертригліцеридемія) гіперліпопротеїнемії, та ожиріння. Крім того, вони можуть бути корисними для лікування від альбумінурії, серцево-судинних хвороб, таких як гіпертрофія серця, гіпертонія та артерioskлероз, включаючи атеросклероз; порушень шлунково-кишкового тракту; гострого панкреатиту; регулювання апетиту або порушень витрати енергії.

В одному варіанті втілення способу згідно з даним винаходом ефективна кількість сполуки згідно з даним винаходом перебуває у межах від приблизно 0,05мг до приблизно 2000мг, в оптимальному варіанті - від приблизно 0,1мг до приблизно 1000мг, найкраще - від приблизно 0,5мг до приблизно 500мг на день.

В одному варіанті втілення способу, згідно з даним винаходом спосіб застосовують у режимі, який включає лікування іншим антидіабетичним засобом, таким як ще один антидіабетичний засіб, вибраний з-поміж інсуліну або аналога інсуліну, сульфонілсечовини, бігуаніду, меглітиніду, сенсibilізатора інсуліну, тіазолідиндіонового сенсibilізатора інсуліну, інгібітора α -глюкозидази, інгібітора глікогенфосфорилази, та засобу, який діє на АТФ-залежний калієвий канал β -клітин підшлункової залози.

В одному варіанті втілення способу, згідно з даним винаходом спосіб застосовують у режимі, який включає лікування ще одним антигіперліпідемічним засобом, таким як інший антигіперліпідемічний засіб, вибраний з-поміж холестераміну, коlestиполу, клофібрату, гемфіброзилу, ловастатину, правастатину, симвастатину, пробуколу та декстротироксину.

В одному варіанті втілення способу згідно з даним винаходом спосіб застосовують у режимі, який включає лікування іншим засобом проти ожиріння.

В одному варіанті втілення способу згідно з даним винаходом спосіб застосовують у режимі, який включає лікування іншим антигіпертонічним засобом.

Відповідно, у ще одному аспекті винахід стосується сполуки згідно з даним винаходом для застосування як медикаменту.

Винахід також стосується фармацевтичних композицій, які включають як активний інгредієнт принаймні одну сполуку даного винаходу разом з одним або кількома фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами.

Фармацевтична композиція в оптимальному варіанті передбачається у порційній формі, яка містить від приблизно 0,05мг до приблизно 1000мг, краще - від приблизно 0,1мг до приблизно 500мг, найкраще - від приблизно 0,5мг до приблизно 200мг сполуки згідно з даним винаходом, такої як сполука формули (I), (II) або (III).

В одному варіанті втілення даного винаходу дані сполуки застосовують для одержання медикаменту для лікування гіперглікемії. Вжитий авто-

рами термін "гіперглікемія" має загальноприйняте значення, наприклад, як у роботі [Report of the Expert Committee of the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, опублікованій у Diabetes Care 20,1183-1197, (1997)], але, як правило, означає підвищений рівень глюкози у плазмі, що перевищує приблизно 110мг/дл. Дані сполуки є ефективними для зниження глюкози в крові як натщесерце, так і після приймання їжі.

В одному варіанті втілення даного винаходу дані сполуки застосовують для одержання фармацевтичної композиції для лікування IGT.

В одному варіанті втілення даного винаходу дані сполуки застосовують для одержання фармацевтичної композиції для лікування синдрому X.

В одному варіанті втілення даного винаходу дані сполуки застосовують для одержання фармацевтичної композиції для лікування діабету 2 типу. Таке лікування включає, крім іншого, лікування з метою стримування прогресування від IGT до діабету 2 типу, а також стримування прогресування від інсулінонезалежного діабету 2 типу до інсулінозалежного діабету 2 типу.

В одному варіанті втілення даного винаходу дані сполуки застосовують для одержання фармацевтичної композиції для лікування діабету 1 типу. Така терапія зазвичай супроводжується введенням інсуліну.

В одному варіанті втілення даного винаходу дані сполуки застосовують для одержання фармацевтичної композиції для лікування дисліпідемії та гіперліпідемії.

В одному варіанті втілення даного винаходу дані сполуки застосовують для одержання фармацевтичної композиції для лікування ожиріння.

В іншому аспекті даного винаходу лікування пацієнта даними сполуками комбінують з дієтою або фізичними вправами.

Даний винахід забезпечує способи активації активності глюкокінази у ссавця, які включають введення ссавцеві, який потребує активації активності глюкокінази, терапевтично визначеної кількості сполуки згідно з даним винаходом, такої як сполука формули (I), (II) або (III), визначена вище, як її моно- або поліморфна кристалічна форма або форма, аморфна форма, простий енантіомер, рацемічна суміш, простий стереоізомер, суміш стереоізомерів, простий діастереомер, суміш діастереомерів, сольват, фармацевтично прийнятна сіль, сольват, проліки, біологічно гідролізований естер або біологічно гідролізований амід.

Даний винахід забезпечує спосіб активації глюкокінази, який включає етап введення ссавцеві, який цього потребує, фармакологічно ефективною кількістю сполуки згідно з даним винаходом. Винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, яка включає фармацевтично прийнятний носій та фармакологічно ефективну кількість сполуки згідно з даним винаходом, достатню для активації глюкокінази. Кількість, яка активує глюкокіназу, може бути кількістю, яка знижує або інгібує активність РТРази у суб'єкта.

Даний винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, яка включає фармацевтично прийнятний носій та фармакологічно ефективну кіль-

кість сполуки згідно з даним винаходом, достатню для лікування діабету I типу.

Даний винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, яка включає фармацевтично прийнятний носій та фармакологічно ефективну кількість сполуки згідно з даним винаходом, достатню для лікування діабету II типу.

Сполуки даного винаходу можуть вводитись будь-якому ссавцеві, який потребує активації активності глюकोкінази. До таких ссавців можуть належати, наприклад, коні, корови, вівці, свині, миші, собаки, коти, примати, такі як шимпанзе, горили, макаки-резуси, в оптимальному варіанті - люди.

В іншому аспекті даного винаходу дані сполуки вводять у комбінації з однією або кількома іншими активними речовинами у будь-яких прийнятних співвідношеннях. Ці інші активні агенти можуть бути вибрані з-поміж антидіабетичних засобів, антигіперліпідемічних засобів, засобів проти ожиріння, антигіпертонічних засобів та засобів для лікування від ускладнень, які виникають в результаті діабету або у зв'язку з ним.

До прийнятних антидіабетичних засобів належать інсулін, похідні GLP-1 (глюкагоноподібного пептиду-1), такі, як описано у [патенті WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S)], на який авторами робиться посилання у повному обсязі, а також гіпоглікемічні засоби, активні при пероральному прийманні.

До прийнятних гіпоглікемічних засобів, активних при пероральному прийманні в оптимальному варіанті належать імідазоліни, сульфонілсечовини, бігуаніди, меглітиніди, оксодіазоліндіони, тіазоліндіони, сенсibilізатори інсуліну, інгібітори α -глюкозидази, агенти, що діють на АТР-залежний калієвий канал β -клітин підшлункової залози, наприклад, відкривачі калієвих каналів, такі, як описано у [WO 97/26265, WO 99/03861 та WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S)], на які авторами робиться посилання, відкривачі калієвих каналів, такі як ормітиглінід, блокатори калієвих каналів, такі як натеглінід або BTS-67582, антагоністи глюкагону, такі, як описано у [WO 99/01423 та WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S та Agouron Pharmaceuticals, Inc.)], на всі з яких авторами робиться посилання, агоністи GLP-1 такі, як описано у [WO 00/42026 (Novo Nordisk A/S та Agouron Pharmaceuticals, Inc.)], на які авторами робиться посилання, інгібітори DPP-IV (дипептидилпептидази-IV), інгібітори РТРази (протеїн-тирозинфосфатази), інгібітори ферментів печінки, пов'язаних зі стимуляцією глюконеогенезу та/або глікогенолізу, модулятори поглинання глюкози, інгібітори GSK-3 (кінази-3 глікогенсинтази), сполуки, які змінюють метаболізм ліпідів, такі як антигіперліпідемічні засоби та антиліпідемічні засоби, сполуки, які знижують споживання їжі, і агоністи PPAR (рецептора, що активується проліфератором пероксисоми) та RXR (ретиноїдного X рецептора), такі як ALRT-268, LG-1268 або LG-1069.

В одному варіанті втілення даного винаходу дані сполуки вводять у комбінації з інсуліном або аналогами інсуліну.

В одному варіанті втілення даного винаходу дані сполуки вводять у комбінації з сульфонілсечовиною, наприклад, толбутамідом, хлорпропамідом, толазамідом, глібенкламідом, гліпізидом, глі-мепіридом, гліказидом або глібуридом.

В одному варіанті втілення даного винаходу дані сполуки вводять у комбінації з бігуанідом, наприклад, метформіном.

В одному варіанті втілення даного винаходу дані сполуки вводять у комбінації з меглітинідом, наприклад, репаглінідом або сенаглінідом /натеглінідом.

В одному варіанті втілення даного винаходу дані сполуки вводять у комбінації з тіазоліндіоновим сенсibilізатором інсуліну, наприклад, троглітазоном, циглітазоном, піоглітазоном, розиглітазоном, ізаглітазоном, дарглітазоном, енглітазоном, CS-011/CI-1037 або T174, або сполуками, описаними у [патентах WO 97/41097 (DRF-2344), WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 та WO 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation)], на які авторами робиться посилання.

В одному варіанті втілення даного винаходу дані сполуки можуть вводитись у комбінації з сенсibilізатором інсуліну, наприклад, GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516, або сполуками, описаними у [патентах WO 99/19313 (NN6227DRF-2725), WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193 (Dr. Reddy's Research Foundation) і WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 00/63196, WO 00/63209, WO 00/63190 та WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S)], на які авторами робиться посилання.

В одному варіанті втілення даного винаходу дані сполуки вводять у комбінації з інгібітором α -глюкозидази, наприклад, воглібозою, еміглітатом, міглітолом або акарбозою.

В одному варіанті втілення даного винаходу дані сполуки вводять у комбінації з інгібітором глікогенфосфорилази, наприклад, сполуками, описаними у [WO 97/09040 (Novo Nordisk A/S)].

В одному варіанті втілення даного винаходу дані сполуки вводять у комбінації з засобом, який діє на АТР-залежний калієвий канал β -клітин підшлункової залози, наприклад, толбутамідом, глібенкламідом, гліпізидом, гліказидом, BTS-67582 або репаглінідом.

В одному варіанті втілення даного винаходу дані сполуки вводять у комбінації з натеглінідом.

В одному варіанті втілення даного винаходу дані сполуки вводять у комбінації з антигіперліпідемічним засобом або антиліпідемічним засобом, наприклад, холестираміном, коlestиполом, клофібратом, гемфіброзілом, ловастатином, правастатином, симвастатином, пробуколом або декстротироксином.

В іншому аспекті даного винаходу дані сполуки вводять у комбінації з кількома з вищезгаданих сполук, наприклад, у комбінації з метформіном та сульфонілсечовиною, такою як глібурид; сульфонілсечовиною та акарбозою; натеглінідом та метформіном; акарбозою та метформіном; сульфонілсечовиною, метформіном та троглітазоном; інсуліном та сульфонілсечовиною; інсуліном та

метформіном; інсуліном, метформіном та сульфонілсечовиною; інсуліном та троглітазоном; інсуліном та ловастатином; і т. ін.

Крім того, сполуки згідно з даним винаходом можуть вводитись у комбінації з одним або кількома засобами проти ожиріння або засобами, що регулюють апетит.

Такі засоби можуть бути вибрані з групи, яка складається з агоністів CART (кокаїн-амфетамін-регульованого транскрипту), антагоністів NPY (нейропептиду Y), агоністів MC3 (меланокортину 3), агоністів MC4 (меланокортину 4), антагоністів орексину, агоністів TNF (фактора некрозу пухлин), агоністів CRF (фактора вивільнення кортикотропіну), антагоністів CRF BP (зв'язувального білка фактора вивільнення кортикотропіну), агоністів урокортину, $\beta 3$ адренергічних агоністів, таких як CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 або AZ-40140, агоністів MSH (меланоцитостимулюючого гормону), антагоністів MCH (меланоцитоконцентруючого гормону), агоністів CCK (холецистокініну), інгібіторів повторного засвоєння серотоніну (флуоксетину, сероксату або циталопраму), інгібіторів повторного засвоєння серотоніну та норепінефрину, агоністів 5HT (серотоніну), агоністів бомбезину, антагоністів галаніну, гормону росту, факторів росту, таких як пролактин або плацентарний лактоген, сполук, що вивільнюють гормон росту, агоністів TRH (гормону вивільнення тиреотропіну), модуляторів UCP 2 або 3 (роз'єднувального білка 2 або 3), агоністів лептину, агоністів DA (допаміну) (бромокриптину, допрексину), інгібіторів ліпази/амілази, модуляторів PPAR, модуляторів RXR, агоністів TR β , адренергічних стимулюючих ЦНС агентів, інгібіторів AGRP (білка агуті), антагоністів H3 гістаміну, таких, як описано у [патентах WO 00/42023, WO 00/63208 та WO 00/64884], на які авторами робиться посилання, ексендин-4, агоністів GLP-1 та циліарного нейротрофічного фактора. Іншими засобами проти ожиріння є бупропіон (антидепресант), топірамат (антиконвульсант), екопіам (антагоніст допаміну D1/D5) та налтрексон (опіоїдний антагоніст).

В одному варіанті втілення даного винаходу засобом проти ожиріння є лептин.

В одному варіанті втілення даного винаходу засобом проти ожиріння є інгібітор повторного засвоєння серотоніну та норепінефрину, наприклад, сибутрамін.

В одному варіанті втілення даного винаходу засобом проти ожиріння є інгібітор ліпази, наприклад, орлістат.

В одному варіанті втілення даного винаходу засобом проти ожиріння є адренергічний стимулюючий ЦНС агент, наприклад, дексамфетамін, амфетамін, фентермін, мазиндол фендиметразин, діетилпропіон, фенфлурамін або дексфенфлурамін.

Крім того, дані сполуки можуть вводитись у комбінації з одним або кількома антигіпертонічними засобами. Прикладами антигіпертонічних засобів є β -блокатори, такі як альпронолол, атенолол, тимолол, піндолол, пропанолол та метопролол, інгібітори ACE (ферменту перетворення ангіотензину), такі як беназеприл, каптоприл, еналаприл,

фозиноприл, лізиноприл, хінаприл та раміприл, блокатори кальцієвих каналів, такі як ніфедипін, фелодипін, нікардипін, ісрадипін, німодипін, дилтіазем та верапаміл, і α -блокатори, такі як доксазосин, урапідил, празосин та terazосин. Також можна зробити посилання на [публікацію Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995].

Слід розуміти, що будь-яка прийнятна комбінація сполук згідно з даним винаходом з дієтою або фізичними вправами, однієї або кількох з вищезгаданих сполук та, необов'язково, однієї або кількох інших активних речовин вважається такою, що охоплюється обсягом даного винаходу.

Фармацевтичні композиції

Сполуки згідно з даним винаходом можуть вводитись окремо або в комбінації з фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами, в одно-або багаторазових дозах. Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом рецептують з фармацевтично прийнятними носіями або роздіджувачами, а також будь-якими іншими відомими ад'ювантами та наповнювачами згідно з традиційними способами, такими, як описано у [публікації Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995].

Фармацевтичні композиції можуть бути спеціально рецептовані для введення будь-яким прийнятним шляхом, таким як пероральний, ректальний, назальний, пульмональний, місцевий (включаючи букальний та під'язиковий), кризьшкірний, інтрацистернальний, внутрішньочеревний, вагінальний та парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, інтратекальний, внутрішньовенний та інтрадермальний) шляхи, причому перевагу віддають пероральному шляхові. Слід розуміти, що оптимальний шлях залежить від загального стану та віку суб'єкта, якого піддають лікуванню, характеру стану, від якого його лікують, та вибраного активного інгредієнта.

Фармацевтичні композиції для перорального введення включають тверді дозовані форми, такі як тверді або м'які капсули, таблетки, драже, пігулки, пастилки, порошки та гранули. У відповідному разі їх виготовляють з покриттями, такими як кишково-розчинні покриття, або ж рецептують таким чином, щоб забезпечити контрольоване вивільнення активного інгредієнта, наприклад, уповільнене або тривале вивільнення згідно зі способами, загальновідомими серед спеціалістів.

Рідкі дозовані форми для перорального введення включають розчини, емульсії, водні або олійні суспензії, сиропи та еліксири.

Фармацевтичні композиції для парентерального введення включають стерильні водні та неводні розчини для ін'єкцій, дисперсії, суспензії або емульсії, а також стерильні порошки для відновлення алого дисперсії перед застосуванням. Композиції для ін'єкцій уповільненого вивільнення також охоплюються обсягом даного винаходу.

Іншими придатними формами введення є сушпоритії, аерозолі, мазі, креми, гелі, інгалятори, нашірні пластирі, імплантати і т. ін.

Типова пероральна доза становить у межах від приблизно 0,001 до приблизно 100мг/кг маси тіла на день, в оптимальному варіанті - від приблизно 0,01 до приблизно 50мг/кг маси тіла на день, краще - від приблизно 0,05 до приблизно 10мг/кг маси тіла на день, які вводять однією або кількома дозами, наприклад, від 1 до 3 доз. Точна доза залежить від частоти та режиму введення, статі, віку, маси та загального стану суб'єкта, якого піддають лікуванню, характеру та тяжкості стану, від якого його лікують, та будь-яких супутніх хвороб, від яких його лікують, а також інших чинників, відомих спеціалістам.

Композиції виготовляють у порційній формі способами, відовими спеціалістам у даній галузі. Типова порційна дозована форма для перорального введення один або кілька разів на день, наприклад, від 1 до 3 разів на день, може містити від 0,05 до приблизно 1000мг, в оптимальному варіанті - від приблизно 0,1 до приблизно 500мг, краще - від приблизно 0,5мг до приблизно 200мг.

Для парентерального шляху, такого як внутрішньовенний, інтратекальний, внутрішньом'язовий та інші подібні шляхи введення, типова доза становить приблизно половину дози, яку застосовують для перорального введення.

Сполуки згідно з цим винаходом, як правило, застосовують як вільну речовину або як її фармацевтично прийнятну сіль. Прикладами є кисла адиційна сіль сполуки, яку застосовують як вільну основу, та основна адиційна сіль сполуки, яку застосовують як вільну кислоту. Термін "фармацевтично прийнятні солі" стосується нетоксичних солей сполук цього винаходу, які зазвичай одержують шляхом реакції вільної основи з прийнятною органічною або неорганічною кислотою або шляхом реакції кислоти з прийнятною органічною або неорганічною основою. Якщо сполука даного винаходу, наприклад, сполука формули (I), (II) або (III), містить вільну основу, такі солі одержують традиційним способом шляхом обробки розчину або суспензії сполуки хімічним еквівалентом фармацевтично прийнятної кислоти. Якщо сполука даного винаходу, наприклад, сполука формули (I), (II) або (III), містить вільну кислоту, такі солі одержують традиційним способом шляхом обробки розчину або суспензії сполуки хімічним еквівалентом фармацевтично прийнятної основи. Фізіологічно прийнятні солі сполуки з гідроксигрупою включають аніон вищезгадані сполуки у комбінації з прийнятим катіоном, таким як іон натрію або амонію. Для одержання сполук даного винаходу можуть застосовуватись інші солі, які не є фармацевтично прийнятними, і вони складають інший аспект даного винаходу.

Для парентерального введення застосовують розчини нових сполук формули (I) у стерильному водному розчині, водному розчині пропіленгліколю або кунжутній або арахісовій олії. Такі водні розчини відповідним чином буферують, якщо необхідно, і рідкий розріджувач спочатку роблять ізотонічним за допомогою достатньої кількості розсолу або

глюкози. Водні розчини є особливо придатними для внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного та внутрішньочеревного введення. Застосовувані стерильні водні середовища легко можуть бути одержані стандартними способами, відовими спеціалістам у даній галузі.

До прийнятих фармацевтичних носіїв належать інертні тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильні водні розчини та різні органічні розчинники. Прикладами твердих носіїв є лактоза, каолін, цукроза, циклодекстрин, тальк, желатин, агар, пектин, гуміарабік, стеарат магнію, стеаринова кислота та етери нижчих алкілів целюлози. Прикладами рідких носіїв є сироп, арахісова олія, оливкова олія, фосфоліпіди, жирні кислоти, аміни жирних кислот, поліоксіетилен та вода. Так само, носій або розріджувач може включати будь-який відомий спеціалістам матеріал уповільненого вивільнення, такий як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат, окремо або у суміші з воском. Фармацевтичні композиції, утворені шляхом комбінування нових сполук даного винаходу та фармацевтично прийнятих носіїв, потім легко вводять у різних дозованих формах, прийнятих для описаних шляхів введення. Композиції можуть бути виготовлені у порційній формі способами, відовими спеціалістам у галузі фармацевтики.

Композиції даного винаходу, придатні для перорального введення, можуть виготовлятися як окремі одиниці, такі як капсули або таблетки, кожна з яких містить задану кількість активного інгредієнта і може включати придатний наповнювач. Крім того, композиції для перорального введення можуть бути у формі порошку або гранули, розчину або суспензії у водній або неводній рідині, або рідкої емульсії "олія у воді" або "вода в олії".

Композиції, призначені для перорального застосування, одержують будь-яким відомим способом, і такі композиції можуть містити один або кілька агентів, вибраних з групи, яка складається з підсолоджувачів, ароматизаторів, барвників та консервантів для забезпечення фармацевтично і естетично прийнятих лікарських форм. Таблетки можуть містити активний інгредієнт з домішками нетоксичних фармацевтично прийнятих наповнювачів, які є придатними для виробництва таблеток. Ці наповнювачі можуть бути, наприклад, інертними розріджувачами, такими як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; гранулюючі та дезинтегруючі засоби, наприклад кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язувальні речовини, наприклад, крохмаль, желатин або гуміарабік; мастила, наприклад стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути некритими або вкритими з застосуванням відомих способів для затримки розпаду та абсорбції у шлунково-кишковому тракті, а отже, забезпечення тривалої дії протягом довшого періоду. Наприклад, застосовують матеріал для затримки у часі, такий як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат. Їх також вкривають способами, описаними у [патентах США №№ 4,356,108; 4,166,452 та 4,265,874], на які авторами робиться посилання, для утворення

ня осмотичних терапевтичних таблеток для контрольованого вивільнення.

Композиції для перорального застосування також можуть виготовлятися як тверді желатинові капсули, в яких активний інгредієнт є змішаним з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або м'які желатинові капсули, в яких активний інгредієнт є змішаним з водою або олійним середовищем, наприклад арахісовою олією, рідким парафіном або оливковою олією.

Водні суспензії можуть містити активні сполуки з домішками наповнювачів, придатних для виробництва водних суспензій. Такими наповнювачами є суспендуєчі агенти, наприклад, натрійкарбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь та гуміарабік; диспергуючі або зволожувальні агенти можуть бути природним фосфатидом, таким як лецитин, або продуктами конденсації алкіленоксиду з жирними кислотами, наприклад поліоксіетиленстеаратом, або продуктами конденсації етиленоксиду з довголанцюговими аліфатичними спиртами, наприклад, гептадекаетиленоксидетанолом, або продуктами конденсації етиленоксиду з частковими естерами, які походять від жирних кислот та гекситу, такими як моноолеат поліоксіетилен сорбіту, або продуктами конденсації етиленоксиду з частковими естерами, які походять від жирних кислот та гекситанглідридів, такими як моноолеат поліетилен сорбіту. Водні суспензії також можуть містити один або кілька барвників, один або кілька ароматизаторів та один або кілька підсолоджувачів, таких як цукроза або сахарин.

Олійні суспензії можуть бути рецептовані шляхом суспендування активного інгредієнта у рослинній олії, наприклад, арахісовій олії, оливковій олії, кунжутній олії або кокосовій олії, або у мінеральній олії, такий як рідкий парафін. Олійні суспензії можуть містити загусник, наприклад бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Можуть додаватися підсолоджувачі, такі як викладені вище, та ароматизатори для забезпечення прийнятної та смак пероральної композиції. Ці композиції зберігають шляхом додавання антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота.

Дисперговані порошки та гранули, придатні для приготування водної суспензії шляхом додавання води, забезпечують активну сполуку з домішками диспергуючого або зволожувального агента, суспендуєчого агента та одного або кількох консервантів. Приклади придатних диспергуючих або зволожувальних агентів та суспендуєчих агентів було наведено вище. Можуть бути присутні також додаткові наповнювачі, наприклад, підсолоджувачі, ароматизатори та барвники.

Фармацевтичні композиції даного винаходу також можуть бути у формі емульсії "олія у воді". Олійною фазою може бути рослинна олія, наприклад, оливкова олія або арахісова олія, або мінеральна олія, наприклад, рідкий парафін, або їх суміш. Придатними емульгаторами можуть бути природні смоли, наприклад, гуміарабік або трагакантова камедь, природні фосфатиди, наприклад

соєа, лецитин, та естери або часткові естери, які походять від жирних кислот та гекситанглідридів, наприклад, сорбітмоноолеат, та продукти конденсації вищезгаданих часткових естерів з етиленоксидом, наприклад, поліоксіетилен сорбітмоноолеат. Емульсії також можуть містити підсолоджувачі та ароматизатори.

Сиропа та еліксири можуть бути рецептовані з підсолоджувачами, наприклад, гліцерин, пропіленгліколь, сорбіт або цукроза. Такі композиції також можуть містити беззаспокійливий засіб, консерванти та ароматизатори і барвники. Фармацевтичні композиції можуть бути у формі стерильної водної або олійної суспензії для ін'єкцій. Ця суспензія може бути рецептована згідно з відомими способами з застосуванням придатних диспергуючих або зволожувальних агентів та суспендуєчих агентів, які було описано вище. Стерильна композиція для ін'єкцій також може бути стерильним розчином або суспензією для ін'єкцій у нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, як розчин у 1,3-бутандіолі. Прийнятними носіями та розчинниками, які можуть бути застосовані, є вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, як розчинник або суспендуєче середовище традиційно застосовують стерильні жирні олії. З цією метою застосовують будь-яку м'яку жирну олію з використанням синтетичних моно- або дигліцеридів. Крім того, при одержанні композицій для ін'єкцій застосовують жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Композиції також можуть бути у формі супозиторіїв для ректального введення сполук даного винаходу. Ці композиції одержують шляхом змішування медикаменту з придатним неподразнюючим наповнювачем, який є твердим при звичайних температурах, але рідким при ректальній температурі і, таким чином, розплавляється у прямій кишці для вивільнення медикаменту. До таких матеріалів належать, наприклад, масло какао та поліетиленгліколи.

Для місцевого застосування передбачаються креми, мазі, желе, розчини суспензій і т. ін., які містять сполуки даного винаходу. Для такого застосування засобами місцевого застосування можуть бути засоби для промивання ротової порожнини та полоскання.

Сполуки даного винаходу також можуть вводитись у формі ліпосомних систем доставлення, таких як малі одношарові везикули, великі одношарові везикули та багатошарові везикули. Ліпосоми можуть бути утворені з різних фосфоліпідів, таких як холестерин, стеариламін або фосфатидилхоліні.

Крім того, деякі зі сполук даного винаходу можуть утворювати сольвати з водою або звичайними органічними розчинниками. Такі сольвати також охоплюються обсягом даного винаходу.

Таким чином, в іншому варіанті втілення забезпечується фармацевтична композиція, яка включає сполуку даного винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліки та один або кілька фармацевтично прийнятних носіїв, наповнювачів або розріджувачів.

Якщо для перорального введення застосовують твердий носій, композиція може бути таблетована, поміщена у тверду желатинову капсулу у формі порошку або гранул, або може бути у формі таблетки або пігулки. Кількість твердого носія може бути різною в широких межах, але зазвичай становить від приблизно 25мг до приблизно 1г. Якщо застосовують рідкий носій, композиція може бути у формі сиропу, емульсії, твердої желатинової капсули або стерильної рідини для ін'єкцій, такої як водна або неводна рідка суспензія або розчин.

Типова таблетка, яка може бути виготовлена традиційними способами таблетування, може містити:

Ядро:

Активна сполука (як вільна сполука або її сіль)	5,0мг
Lactosum Ph. Eu г.	67,8мг
Целюлоза, мікрокрист. (Avicel)	31,4мг
Amberlite® IRP88*	1,0мг
Magnesii stearas Ph. Eur.	q.s.

Покриття:

Гідроксипропіл метилцелюлоза приблизно	9мг
Mywacett 9-40 T* приблизно	0,9мг

* Полакритин калію NF, дезінтегратор для таблеток, Rohm and Haas.

** Ацилований моногліцерид, який застосовують як пластифікатор для плівкового покриття.

У разі потреби фармацевтична композиція даного винаходу може включати сполуку згідно з даним винаходом у комбінації з іншими активними речовинами, такими, як описані вище.

Даний винахід також забезпечує спосіб синтезу сполук, корисних як проміжні сполуки для одержання сполук формули (I) разом зі способами одержання сполук формули (I). Сполуки легко можуть бути одержані згідно з представленими нижче Схемами реакції (у яких усі змінні є такими, як визначено вище, якщо не вказано іншого) з використанням загальнодоступних вихідних матеріалів, реагентів та застосуванням традиційних процедур синтезу. У цих реакціях також можна застосовувати варіанти, які є відомими спеціалістам у даній галузі, але детально не згадуються.

Скорочення

У Схемах та Прикладах вжито такі скорочення:

д = дні

г = грами

год = години

Гц = герц

кДа = кілоДальтон

л = літри

M = моляр

Mбар = мілібар

мг = міліграми

хв. = хвилини

мл = мілілітри

мМ = мілімоляр

ммоль = мілімолі

моль = молі

N = нормальний

млн.⁻¹ = мільйонні частини

psi = фунти на квадратний дюйм

APCI = хімічна іонізація в умовах атмосферного тиску

ESI = іонізація електророзпиленням

i.v. = внутрішньовенний

m/z = співвідношення маси з зарядом

т. пл. = точка плавлення

MS = мас-спектрометрія

ЯМР = спектроскопія ядерного магнітного резонансу

P.O. = перорально

Rt = відносна мобільність TLC

rt = кімнатна температура

s.c. = підшкірний

TLC = тонкошарова хроматографія

t_r = час утримання

BOP = гексафторофосфат (1-бензотіазоліокси)трис(диметиламіно) фосфонію

DCM = дихлорометан

DIEA = діізопропілетиламін

DMF = N,N-диметилформамід

DMPU = 1,3-диметилпропіленсечовина

DMSO = диметилсульфоксид

EDC = гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)-карбодіміду

Етер = діетиловий етер

EtOAc = етилацетат

HMPA = гексаметилфосфорний триамід

HOBT = 1-гідроксибензотриазол

LAH = алюмогідрид літію

LDA = діізопропіламід літію

MeOH = метанол

NMM = N-метилморфолін, 4-метилморфолін

TEA = триетиламін

TFA = трифторооцтова кислота

THF = тетрагідрофуран

THP = тетрагідропіраніл

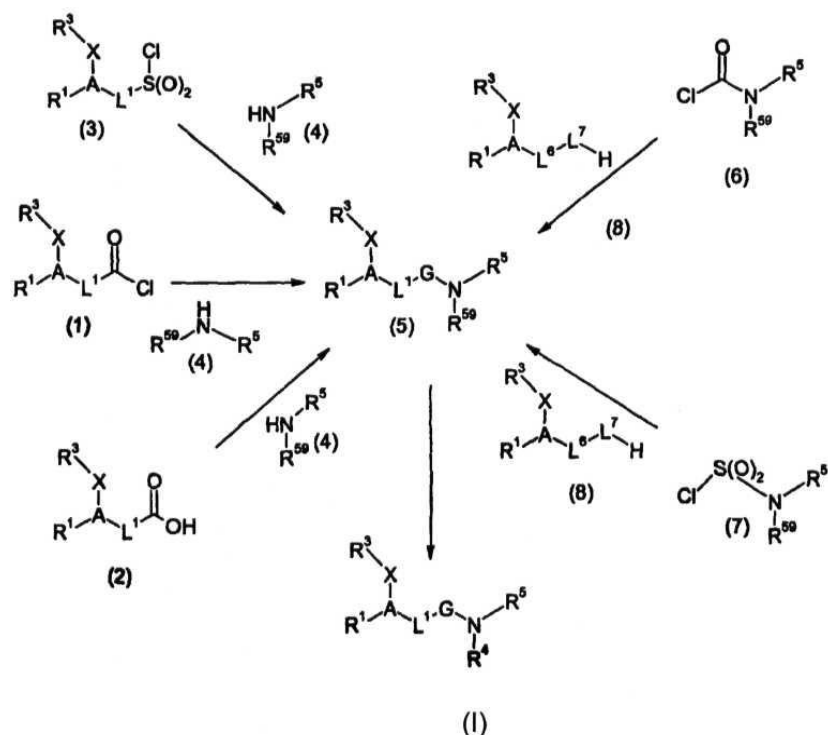
TTF = фторо-N,N,N'-тетраметилформамідиній гексафторофосфат

Схеми реакцій

Якщо не вказано іншого, змінні у Схемах є такими, як визначено для формули (I).

Схема 1 описує одержання сполук формули (I).

Схема 1



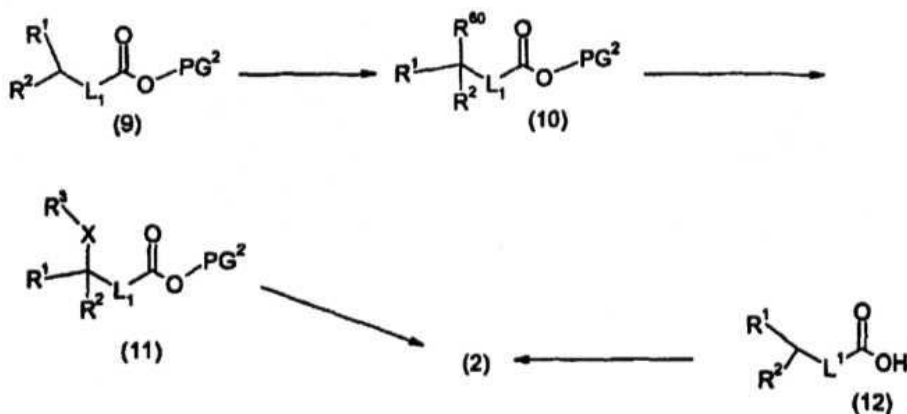
L^6 є $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(R}^9\text{)(R}^{10}\text{)}_m$. Де n , m , R^9 та R^{10} є такими, як визначено для формули (I).

Сульфонілхлорид (3) обробляють аміном (4) у присутності основи - третинного аміну, такого як TEA, для одержання (5), де G є S(O)_2 . R^{59} може бути R^4 , або R^{59} може бути зв'язком з полімерною основою, такою як смола Ванга. Обробка такої сполуки (5) на полімерній основі з застосуванням TFA у придатному розчиннику, такому як дихлорометан, забезпечує (I), де R^4 є H. (1) обробляють аміном (4) для одержання (5), а потім (I) подібним чином. Кислота (2) може бути активована шляхом обробки карбодімідним реагентом, таким як EDC, або зв'язувальним агентом, таким як TFFH, у розчиннику, такому як DCM або DMF, у присутності (4) для одержання (5). (5) перетворюють подібним чином на (I). Карбамілхлорид (6) одержують шля-

хом обробки (4) таким реагентом, як фосген, дифосген або трифосген, у розчиннику, такому як DCM, у присутності основи - третинного аміну, такого як TEA. Обробка (8) з застосуванням (6) у присутності основи - третинного аміну, такого як TEA, забезпечує (5) та, подібним чином, (I). Хлорсульфонамід (7) одержують шляхом обробки (4) сульфурілхлоридом у присутності основи - третинного аміну, такого як TEA або DIEA. (7) обробляють, застосовуючи (8), у придатному розчиннику, такому як DCM у присутності основи - третинного аміну, такого як TEA або DIEA, для одержання 5, і так само, як у попередньому разі, (I).

Схема 2 описує одержання сполуки формули (2).

Схема 2

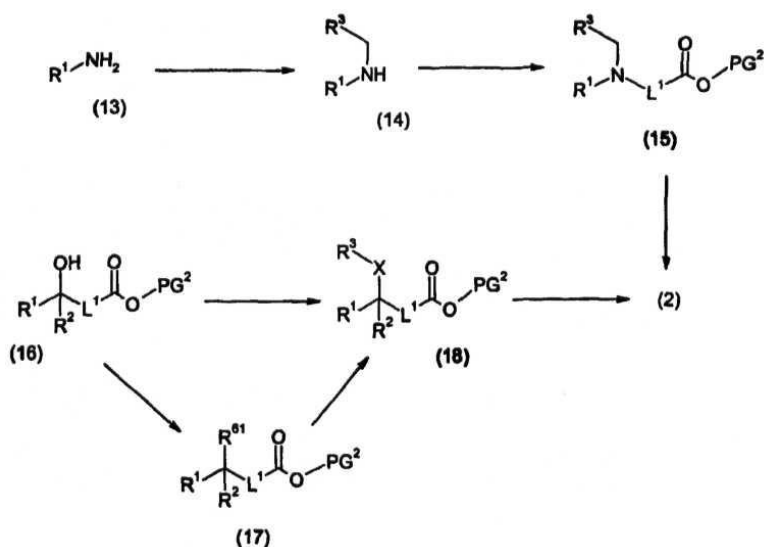


Естер (9), у якому PG^2 є карбоксизахисною групою, обробляють N-бромосукцинімідом у присутності бензоїлпероксиду для одержання (10), де R^{60} є бромідом. Зазвичай перевагу віддають процедури, де R^1 є арилом або гетероарилом, (10), де R^{60} є бромідом, обробляють реагентом R^3-SH , $R^3-N(R^6)H$ або R^3-OH та основою, такою як гідрид натрію або трет-бутоксид калію, для одержання (11), де $X \in S, N(R^6)$ або O , відповідно. (11) піддають депротекції, наприклад, водним розчином лугу, де PG^2 є метилом або етилом, для одержання (2). Якщо L^1 є прямим зв'язком, обробка (9) основою, такою як LDA, та окиснювачем, таким як су-

льфоніл-оксазиридиновий реагент, забезпечує (10), де R^{60} є OH . Його обробка реагентом R^3-LG^1 , де LG^1 є нуклеофугною групою, такою як Br, Cl, I або сульфонат, та основою, такою як DBU або гідрид натрію, забезпечує (11). Крім того, обробка (12) двома еквівалентами сильної основи, такої як LDA, та реагентом R^3-S-LG^2 , де LG^2 є арилсульфінатною групою або галогеном, забезпечує (2), де $X \in S$.

Схема 3 описує альтернативний спосіб одержання сполуки формули (2).

Схема 3

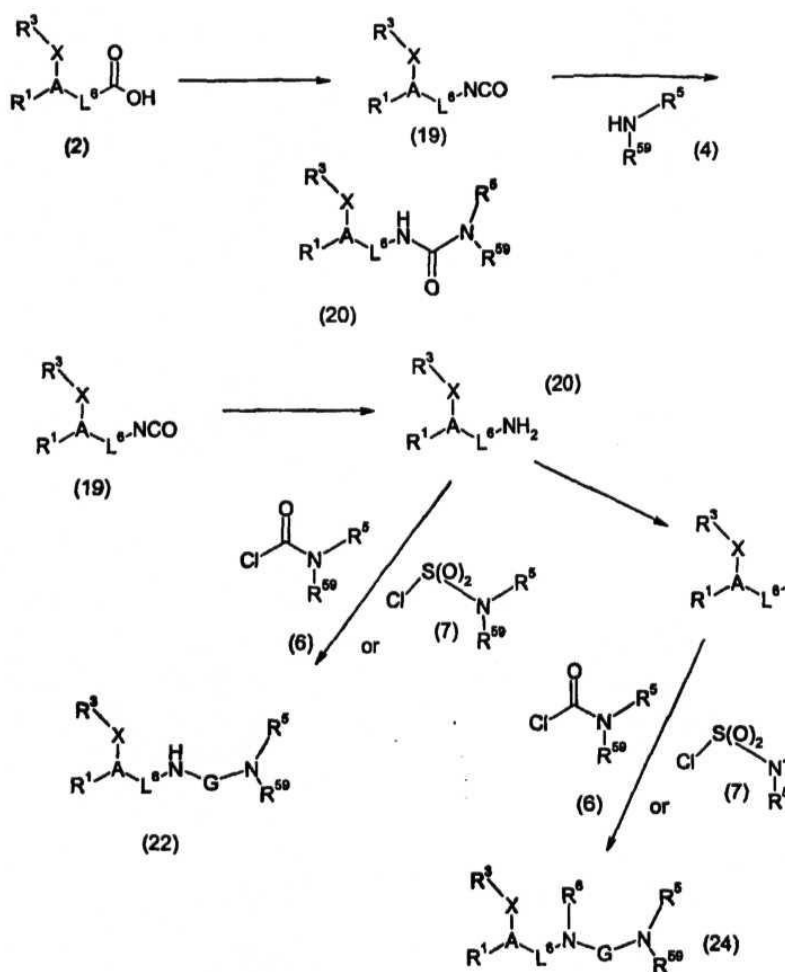


Амін (13) алкілюють алкілгалідом $R^3-CH_2-LG^1$, де LG^1 є нуклеофугною групою, такою як тозилат або бромід або йодид, у присутності основи, такої як карбонат калію, у розчиннику, такому як DMF, для одержання (14). В альтернативному варіанті (13) обробляють альдегідом R^3-CHO у присутності відновника, такого як ціаноборогідрид натрію, для одержання (14). Амін (14) обробляють реагентом $LG^1-L^1-CO-O-PG^2$, де LG^1 є нуклеофугною групою, такою як тозилат, йодид або бромід, у присутності органічної основи, такої як карбонат калію, у розчиннику, такому як DMF, для одержання (15). PG^2 є карбоксильною захисною групою, такою як аліл або метил, або бензил, яка може бути видалена шляхом гідролізу, наприклад, у водній основі для одержання (2). Пдроксіестер (16) обробляють R^3-

LG^1 у присутності основи, такої як DBU, DIEA, або гідриду натрію для одержання (18), де $X \in O$. В альтернативному варіанті (16) обробляють метансульфонілхлоридом, толуолсульфонілхлоридом або трифторометансульфоновим ангідридом для одержання (17), де R^{61} є арилсульфонатною або алкілсульфонатною групою. (17) після цього обробляють R^3-XH , де $X \in O, S$ або $N-R^6$, у присутності придатної основи, такої як TEA, DIEA, $NaNH$, DBU, t -бутоксид натрію або інша подібна сполука, для одержання (18). (18) піддають депротекції, як описано вище, для одержання (2).

Схема 4 описує альтернативний спосіб одержання сполук формули (I).

Схема 4



L^6 є таким, як визначено для Схеми 1.

Кислоту (2) обробляють оксалілхлоридом або тіонілхлоридом у розчиннику, такому як DCM, з наступною обробкою азидом натрію для одержання ацилазидної проміжної сполуки. В альтернативному варіанті (2) обробляють дифенілфосфорилазидом у присутності основи, такої як DIEA, для одержання ацилазидної проміжної сполуки. Ацилазидну проміжну сполуку нагрівають при температурі від 25 до 100°C для одержання ізоціанату (19), який обробляють аміном (4) для одержання (20). В альтернативному варіанті (19) гідролізують у слабкому водному розчині кислоти або у слабкому водному розчині основи для одержання аміну (20). Амін (20) обробляють альдегідом або кетон, який являє собою R^6 групу, у присутності відновника, такого як триацетоксиборогидрид натрію, для одержання (23). (23) обробляють реагентами (6) або (7) способом, аналогічним Схемі 1, для одержання (24). Амін (20) обробляють реагентами (6) або (7) подібним чином для одержання (22). Якщо R^{30} є твердою основою, такою як смола Ванга, (22) та (24) обробляють TFA, як у Схемі 1, для одержання (I).

У наведених вище схемах "PG¹" представляє амінозахисну групу. Вжитий авторами термін "амінозахисна група" стосується замісників аміногрупи,

які зазвичай застосовують для блокування або захисту амінофункціональності під час реакції інших функціональних груп у сполучі. Прикладами таких амінозахисних груп є формільна група, тритильна група, фталімідогрупа, трихлороацетильна група, хлороацетильна, бромоеацетильна та йодоацетильна групи, блокувальні групи уретанового типу (застосовані авторами PG¹), такі як бензилоксикарбоніл, 4-фенілбензилоксикарбоніл, 2-метилбензилоксикарбоніл, 4-метоксибензилоксикарбоніл, 4-фторобензилоксикарбоніл, 4-хлоробензилоксикарбоніл, 3-хлоробензилоксикарбоніл, 2-хлоробензилоксикарбоніл, 2,4-дихлоробензилоксикарбоніл, 4-бромобензилоксикарбоніл, 3-бромобензилоксикарбоніл, 4-нітробензилоксикарбоніл, 4-ціанобензилоксикарбоніл, 2-(4-ксеніл)ізопропоксикарбоніл, 1,1-дифеніл-1-ілоксикарбоніл, 1,1-дифенілпроп-1-ілоксикарбоніл, 2-фенілпроп-2-ілоксикарбоніл, 2-(p-толуіл)проп-2-ілоксикарбоніл, циклопентанілоксикарбоніл, 1-метилциклопентанілоксикарбоніл, циклогексанілоксикарбоніл, 1-метилциклогексанілоксикарбоніл, 2-метилциклогексанілоксикарбоніл, 2-(4-

толуїлсульфоніл)етоксикарбоніл, 2-(метилсульфоніл)етоксикарбоніл, 2-(трифенілфосфіно)етоксикарбоніл, флуоренілметокси-карбоніл ("FMOС"), t-бутоксикарбоніл ("BOC"), 2-(триметилсиліл)етоксикарбоніл, алілоксикарбоніл, 1-(триметилсилілметил)проп-1-енілоксикарбоніл, 5-бензізоксалілметоксикарбоніл, 4-ацетоксибензилоксикарбоніл, 2,2,2-трихлороетоксикарбоніл, 2-етиніл-2-пропоксикарбоніл, циклопропілметоксикарбоніл, 4-(децилокси)бензилоксикарбоніл, ізоборнілоксикарбоніл, 1-піперидилоксикарбоніл та інші; бензоїлметилсульфонільна група, 2-(нітро)фенілсульфонільна група, дифенілфосфіноксидна група та інші подібні амінозахисні групи. Різновид застосованої амінозахисної групи не має вирішального значення, якщо дериватизована аміногрупа є стійкою до умов наступної(их) реакції(й) в інших позиціях сполуки формули (I) і може бути видалена у потрібний момент без руйнування решти молекули. Оптимальними амінозахисними групами є алілоксикарбонільна, t-бутоксикарбонільна, 9-флуоренілметоксикарбонільна та тритильна групи. Інші подібні амінозахисні групи, які застосовують для цефалоспору, пеніциліну та пептидів, також охоплюються вищевказаними термінами. Інші приклади груп, вказаних під вищезазначеними термінами, описано у [публікаціях J. W. Barton, "Protective Groups In Organic Chemistry", J.G.W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, Chapter 2, and T.W. Greene, "Protective Groups In Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981, Chapter 7]. Споріднений термін "захисний аміно" означає аміногрупу, заміщену амінозахисною групою, яка обговорювалася вище. У наведених вище схемах "PG²" представляє карбоксильну захисну групу. Вжитий авторами термін "карбоксильна захисна група" стосується замісників карбоксильної групи, які зазвичай застосовують для блокування або захисту -ОН функціональності під час реакції інших функціональних груп у сполуці. Прикладами таких спиртових захисних груп є 2-тетрагідропіранілова група, 2-етоксиетилова група, тритилова група, метилова група, етилова група, алілова група, триметилсилілетоксиметилова група, 2,2,2-трихлороетилова група, бензилова група та триалкілсилілова група, прикладами яких є триметилсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, фенілдиметилсиліл, триізопропілсиліл та гексилдиметилсиліл. Вибір застосованої карбоксильної захисної групи не має вирішального значення, якщо дериватизована спиртова група є стійкою до умов наступної(их) реакції(й) в інших позиціях сполуки формули і може бути видалена у потрібний момент без руйнування решти молекули. Інші приклади груп, вказаних під вищезазначеними термінами, описано у [публікаціях J.W. Barton, "Protective Groups In Organic Chemistry", J.G.W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, and T.W. Greene, "Protective Groups In Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981]. Споріднений термін "захисний карбоксил" означає карбоксильну групу, заміщену карбоксильно-захисною групою, як зазначено вище.

Приклади

Загальна процедура А. Синтез 2-арилоксиалканових кислот

До суміші етилового або метилового естеру 2-гідроксиалканової кислоти (2,0ммоль), фенолу (2,4ммоль) та трифенілфосфіну (0,63г, 2,4ммоль) у безводному THF (6мл) по краплях додають діізопропілазодикарбоксилат (0,47мл, 2,4ммоль) з перемішуванням при 0°C. Суміш перемішують при 0°C протягом 1год, а потім при 25°C протягом 8год. Розчинник видаляють і залишок очищають шляхом флеш-хроматографії [силікагель, етилацетат-гексани (1:9)] для одержання етилового або метилового естеру 2-арилоксиалканової кислоти. Естер розчиняють у метанолі (10мл) і додають 1М розчину гідроксиду літію (5мл). Одержану в результаті суміш перемішують протягом 2год при 25°C. Реакційну суміш концентрують *in vacuo*. Залишок підкислюють розведеною HCl і екстрагують етилацетатом (2×10мл). Органічний шар висушують (Na₂SO₄) і концентрують для забезпечення потрібної 2-арилоксиалканової кислоти.

Загальна процедура В. Синтез 2-арилоксиалканових кислот

До суміші фенолу (2ммоль) та t-бутоксиду натрію (0,47г, 4,2ммоль) у DMF (6мл) швидко при 0°C додають розчин 2-бромогексанової кислоти у DMF (2мл). Реакційну суміш перемішують при 25°C протягом 15год. Одержану в результаті суміш виливають у холодну 1N HCl (10мл) і екстрагують етером (2×20мл). Комбіновані екстракти промивають розсоллом, висушують (Na₂SO₄) і концентрують *in vacuo* для одержання потрібної кислоти у вихідній кількості 70-80%. Необроблені кислоти застосовують як такі при одержанні амідів.

Загальна процедура С. Синтез 2-алкіл- та 2-арилтіоалканових кислот

Суміш метилового естеру арилоцтової кислоти (10ммоль), NBS (10,5ммоль) та бензоїлпероксиду (0,2ммоль) у CCl₄ (50мл) нагрівають до дефлегмації протягом 5год. Осаджений сукцинмід фільтрують і фільтрат концентрують *in vacuo*. Залишок розчиняють в етилацетаті (50мл) і промивають водою (2×50мл), Na₂HCO₃ (2×30мл) та розсоллом (2×30мл) і висушують (безводн. Na₂SO₄). Концентрація *in vacuo* забезпечувала метиловий естер 2-бromo-2-арил-оцтової кислоти у вихідній кількості 75-82%.

До розчину метилового естеру 2-бromo-2-арилоцтової кислоти (2ммоль) у THF (8мл) додають алкілтіол (2,4ммоль) з наступним додаванням Et₃N (4,4ммоль). Суміш перемішують при 25°C протягом 2год. Реакційну суміш концентрують *in vacuo* і залишок очищають шляхом колонкової флеш-хроматографії (силікагель, гексани-етилацетат, 9:1) для одержання метилового естеру 2-алкілтіо-2-арилоцтової кислоти. Подібну процедуру застосовують для синтезу метилового естеру 2-арилтіо-2-арилоцтової кислоти.

Загальна процедура D. Синтез 2-алкіл- та 2-арилтіоалканових кислот

До розчину метилового естеру 2-гідрокси 2-арилоцтової кислоти (2ммоль) у CH₂Cl₂ (8мл) додають MsCl (2,4ммоль) та Et₃N (4,4ммоль) при 0°C і перемішують протягом 1год. До цього розчину

додають алкілтіол (2,4ммоль) при 0°C і перемішують протягом 2год. Суміш концентрують *in vacuo* і залишок розчиняють в етилацетаті (30мл). Органічний шар промивають водою (2×20мл), розсолем (2×20мл) і висушують (безводн. Na₂SO₄). Концентрація *in vacuo* забезпечує олію, яку очищають шляхом флеш-хроматографії (силікагель, гексани-етилацетат, 9:1) для одержання метилового естеру 2-алкілтіо-2-арилоцтової кислоти. Подібну процедуру застосовують для синтезу метилового естеру 2-арилтіо-2-арилоцтової кислоти. Гідроліз цього естеру здійснюють, як описано для процедури А.

Загальна процедура Е. Синтез гетероарильних амідів заміщених алканових кислот

До розчину 2-арилоксисиланової кислоти (0,25ммоль) у THF (3мл) додають TFFH (80мг, 0,3ммоль) та DIEA (0,1мл). Суміш перемішують протягом 30хв і додають амін (0,6ммоль). Вміст перемішують протягом 10год і концентрують *in vacuo*. Залишок очищають шляхом флеш-хроматографії [силікагель, етилацетат-гексани (3:7)] для одержання потрібного амиду.

Загальна процедура F: Синтез гетероароматичних амідів арил-N-циклоалкіламінокислот

N-Вос ариламінокислоту з'єднують з гетероароматичним аміном, як описано для процедури Е. N-Вос-захищений амід ариламінокислоти (2ммоль) обробляють 4N HCl у діоксані (5мл). Суміш перемішують при 25°C протягом 30хв. Розчин концентрують *in vacuo* і залишок обробляють TEA (5ммоль). Суміш розводять етилацетатом (30мл). Органічний шар промивають водою (2×20мл), розсолем (2×20мл) і висушують (Na₂SO₄). Концентрація *in vacuo* забезпечує відповідний Вос-незахищений амін. Амін (1ммоль) обробляють циклоалканом (1,1ммоль) в 1,2-дихлороетані. Суміш перемішують при 25°C протягом 30хв. До цього розчину додають триацетоксиборогідрид натрію (1,1ммоль) і суміш перемішують протягом 12год. Суміш концентрують *in vacuo* і залишок розчиняють в етилацетаті (30мл). Розчин промивають водою (2×20мл) та розсолем (2×20мл) і висушують (безводн. Na₂SO₄). Концентрація *in vacuo* та очищення шляхом флеш-хроматографії (силікагель, гексани-етилацетат, 7:3) забезпечує арил-N-циклоалкіл амід у вихідній кількості 52-63%.

Загальна процедура G. Синтез заміщених алканових кислот

До розчину алканової кислоти (1,0г, 5ммоль) у суміші безводного THF (10мл) та HMPA (5мл) по краплях додають LDA (5мл, 2M у гепта-нах/THF/етилбензолі) при -78°C. Вміст перемішують протягом 1год при -78°C, а потім при 25°C протягом 30хв. Реакційну суміш знову охолоджують до -78°C і по краплях додають розчин бромалкану (5ммоль) у THF (5мл). Охолоджувальну ванну видаляють і вміст перемішують протягом 12год при 25°C. Вміст колби виливають у холодну 1N HCl (30мл) і екстрагують етилацетатом (3×50мл). Комбіновані екстракти промивають розсолем, промивають (Na₂SO₄) і концентрують. Залишок очищають шляхом флеш-хроматографії (силікагель, 1% метанол у хлороформі) для одержання відповідної кислоти.

Загальна процедура Н. Синтез сечовин через ацилазид

До розчину карбонової кислоти (0,5ммоль) у безводному дихлорометані (2мл) додають краплю DMF та оксалілхлорид (88мкл, 1ммоль) при 0°C. Вміст перемішують протягом 10хв при 0°C, а потім при 25°C протягом 1год. Летку фазу видаляють *in vacuo* і залишок розчиняють у дихлороетані (4мл). Додають азид натрію (195мг, 3ммоль) і суміш нагрівають при 80°C протягом 3год. Одержаний в результаті розчин ізоціанату охолоджують і додають амін (1ммоль). Одержану в результаті суміш нагрівають при 80°C протягом 12год. Розчинник видаляють шляхом ротаційного випарювання і залишок очищають шляхом флеш-хроматографії [силікагель, етилацетат-дихлорометан (1:4)] для одержання відповідної сечовини.

Загальна процедура І. Відновне амінування

Амін розчиняють у сухому THF (0,1-1M) у колбі з круглим дном, а потім до розчину додають альдегід або кетон (1екв. або з невеликим надлишком) і перемішують протягом кількох хвилин при 25°C. Додають триацетоксиборогідрид натрію (2екв.) і суміш перемішують при кімнатній температурі. Реакційну суміш після цього промивають насиченим бікарбонатом натрію (200мл) і екстрагують етилацетатом. Органічні екстракти комбінують, висушують і концентрують *in vacuo* для одержання продукту вторинного або третинного аміну.

Загальна процедура J. Одержання сечовин через карбамоїлхлорид

Вторинний амін (1екв.) розчиняють у сухому DCM (0,1-1M) і додають триетиламін (1-3екв.). Потім додають трифосген (1-3екв.) при -20°C. Через кілька годин при 25°C до реакційної суміші додають первинний або вторинний амін (1екв.). Після витрати вихідного матеріалу суміш піддають водній обробці. Концентрація *in vacuo* забезпечує сечовину.

Загальна процедура К. Алкілювання амінів

Амін розчиняють у сухому DMF і до розчину додають карбонат лужного металу (1-5екв.). Додають алкілгалід або алкілсульфонат (1-5екв.) і одержану в результаті суміш перемішують протягом кількох годин при 0°C до 100°C. Суміш піддають водній обробці. Висушування та концентрація забезпечують алкілований амін.

Загальна процедура L. Одержання аміну на полімерній основі

Первинний або вторинний амін (5екв.) розчиняють у DCE (1-5M), потім до розчину додають 2-(4-форміл-3-метоксифенокси) етил - функціоналізований полістирол на твердій основі (1екв., на основі завантаження функціональності альдегіду) і перемішують протягом 30хв. До суміші додають оцтову кислоту (0,5екв.) з наступним додаванням триацетоксиборогідриду натрію (5екв.). Суміш смоли збовтують при 25°C протягом 4-48год, потім промивають у три цикли DMF/метанолом/DCM по черзі. Потім смолу висушують *in vacuo* для одержання первинного або вторинного аміну на твердій основі.

Загальна процедура М. Одержання карбамоїлхлориду на полімерній основі

Первинний або вторинний 4-амінометил-3-метоксифенокси)-1-етил полістирол на твердій основі (1екв.) обробляють трифосгеном (2екв.) у присутності DCM (0,1-3М) та діізопропілетиламіну (3-10екв.). Продукт на твердій основі після цього промивають у три цикли DMF/метанолом/DCM. Потім смолу висушують *in vacuo* для одержання відповідного карбамілхлориду.

Загальна процедура N. Одержання сечовин на полімерній основі з карбамойлхлориду

Карбамілхлорид на полімерній основі (1,0г, 1,46ммоль 1екв.) обробляють первинним або вторинним аміном (3-10екв.) у присутності DCE (0,02-3М) та діізопропілетиламіну (3-20екв.). Через 1-10год смолу промивають у три цикли DMF/метанолом/DCM і висушують *in vacuo* для одержання сечовини.

Загальна процедура O. Алкілювання сечовини або карбамату або амідного азоту на полімерній основі

До відповідних сечовини, карбамату або амиду на полімерній основі, які мають вільну NH групу (1екв.) 0,117г, 0,73ммоль) додають t-бутоксид натрію (3-10екв.). Суміш смоли збовтують протягом 1год при 25°C, а потім додають алкілгалід або алкілсульфонат, 3-10екв. Через 16год полімер промивають у три цикли DMF/метанолом/DCM і висушують *in vacuo* для одержання алкілованого продукту.

Загальна процедура P. Відщеплення від твердої основи

Полімер обробляють розчином TFA (5-50% об'єм/об'єм/ у DCM, надлишок) при 25°C для відщеплення продукту від полімерної основи. Фільтрація та концентрація *in vacuo* забезпечує потрібний продукт.

Загальна процедура Q. Одержання N,O-диметил N-гідроксикарбоксамідів

Карбонову кислоту (1екв.) у DCM (0,02-2М) обробляють гідрохлоридом N,O-диметилгідроксиламіну (1екв.) і додають триетиламін (1екв.), DCC, EDC або інший карбодіімідний реагент (1екв.). Через 1-24год розчин концентрують *in vacuo* і залишок видаляють шляхом фільтрації. В альтернативному варіанті суміш піддають водній обробці. Фільтрат концентрують *in vacuo*. Продукт використовують безпосередньо або очищають шляхом хроматографії на силікагелі.

Загальна процедура R. Одержання кетонів з N,O-диметил N-гідроксикарбоксамідів

Літйорганічний або магнійорганічний реагент, одержаний на місці або отриманий з комерційних джерел, обробляють у THF або етері (0,02-1М) N,O-диметил N-гідроксикарбоксамідами (1екв.) при температурі від -20°C до 25°C. Відразу після витрати початкового амиду суміш піддають водній обробці. Концентрація *in vacuo* забезпечує продукт кетон.

Загальна процедура S1. Одержання вторинного спирту з кетону

Обробка кетону (1екв.) в етанолі або метанолі (0,02-2М) борогідридом натрію (0,25-2екв.) при 0°C-25°C з наступною водною обробкою забезпечує вторинний спирт.

Загальна процедура S2. Одержання вторинного спирту з кетону

Обробка кетону, 1екв. у THF або етері (0,02-2М) алюмогідридним реагентом, таким як LiAlH₄ (0,25-2екв.) при -78°C-25°C з наступним гасінням та фільтрацією забезпечує вторинний спирт.

Загальна процедура S3. Одержання третинного спирту з кетону

Кетон (1екв.) у THF або етері (0,02-2М) обробляють літйорганічним або магнійорганічним реагентом при температурі від -78°C до 25°C. Водна обробка забезпечує третинний спирт.

Загальна процедура T. Одержання хлороформатів

Розчин спирту (1екв. (0,259г, 1,0ммоль) у DCM (0,02-2М) 10мл) обробляють триетиламіном (надлишок)) та фосгеном (1,5екв., розчин у толуолі) при -20°C і перемішують протягом 1-5год. Надлишок фосгену та триетиламіну видаляють *in vacuo*. Продукт хлороформату використовують відразу.

Загальна процедура U. Одержання карбаматів

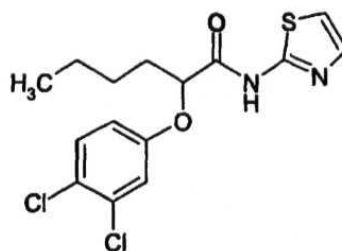
Розчин хлороформату (1екв.) у DCM (0,02-2М) обробляють третинним аміном (2-5екв.ммоль) та первинним або вторинним аміном (1екв.). Після витрати вихідного матеріалу суміш піддають водній обробці. Концентрація *in vacuo* забезпечує продукт карбамат.

Загальна процедура X. Одержання сечовин через карбонілдіімідазол:

Вторинний амін (1екв.) розчиняють у DCE (0,1-1М) і до розчину додають каталітичну кількість DMAP (5мг). Потім додають карбонілдіімідазол (1-1,5екв.) і реакційну суміш нагрівають при 80°C протягом 1год. Коли починає спостерігатись осадження до реакційної суміші додають первинний або вторинний амін (1екв.). Після витрати вихідного матеріалу суміш піддають хроматографії на силікагелі з сумішшю етилацетату та гексанів суміш (3:7) для одержання потрібної сечовини.

Приклад 1

Тіазол-2-іламід 2-(3,4-дихлоро-фенокси)-гексанової кислоти



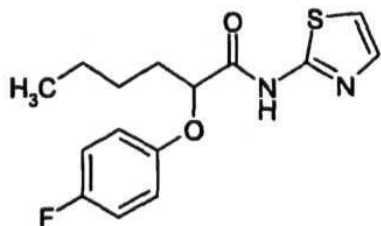
2-(3,4-дихлорофенокси)гексанову кислоту (0,3г, 55%) одержують із етил 2-гідроксигексаноату (0,32г, 2,0ммоль) та 3,4-дихлорофенолу (0,39г, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою A. Розчин цієї кислоти (69мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою E для одержання тіазол-2-іламиду 2-(3,4-дихлорофенокси)гексанової кислоти (64мг, 72%).

LCMS (m/z): 360 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,89 (t, 3H), 1,30-1,51 (m, 4H), 2,02 (m, 2H), 4,73 (t, 1H), 6,76 (dd, 1H), 7,03 (dd, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,49 (d, 1H, 9,98 (br, 1H).

Приклад 2

2-(4-фторофенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанагід



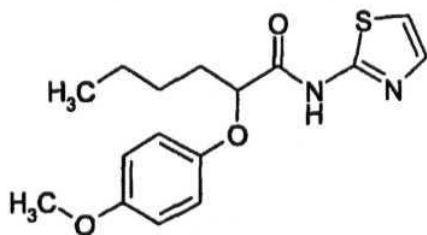
2-(4-фторофенокси)гексанову кислоту (0,23г, 52%) одержують із етил 2-гідроксигексаноату (0,32г, 2,0ммоль) та 4-фторофенолу (0,27г, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою А. Розчин цієї кислоти (56мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-фторофенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанагід (58мг, 76%).

LCMS (m/z): 309 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,89 (t, 3H), 1,32-1,50 (m, 4H), 1,99 (m, 2H), 4,69 (t, 1H), 6,81-6,84 (m, 2H), 6,94-7,02 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 10,24 (br, 1H).

Приклад 3

2-(4-метоксифенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанагід

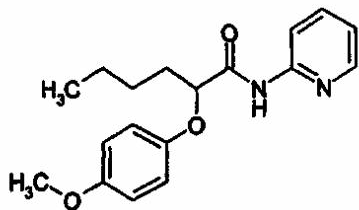


2-(4-метоксифенокси)гексанову кислоту (0,23г, 48%) одержують із етил 2-гідроксигексаноату (0,32г, 2,0ммоль) та 4-метоксифенолу (0,3г, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою А. Розчин цієї кислоти (60мг, 0,25) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-метоксифенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанагід (130мг, 82%).

LCMS (m/z): 321 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,89 (t, 3H), 1,31-1,52 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,67 (t, 1H), 6,82 (m, 4H), 7,01 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 10,33 (br, 1H).

Приклад 4 2-(4-метоксифенокси)-N-піридин-2-ілгексанагід



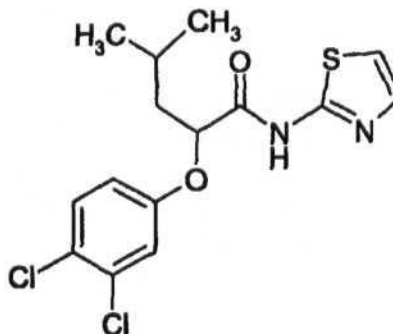
Розчин 2-(4-метоксифенокси)гексанової кислоти (60мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінопіридином (56мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-метоксифенокси)-N-піридин-2-ілгексанагід (58мг, 75%).

LCMS (m/z): 315 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,89 (t, 3H), 1,32-1,52 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,55 (t, 1H), 6,82 (dd, 2H), 6,90 (dd, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,83 (br, 1H).

Приклад 5

2-(3,4-дихлорофенокси)-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілпентанагід



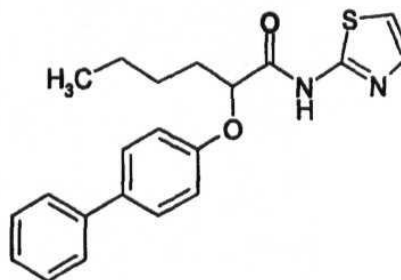
2-(3,4-дихлорофенокси)-4-метилпентанову кислоту (0,26г, 46%) одержують із метил 2-гідрокси-4-метилпентаноату (0,32г, 2,0ммоль) та 3,4-дихлорофенолу (0,39г, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою А. Розчин цієї кислоти (69мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(3,4-дихлорофенокси)-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілпентанагід (74мг, 82%).

LCMS (m/z): 359 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,99 (m, 4H), 1,80 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,54 (s, 1H), 10,50 (br, 1H).

Приклад 6

2-(1,1'-біфеніл-4-ілокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанагід



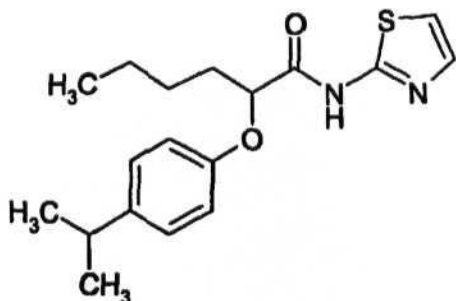
2-(4-фенілфенокси)гексанову кислоту (0,15г, 26%) одержують із етил 2-гідроксигексаноату (0,32г, 2,0ммоль) та 4-гідроксифенілу (0,39г, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою А. Розчин цієї кислоти (71мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(1,1'-біфеніл-4-ілокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанагід (60мг, 66%).

LCMS (m/z): 367 (M+H)⁺

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 0,90 (t, 3H), 1,34-1,54 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 4,82 (t, 1H), 6,95 (dd, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,31-7,53 (m, 8H), 10,45 (br, 1H).

Приклад 7

2-(4-ізопропілфенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанагід



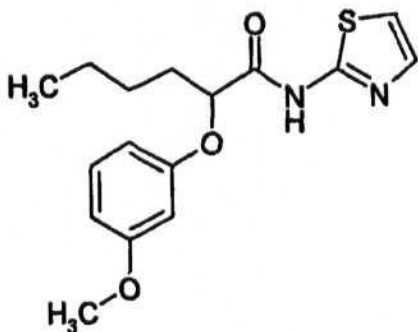
2-(4-ізопропілфенокси)гексанову кислоту (0,23г, 46%) одержують із етил 2-гідроксигексаноату (0,32г, 2,0ммоль) та 4-ізопропілфенолу (0,33г, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою А. Розчин цієї кислоти (63мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-ізопропілфенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанагід (68мг, 82%).

LCMS (m/z): 333 (M+H) $^+$

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 0,89 (t, 3H), 1,21 (dd, 6H), 1,32-1,50 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 6,84 (dd, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,14 (dd, 2H), 7,47 (d, 1H), 9,95 (br, 1H).

Приклад 8

2-(3-метоксифенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанагід



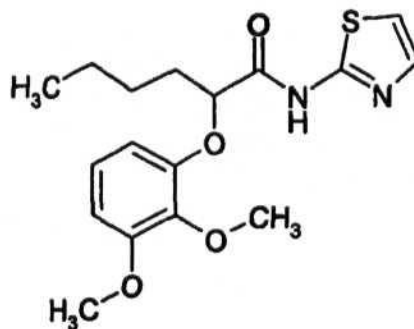
2-(3-метоксифенокси)гексанову кислоту (0,37г, 82%) одержують із 2-бромогексанової кислоти (0,39г, 2,0ммоль) та 3-метоксифенолу (0,25г, 2,0ммоль) згідно з загальною процедурою В. Розчин цієї необробленої кислоти (60мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(3-метоксифенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанагід (61мг, 75%).

LCMS (m/z): 321 (M+H) $^+$

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 0,89 (t, 3H), 1,30-1,51 (m, 4H), 1,99 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,77 (t, 1H), 6,47-6,59 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 10,05 (br, 1H).

Приклад 9

2-(2,3-диметоксифенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанагід



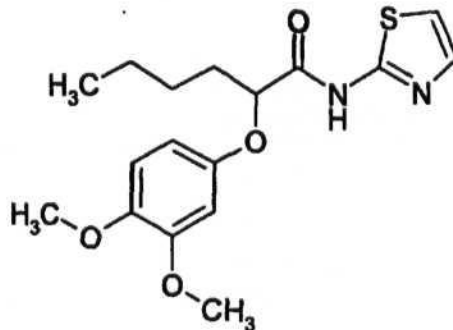
2-(2,3-диметоксифенокси)гексанову кислоту (0,34г, 64%) одержують із 2-бромогексанової кислоти (0,39г, 2,0ммоль) та 2,3-диметоксифенолу (0,31г, 2,0ммоль) згідно з загальною процедурою В. Розчин цієї необробленої кислоти (67мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(2,3-диметоксифенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанагід (64мг, 73%).

LCMS (m/z): 351 (M+H) $^+$

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 0,92 (t, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,98-2,12 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,71 (t, 1H), 6,60-6,66 (m, 2H), 6,95-6,98 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 10,80 (br, 1H).

Приклад 10

2-(3,4-диметоксифенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанагід



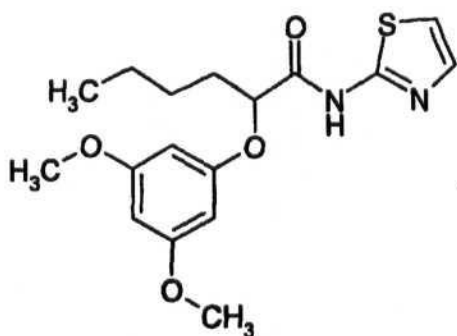
2-(3,4-диметоксифенокси)гексанову кислоту (0,34г, 63%) одержують із 2-бромогексанової кислоти (0,39г, 2,0ммоль) та 3,4-диметоксифенолу (0,31г, 2,0ммоль) згідно з загальною процедурою В. Розчин цієї необробленої кислоти (67мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(3,4-диметоксифенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанагід (61мг, 69%).

LCMS (m/z): 351 (M+H) $^+$

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 0,90 (t, 3H), 1,32-1,51 (m, 4H), 1,98-2,02 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,71 (t, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,71 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 10,00 (br, 1H).

Приклад 11

2-(3,5-диметоксифенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанагід



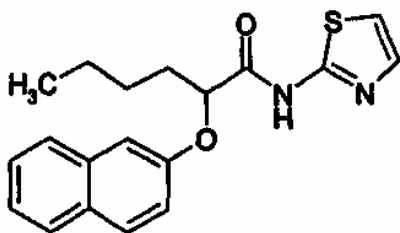
2-(3,5-диметоксифенокси)гексанову кислоту (0,43г, 81%) одержують із 2-бромогексанової кислоти (0,39г, 2,0ммоль) та 3,5-диметоксифенолу (0,31г, 2,0ммоль) згідно з загальною процедурою В. Розчин цієї необробленої кислоти (67мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(3,5-диметоксифенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанаміду (77мг, 89%).

LCMS (m/z): 351 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,89 (t, 3H), 1,31-1,49 (m, 4H), 1,98-2,02 (m, 2H), 3,75 (s, 6H), 4,76 (t, 1H), 6,09 (d, 2H), 6,12 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 9,75 (br, 1H).

Приклад 12

2-(2-нафтилокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанагід



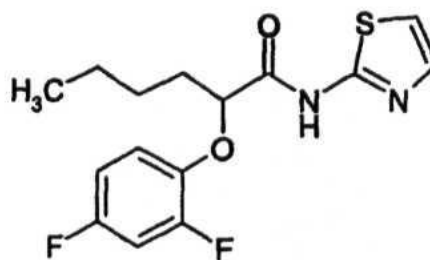
2-(2-нафтокси)гексанову кислоту (0,39г, 75%) одержують із 2-бромогексанової кислоти (0,39г, 2,0ммоль) та 2-нафтолу (0,29г, 2,0ммоль) згідно з загальною процедурою В. Розчин цієї необробленої кислоти (65мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(2-нафтилокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанаміду (62мг, 73%).

LCMS (m/z): 341 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,90 (t, 3H), 1,32-1,56 (m, 4H), 2,03-2,11 (m, 2H), 4,95 (t, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,15-7,51 (m, 5H), 7,70 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 9,77 (br, 1H).

Приклад 13

2-(2,4-дифторофенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанагід



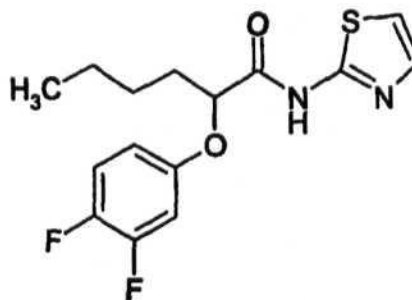
2-(2,4-дифторофенокси)гексанову кислоту (0,34г, 71%) одержують із 2-бромогексанової кислоти (0,39г, 2,0ммоль) та 2,4-дифторофенолу (0,26г, 2,0ммоль) згідно з загальною процедурою В. Розчин цієї необробленої кислоти (61мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(2,4-дифторофенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанаміду (61мг, 74%).

LCMS (m/z): 327 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,25-1,54 (m, 7H), 1,98-2,05 (m, 2H), 4,69 (t, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,86-7,01 (m, 3H), 7,58 (m, 1H), 10,9 (br, 1H).

Приклад 14

2-(3,4-дифторофенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанагід



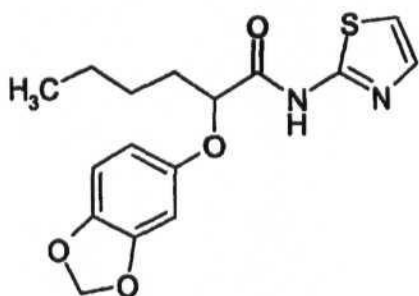
2-(3,4-дифторофенокси)гексанову кислоту (0,4г, 82%) одержують із 2-бромогексанової кислоти (0,39г, 2,0ммоль) та 3,4-дифторофенолу (0,26г, 2,0ммоль) згідно з загальною процедурою В. Розчин цієї необробленої кислоти (61мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(3,4-дифторофенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанаміду (71мг, 88%).

LCMS (m/z): 327 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,89 (t, 3H), 1,32-1,50 (m, 4H), 1,97-2,03 (m, 2H), 4,69 (t, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 7,03-7,11 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 10,1 (br, 1H).

Приклад 15

2-(1,3-бензодіоксол-5-ілокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанагід



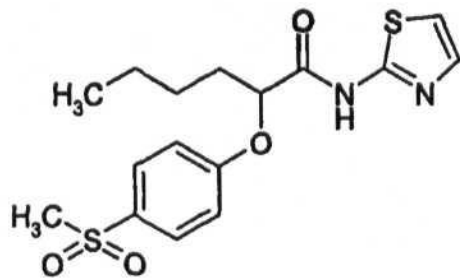
2-(3,4-метилendioксифеноксигексанову кислоту (0,42г, 83%) одержують із 2-бромогексанової кислоти (0,39г, 2,0ммоль) та 3,4-метилendioксифенолу (0,28г, 2,0ммоль) згідно з загальною процедурою В. Розчин цієї необробленої кислоти (63мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(1,3-бензодіоксол-5-ілокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанаміду (75мг, 91%).

LCMS (m/z): 335 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,89 (t, 3H), 1,31-1,49 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 4,65 (t, 1H), 5,93 (m, 2H), 6,33 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 9,89 (br, 1H).

Приклад 16

2-(4-метилсульфонілфеноксигексанову кислоту (0,37г, 66%) одержують із 2-бромогексанової кислоти (0,39г, 2,0ммоль) та 4-метилсульфонілфенолу (0,35г, 2,0ммоль) згідно з загальною процедурою В. Розчин цієї необробленої кислоти (70мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-метилсульфонілфеноксигексанову кислоту (80мг, 88%).

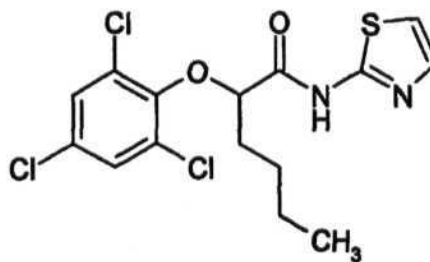


LCMS (m/z): 369 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,90 (t, 3H), 1,35-1,52 (m, 4H), 2,07 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 4,87 (t, 1H), 7,02 (dd, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 10,45 (br, 1H).

Приклад 17

2-(2,4,6-трихлорофеноксигексанову кислоту (0,48г, 76%) одержують із 2-бромогексанової кислоти (0,39г, 2,0ммоль) та 2,4,6-трихлорофенолу (0,4г, 2,0ммоль) згідно з загальною процедурою В. Розчин цієї необробленої кислоти (80мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(2,4,6-трихлорофеноксигексанову кислоту (77мг, 79%).

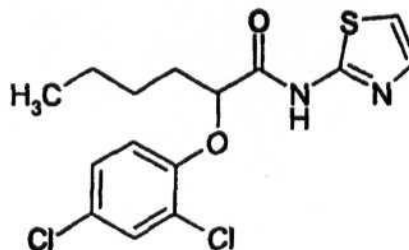


LCMS (m/z): 393 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,87 (t, 3H), 1,31 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,85-2,09 (m, 2H), 4,92 (t, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 10,24 (br, 1H).

Приклад 18

2-(2,4-дихлорофеноксигексанову кислоту (0,4г, 72%) одержують із 2-бромогексанової кислоти (0,39г, 2,0ммоль) та 2,4-дихлорофенолу (0,33г, 2,0ммоль) згідно з загальною процедурою В. Розчин цієї необробленої кислоти (69мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(2,4-дихлорофеноксигексанову кислоту (81мг, 91%).

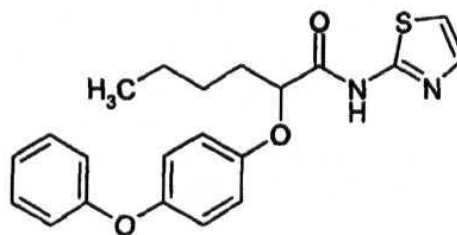


LCMS (m/z): 359 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,90 (t, 3H), 1,32-1,50 (m, 4H), 2,04-2,08 (m, 2H), 4,80 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 9,98 (br, 1H).

Приклад 19

2-(4-феноксигексанову кислоту (0,4г, 72%) одержують із 2-бромогексанової кислоти (0,39г, 2,0ммоль) та 4-фенолу (0,35г, 2,0ммоль) згідно з загальною процедурою В. Розчин цієї необробленої кислоти (70мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-феноксигексанову кислоту (80мг, 88%).



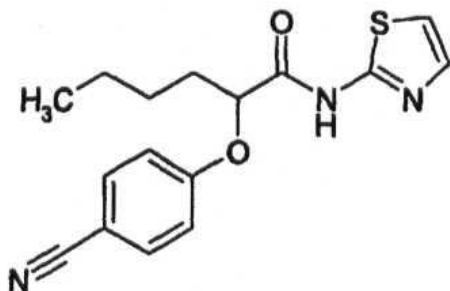
2-(4-феноксифенокси)гексанову кислоту (0,52г, 87%) одержують із 2-бромогексанової кислоти (0,39г, 2,0ммоль) та 4-феноксифенолу (0,37г, 2,0ммоль) згідно з загальною процедурою В. Розчин цієї необробленої кислоти (75мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-феноксифенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанаміду (87мг, 92%).

LCMS (m/z): 383 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,90 (t, 3H), 1,33-1,54 (m, 4H), 2,01 (m, 2H), 4,72 (t, 1H), 6,87-7,08 (m, 8H), 7,30 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 10,07 (br, 1H).

Приклад 20

2-(4-ціанофенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанамід



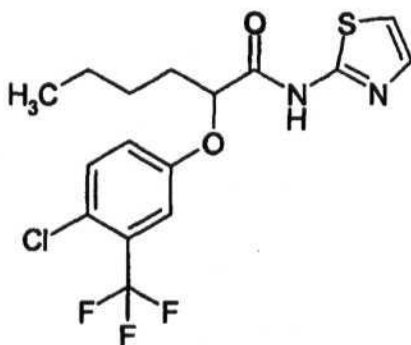
2-(4-ціанофенокси)гексанову кислоту (0,35г, 75%) одержують із 2-бромогексанової кислоти (0,39г, 2,0ммоль) та 4-ціанофенолу (0,24г, 2,0ммоль) згідно з загальною процедурою В. Розчин цієї необробленої кислоти (58мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-ціано-фенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанаміду (67мг, 86%).

LCMS (m/z): 316 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,91 (t, 3H), 1,32-1,49 (m, 4H), 2,02-2,06 (m, 2H), 4,85 (t, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 9,65 (br, 1H).

Приклад 21

2-(4-хлоро-3-трифторометилфенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанамід



2-(4-хлоро-3-трифторометилфенокси)гексанову кислоту (0,50г, 82%) одержують із 2-бромогексанової кислоти (0,39г, 2,0ммоль) та 2-хлоро-5-гідроксибензотрифториду (0,39г, 2,0ммоль) згідно з загальною процедурою В. Розчин цієї необробленої кислоти (77мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль)

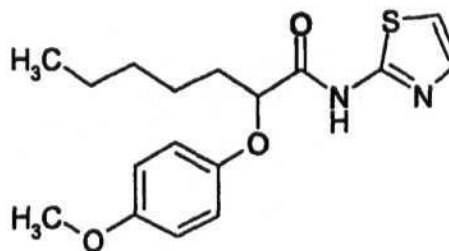
згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-хлоро-3-трифторометилфенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанаміду (80 мг, 82%).

LCMS (m/z): 393 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,91 (t, 3H), 1,35-1,49 (m, 4H), 2,00-2,04 (m, 2H), 4,79 (t, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,25-7,49 (m, 3H), 9,90 (br, 1H).

Приклад 22

2-(4-метоксифенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгептанамід



До суміші 4-метоксифенолу (0,25г, 2,0ммоль) та t-бутоксиду натрію (235мг, 2,1ммоль) у DMF (4мл) швидко при 0°C додають розчин етил 2-бромогептаноату (0,47г, 2,0ммоль) у DMF (2мл). Реакційну суміш перемішують при 25°C протягом 15год. Вміст виливають у воду (20мл) і екстрагують етером (2×20мл). Комбіновані екстракти концентрують і залишок розчиняють у THF (5мл). До розчину у THF додають 1N гідроксид літію (10мл) і вміст перемішують протягом 2год. Одержану в результаті суміш виливають у холодну 1N HCl (10мл) і екстрагують етером (2×20мл). Комбіновані екстракти промивають розсолон, висушують (Na₂SO₄ і концентрують in vacuo для одержання потрібної кислоти (0,43г, 82%).

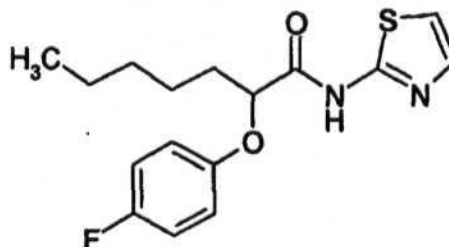
Розчин цієї необробленої кислоти (63мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-метоксифенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгептанаміду (65мг, 78%).

LCMS (m/z): 335 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,86 (t, 3H), 1,27-1,30 (m, 2H), 1,46-1,51 (m, 2H), 1,94-1,99 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,67 (t, 1H), 6,77-6,87 (m, 4H), 7,00 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 10,15 (br, 1H).

Приклад 23

2-(4-фторофенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгептанамід



До суміші 4-фторофенолу (0,22г, 2,0ммоль) та t-бутоксиду натрію (235мг, 2,1ммоль) у DMF (4мл) швидко при 0°C додають розчин етил 2-бромогептаноату (0,47г, 2,0ммоль) у DMF (2мл). Реакційну суміш перемішують при 25°C протягом 15год. Вміст виливають у воду (20мл) і екстрагу-

ють етером (2×20мл). Комбіновані екстракти концентрують і залишок розчиняють у THF (5мл). До розчину у THF додають 1 N гідроксид літію (10мл) і вміст перемішують протягом 2год. Одержану в результаті суміш виливають у холодну 1N HCl (10мл) і екстрагують етером (2×20мл). Комбіновані екстракти промивають розсолон, висушують (безводн. Na₂SO₄) і концентрують in vacuo для одержання потрібної кислоти (0,35г, 74%).

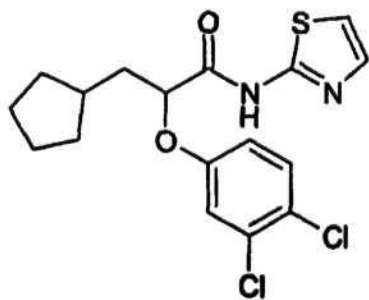
Розчин цієї необробленої кислоти (60мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-фторофенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгептанаміду (65мг, 78%).

LCMS (m/z): 323 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,86 (t, 3H), 1,29 (m, 4H), 1,48 (m, 2H), 1,98-2,01 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 6,84-7,00 (2 m, 4H), 7,01 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 10,00 (br, 1H).

Приклад 24

2-(3,4-дихлорофенокси)-3-циклопентил-N-1,3-тіазол-2-ілпропіонамід



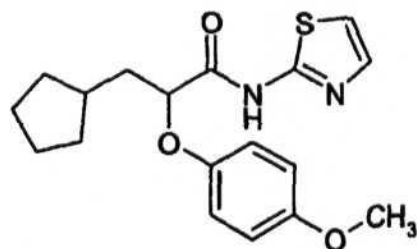
2-(3,4-дихлорофенокси)-3-циклопентилпропіонову кислоту (0,43г, 72%) одержують із 2-бromo-3-циклопентилпропіонової кислоти (0,44г, 2,0ммоль) та 3,4-дихлорофенолу (0,33г, 2,0ммоль) згідно з загальною процедурою В. Розчин цієї необробленої кислоти (75мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(3,4-дифторофенокси)-N-1,3-тіазол-2-ілгексанаміду (75мг, 78%).

LCMS (m/z): 385 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,16 (m, 2H), 1,50-2,08 (several m, 9H), 4,73 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 10,50 (br, 1H).

Приклад 25

2-(4-метоксифенокси)-3-циклопентил-N-1,3-тіазол-2-ілпропіонамід



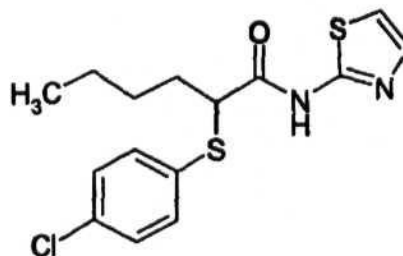
2-(4-метоксифенокси)-3-циклопентилпропіонову кислоту (0,36г, 68%) одержують із 2-бromo-3-циклопентилпропіонової кислоти (0,44г, 2,0ммоль) та 4-метоксифенолу (0,25г, 2,0ммоль) згідно з загальною процедурою В. Розчин цієї необробленої кислоти (65мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-метоксифенокси)-3-циклопентил-N-1,3-тіазол-2-ілпропіонамід (73мг, 85%).

LCMS (m/z): 347 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,16 (m, 2H), 1,50-2,08 (several m, 9H), 3,75 (s, 3H), 4,67 (m, 1H), 6,81 (m, 4H), 7,00 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 10,59 (br, 1H).

Приклад 26

Тіазол-2-іламід 2-(4-хлоро-фенілсульфаніл)-гексанової кислоти



До суміші етил 2-гідроксигексаноату (0,32г, 2,0ммоль), 4-хлоробензолтіолу (0,35г, 2,4ммоль) та трифенілфосфіну (0,63г, 2,4ммоль) у безводному THF (6мл) по краплях додають дізопропілазодикарбоксилат (0,47мл, 2,4ммоль) з перемішуванням при 0°C. Суміш перемішують при 0°C протягом 1год, а потім при 25°C протягом 8год. Розчинник видаляють і залишок очищують шляхом флеш-хроматографії [силікагель, етилацетат-гексани (1:20)] для одержання етил 2-(4-хлорофенілтіо)гексаноату (0,22г, 35%). Його розчиняють у THF (4мл), додають 1M розчин гідроксиду літію (10мл) і одержану в результаті суміш перемішують протягом 2год при 25°C. Підкислення розведеною HCl з наступним екстрагуванням етером (2×20мл) забезпечує 2-(4-хлорофенілтіо)гексанову кислоту (183мг, 91%).

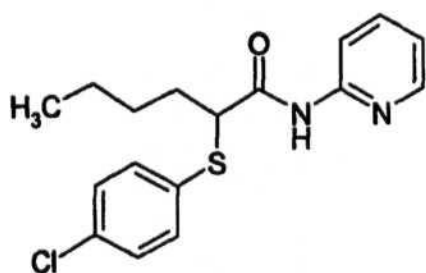
Розчин цієї кислоти (64мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-аміно-тіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання тіазол-2-іламід 2-(4-хлоро-фенілсульфаніл)-гексанової кислоти (74мг, 82%).

LCMS (m/z): 341 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,89 (t, 3H), 1,33-1,56 (m, 4H), 1,82 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 3,74 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 11,52 (br, 1H).

Приклад 27

Піридин-2-іламід 2-(4-хлоро-фенілсульфаніл)-гексанової кислоти



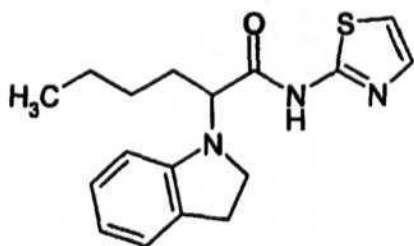
Розчин 2-(4-хлорофенілтіо)гексанової кислоти (64мг, 0,25ммоль) у THF (3мл) піддають реакції з 2-амінопіридином (56мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання піридин-2-іламіду 2-(4-хлоро-фенілсульфаніл)-гексанової кислоти (70мг, 85%).

LCMS (m/z): 335 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,91 (t, 3H), 1,35-1,56 (m, 4H), 1,82-1,87 (m, 1H), 1,96-2,02 (m, 1H), 3,73 (t, 1H), 7,03-7,06 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 2H), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,67-7,71 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,26-8,28 (m, 1H), 8,80 (br, 1H).

Приклад 28

2-(індолін-1-іл)-N-(1,3-тіазол-2-іл)гексанамід

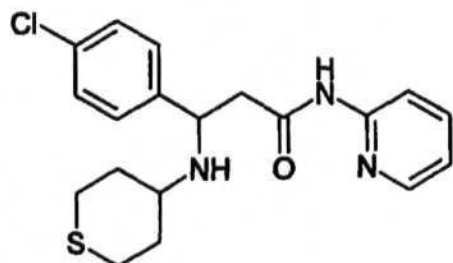


2-бromo-N-1,3-тіазол-2-ілгептанамід одержували з 2-бромогексанової кислоти (0,19г, 1ммоль) та 2-амінотіазолу (0,1г, 1ммоль), як описано для процедури Е. До реакційної суміші додавали індолін (0,3г, 2,5ммоль) і нагрівали при 80°C протягом 12год. Реакційну суміш концентрували і очищали шляхом колонкової хроматографії (силікагель, 10-20% етилацетат у гексанах) для одержання 2-(індолін-1-іл)-N-(1,3-тіазол-2-іл)гексанаміду (120мг, 38%).

LCMS (m/z): 316 (M+H)⁺

Приклад 29

3-(4-хлорофеніл)-N-піридин-2-іл-3-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іламіно)пропанамід

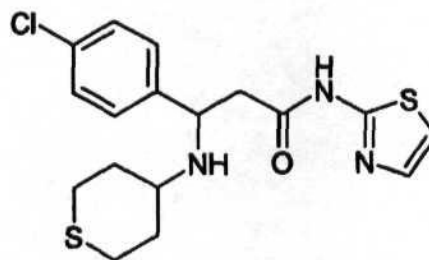


3-(4-хлорофеніл)-N-піридин-2-іл-3-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іламіно)пропанамід (206мг, 55%) одержують із 3-N-Вос-3-(4-хлорофеніл)пропіонової кислоти (300мг, 1ммоль), 2-амінопіридину (225мг, 2,4ммоль) та 4-тетрагідротіопіранону (127мг, 1,1ммоль) згідно з загальною процедурою F.

LCMS (m/z): 377 (M+2H)⁺

Приклад 30

3-(4-хлорофеніл)-3-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іламіно)-N-1,3-тіазол-2-ілпропанамід

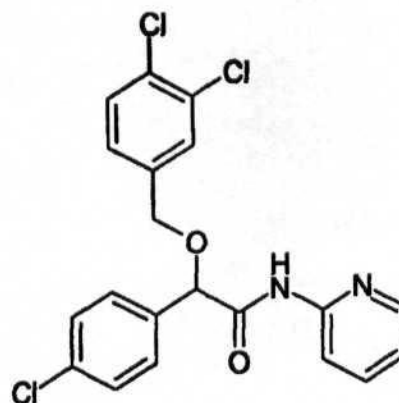


3-(4-хлорофеніл)-3-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іламіно)-N-1,3-тіазол-2-ілпропанамід (198мг, 52%) одержують із 3-N-Вос-3-(4-хлорофеніл)пропіонової кислоти (300мг, 1ммоль), 2-амінотіазолу (240мг, 2,4) та 4-тетрагідротіопіранону (127мг, 1,1ммоль) згідно з загальною процедурою F.

LCMS (m/z): 383 (M+2H)⁺

Приклад 31

2-(3,4-дихлоробензилокси)-2-(4-хлорофеніл)-N-піридин-2-ілацетамід



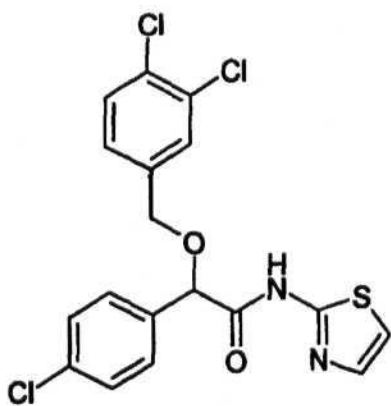
Розчин метилового естеру 4-хлоромигдалевої кислоти (402мг, 2ммоль) та 3,4-дихлоробензилброміду (0,48г, 2ммоль) у безводному етері (10мл) додають до суспензії оксиду срібла (1г) в етері (10мл) і перемішують протягом 2 днів. Усі тверді речовини відфільтровують і фільтрат концентрують і очищають шляхом колонкової хроматографії (силікагель, 10% етилацетат у гексанах) для одержання відповідного естеру. Гідроліз цього естеру здійснюють, як описано для процедури А, для одержання 2-(3,4-дихлоробензилокси)-2-(4-хлорофеніл) оцтової кислоти (358мг, 52%). Розчин цієї кислоти (86мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (57мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(3,4-дихлоробензил-окси)-2-(4-хлорофеніл)-N-піридин-2-ілацетаміду (72мг, 68%).

LCMS (m/z): 421 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 4,52 (dd, 2H), 4,90 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,37-7,44 (m, 6H), 7,68 (m, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,29 (m, 1H), 9,06 (br, 1H).

Приклад 32

2-(3,4-дихлоробензилокси)-2-(4-хлорофеніл)-N-1,3-тіазол-2-ілацетамід

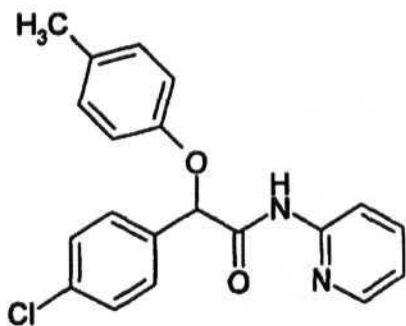


2-(3,4-дихлоробензилокси)-2-(4-хлорофеніл)оцтової кислоти (86мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(3,4-дихлоробензилокси)-2-(4-хлорофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іацетамід (68мг, 65%).

LCMS (m/z): 427 (M+H)⁺.

Приклад 33

2-(4-хлорофеніл)-2-(4-метилфенокси)-N-піридин-2-іацетамід

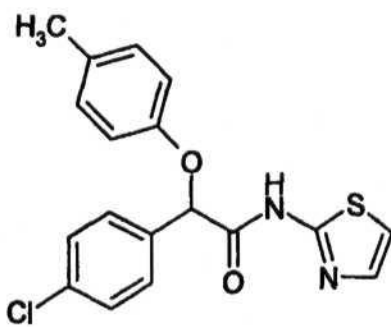


2-(4-метилфенокси)-2-(4-хлорофеніл) оцтову кислоту (276мг, 50%) одержують із метилового естеру 4-хлоромигдалевої кислоти (402мг, 2ммоль), 4-метилфенолу (260мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою А. Розчин цієї кислоти (70мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-хлорофеніл)-2-(4-метилфенокси)-N-піридин-2-іацетаміду (63мг, 72%).

LCMS (m/z): 354 (M+H)⁺

Приклад 34

2-(4-хлорофеніл)-2-(4-метилфенокси)-N-1,3-тіазол-2-іацетамід



Розчин 2-(4-метил-фенокси)-2-(4-хлорофеніл) оцтової кислоти (70мг, 0,25ммоль) у THF піддають

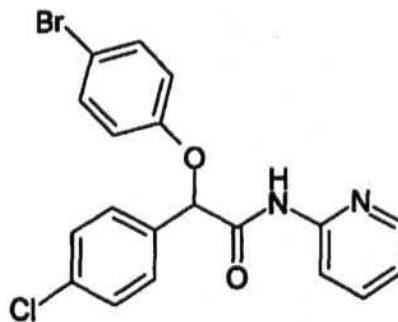
реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-хлорофеніл)-2-(4-метилфенокси)-N-1,3-тіазол-2-іацетаміду (66мг, 74%).

LCMS (m/z): 359 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 2,26 (s, 3H), 5,70 (s, 1H), 6,81 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,05-7,08 (dd, 2H), 7,34-7,36 (dd, 2H), 7,47-7,50 (m, 3H), 10,06 (br, 1H).

Приклад 35

2-(4-бромфенокси)-2-(4-хлорофеніл)-N-піридин-2-іацетамід



2-(4-бромфенокси)-2-(4-хлорофеніл) оцтову кислоту (450мг, 54%) одержують із метилового естеру 4-хлоромигдалевої кислоти (402мг, 2ммоль), 4-бромфенолу (415мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою А. Розчин цієї кислоти (104мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (56мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-бромфенокси)-2-(4-хлорофеніл)-N-піридин-2-іацетаміду (75мг, 72%).

LCMS (m/z): 418 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 5,59 (s, 1H), 6,84 (dd, 2H), 7,05-7,09 (dd, 1H), 7,31-7,38 (dd, 4H), 7,48-7,50 (dd, 2H), 7,67-7,72 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,29-8,30 (dd, 1H), 9,04 (br, 1H).

Приклад 36

2-(4-бромфенокси)-2-(4-хлорофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іацетамід



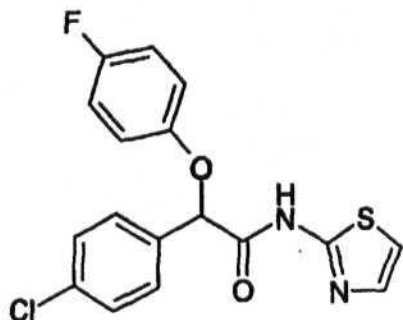
Розчин 2-(4-бромфенокси)-2-(4-хлорофеніл) оцтової кислоти (104мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,60ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-бромфенокси)-2-(4-хлорофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іацетаміду (78г, 74%).

LCMS (m/z): 424 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 5,70 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,02-7,03 (d, 1H), 7,35-7,40 (m, 4H), 7,45-7,48 (m, 3H), 10,13 (br, 1H).

Приклад 37

2-(4-хлорофеніл)-2-(4-фторофенокси)-N-1,3-тіазол-2-іацетамід

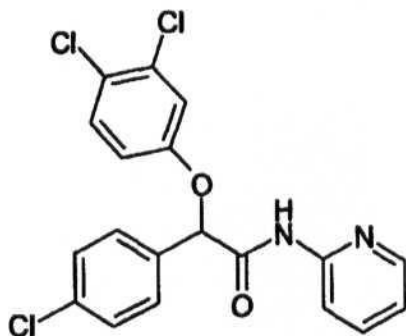


2-(4-фторофенокси)-2-(4-хлорофеніл) оцтову кислоту (296мг, 53%) одержують із метилового естеру 4-хлоро-мигдалевої кислоти (402мг, 2ммоль), 4-фторофенолу (269мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою А. Розчин цієї кислоти (70мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,60ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-хлорофеніл)-2-(4-фторофенокси)-N-1,3-тіазол-2-іацетаміду (71мг, 78%).

LCMS (m/z): 363 (M+ H)⁺

Приклад 38

2-(4-хлорофеніл)-2-(3,4-дихлорофенокси)-N-піридин-2-іацетамід



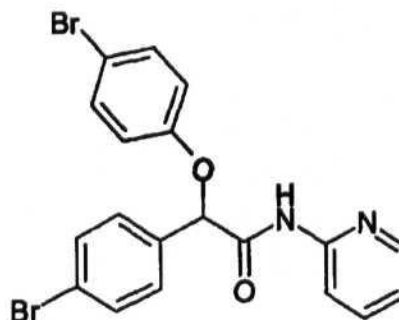
2-(3,4-дихлорофенокси)-2-(4-хлорофеніл) оцтову кислоту (363мг, 55%) одержують із метилового естеру 4-хлоро-мигдалевої кислоти (402мг, 2ммоль), 3,4-дихлорофенолу (390мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою А. Розчин цієї кислоти (83мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (56мг, 0,60ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-хлорофеніл)-2-(3,4-дихлорофенокси)-N-піридин-2-іацетаміду (82мг, 80%).

LCMS (m/z): 408 (M+ H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 4,92 (s, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,05-7,08 (dd, 2H), 7,7,34-7,36 (dd, 2H), 7,7,47-7,50 (m, 2H), 10,06 (br, 1H).

Приклад 39

2-(4-бромфенокси)-2-(4-бромфеніл)-N-піридин-2-іацетамід



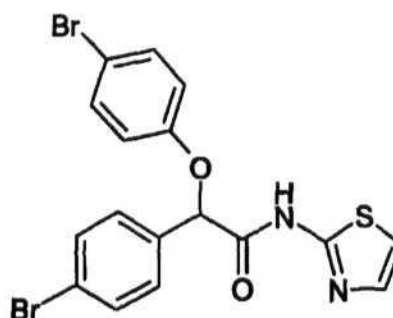
2-(4-бромфенокси)-2-(4-бромфеніл) оцтову кислоту (461мг, 60%) одержують із метилового естеру 4-бромомигдалевої кислоти (490мг, 2ммоль) та 4-бромфенолу (415мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою А. Розчин цієї кислоти (96мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (56мг, 0,60ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-бромфенокси)-2-(4-бромфеніл)-N-піридин-2-іацетаміду (104мг, 90%).

LCMS (m/z): 463 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 5,57 (s, 1H), 6,84 (d, 2H), 7,06-7,09 (t, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,78-7,72 (t, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 9,03 (s, 1H).

Приклад 40

2-(4-бромфенокси)-2-(4-бромфеніл)-N-1,3-тіазол-2-іацетамід



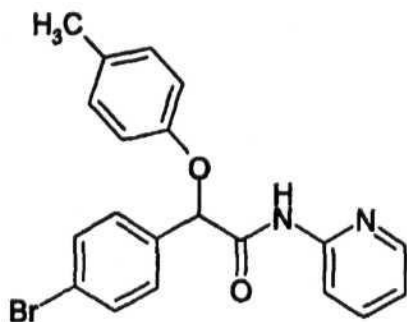
Розчин 2-(4-бромфенокси)-2-(4-бромфеніл) оцтової кислоти (96мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,60ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-бромфенокси)-2-(4-бромфеніл)-N-1,3-тіазол-2-іацетаміду (103г, 88%).

LCMS (m/z): 469 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 5,68 (s, 1H), 6,76-6,78 (dd, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 10,36 (br, 1H).

Приклад 41

2-(4-бромфеніл)-2-(4-метилфенокси)-N-піридин-2-іацетамід



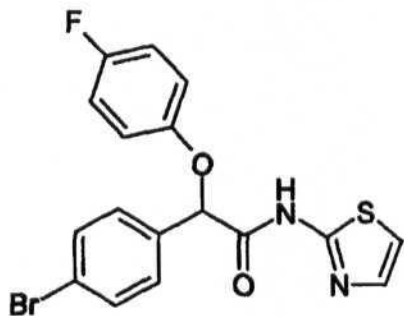
2-(4-метилфенокси)-2-(4-бромовеніл) оцтову кислоту (372мг, 58%) одержують із метилового естеру 4-бромомигдалевої кислоти (490мг, 2ммоль), 4-метилфенолу (260мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою А. Розчин цієї кислоти (80мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (56мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-бромовеніл)-2-(4-метилфенокси)-N-піридин-2-іацетаміду (89мг, 90%).

LCMS (m/z): 398 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 2,27 (s, 3H), 5,58 (s, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,07 (d, 3H), 7,45-7,52 (m, 4H), 7,69 (t, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 9,11 (s, 1H).

Приклад 42

2-(4-бромовеніл)-2-(4-фторофенокси)-N-1,3-тіазол-2-іацетамід

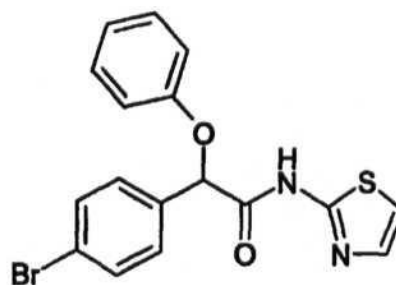


2-(4-фторофенокси)-2-(4-бромовеніл) оцтову кислоту (472мг, 58%) одержують із метилового естеру 4-бромомигдалевої кислоти (490мг, 2ммоль) та 4-фторофенолу (268мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою А. Розчин цієї кислоти (81мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-бромовеніл)-2-(4-фторофенокси)-N-1,3-тіазол-2-іацетаміду (73г, 72%).

LCMS (m/z): 408 (M+H)⁺

Приклад 43

2-(4-бромовеніл)-2-фенокси-N-1,3-тіазол-2-іацетамід



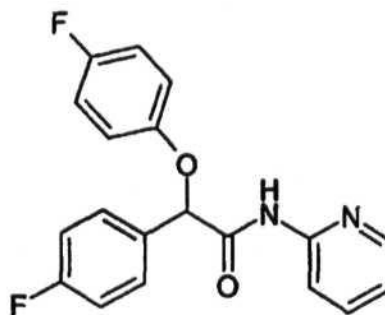
2-фенокси-2-(4-бромовеніл) оцтову кислоту (319мг, 52%) одержують із метилового естеру 4-бромомигдалевої кислоти (490мг, 2ммоль), фенолу (226мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою А. Розчин цієї кислоти (76,78мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-бромовеніл)-2-фенокси-N-1,3-тіазол-2-іацетаміду (82мг, 85%).

LCMS (m/z): 390 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 5,73 (s, 1H), 6,88-6,90 (dd, 2H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,24-7,28 (t, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,48-7,49 (dd, 1H), 7,50 (d, 2H), 10,50 (br, 1H).

Приклад 44

2-(4-фторофенокси)-2-(4-фторовеніл)-N-піридин-2-іацетамід

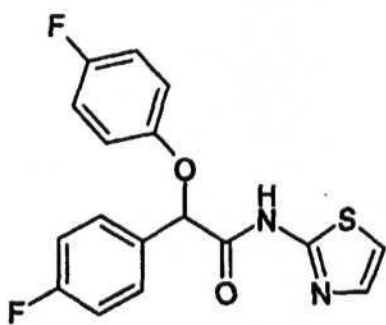


2-(4-фторофенокси)-2-(4-фторовеніл) оцтову кислоту (317мг, 60%) одержують із метилового естеру 4-фторомигдалевої кислоти (368мг, 2ммоль) та 4-фторофенолу (268мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою А. Розчин цієї кислоти (66мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (5мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-фторофенокси)-2-(4-фторовеніл)-N-піридин-2-іацетаміду (73мг, 76%).

LCMS (m/z): 341 (M+H)⁺

Приклад 45

2-(4-фторофенокси)-2-(4-фторовеніл)-N-1,3-тіазол-2-іацетамід



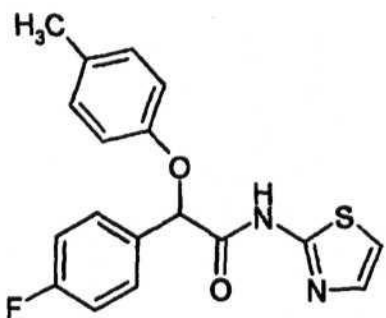
Розчин 2-(4-фторофенокси)-2-(4-фторофеніл) оцтової кислоти (66мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-фторофенокси)-2-(4-фторофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іацетаміду (73мг, 84%).

LCMS (m/z): 347 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 5,72 (d, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 10,42 (br, 1H).

Приклад 46

2-(4-фторофеніл)-2-(4-метилфенокси)-N-1,3-тіазол-2-іацетамід

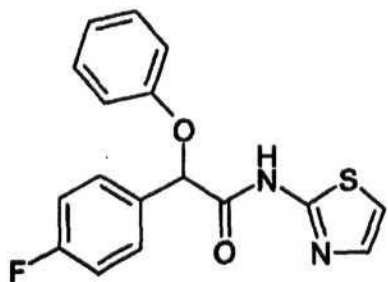


2-(4-метилфенокси)-2-(4-фторофеніл) оцтову кислоту (264мг, 50%) одержують із метилового естеру 4-фторомигдалевої кислоти (368мг, 2ммоль) та 4-метилфенолу (259мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою А. Розчин цієї кислоти (66мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-фторофеніл)-2-(4-метилфенокси)-N-1,3-тіазол-2-іацетаміду (69мг, 80%).

LCMS (m/z): 347 (M+H)⁺

Приклад 47

2-(4-фторофеніл)-2-фенокси-N-1,3-тіазол-2-іацетамід



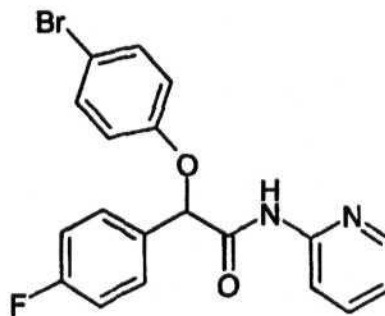
Розчин 2-фенокси-2-(4-фторофеніл) оцтової кислоти (62мг 0,25ммоль) у THF піддають реакції з

2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-фторофеніл)-2-фенокси-N-1,3-тіазол-2-іацетаміду (62мг, 75%).

LCMS (m/z): 329 (M+H)⁺

Приклад 48

2-(4-бромфенокси)-2-(4-фторофеніл)-N-піридин-2-іацетамід

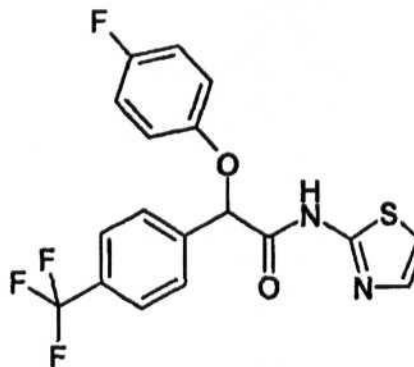


2-(4-бромфенокси)-2-(4-фторофеніл) оцтову кислоту (338мг, 52%) одержують із метилового естеру 4-фторомигдалевої кислоти (368мг, 2ммоль) та 4-бромфенолу (415мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою А. Розчин цієї кислоти (81мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (56мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-бромфенокси)-2-(4-фторофеніл)-N-піридин-2-іацетаміду (86мг, 86%).

LCMS (m/z): 402 (M+H)⁺

Приклад 49

2-(4-фторофенокси)-N-1,3-тіазол-2-іл-2-[4-трифторометилфеніл]ацетамід



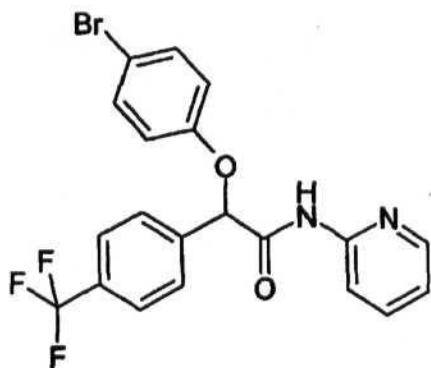
2-(4-фторофенокси)-2-(4-трифторометилфеніл) оцтову кислоту (390мг, 62%) одержують із метилового естеру 4-трифторометилмигдалевої кислоти (468мг, 2ммоль) та 4-фторофенолу (269мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою А. Розчин цієї кислоти (79мг, 0,5ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-фторофенокси)-N-1,3-тіазол-2-іл-2-[4-(трифторометил)феніл]ацетаміду (87мг, 88%).

LCMS (m/z): 397 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 5,67 (s, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,49 (m, 3H), 10,60 (br, 1H).

Приклад 50

2-(4-бромфенокси)-N-піридин-2-іл-2-[4-(трифторометил)феніл]ацетамід

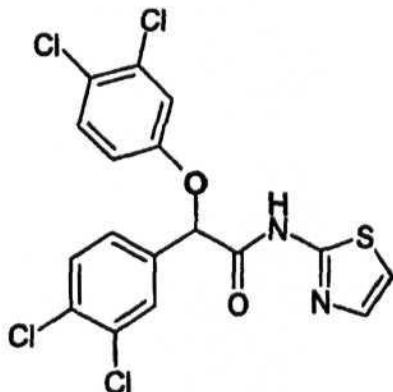


2-(4-бромфенокси)-2-(4-трифторометилфеніл)оцтову кислоту (405мг, 54%) одержують із метилового естеру 4-трифторометилмигдалевої кислоти (468мг, 2ммоль) та 4-бромфенолу (415мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою А. Розчин цієї кислоти (94мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (56мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-бромфенокси)-N-піридин-2-іл-2-[4-(трифторометил)феніл]-ацетаміду (102мг, 90%).

LCMS (m/z): 452 (M+H)⁺

Приклад 51

2-(3,4-дихлорофенокси)-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід



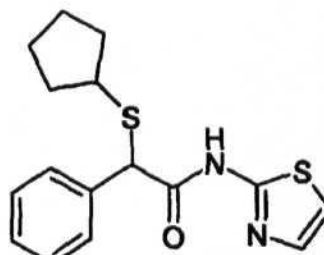
2-(3,4-дихлорофенокси)-2-(3,4-дихлорофеніл)оцтову кислоту (400мг, 55%) одержують із метилового естеру 3,4-дихлоромигдалевої кислоти (468мг, 2ммоль) та 3,4-дихлорофенолу (389 мг 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою А. Розчин цієї кислоти (91мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(3,4-дихлорофенокси)-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетаміду (72мг, 65%).

LCMS (m/z): 447 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 4,94 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,14-7,16 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,44-7,45 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 11,04 (br, 1H).

Приклад 52

2-циклопентилсульфаніл-2-феніл-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід



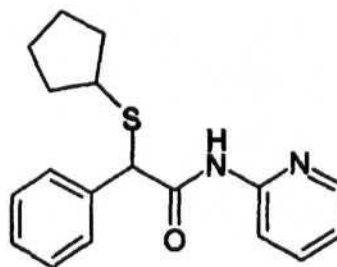
2-циклопентилтіо-2-фенілоцтову кислоту (330мг, 70%) одержують із метилового естеру 2-бромфенілоцтової кислоти (458мг, 2ммоль) та цикlopentантіолу (245мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою С. Розчин цієї кислоти (59мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-феніл-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетаміду (63мг, 79%).

LCMS (m/z): 319 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,48-1,55 (m, 4H), 1,72 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,26-7,36 (m, 5H), 8,38 (dd, 1H) і 10,9 (br, 1H).

Приклад 53

2-циклопентилсульфаніл-2-феніл-N-піридин-2-іл-ацетамід



Розчин 2-циклопентилтіо-2-фенілоцтової кислоти (59мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-феніл-N-піридин-2-іл-ацетаміду (59мг, 75%).

LCMS (m/z): 313 (M+H)⁺

LCMS (m/z): 314 (M+2H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,56-1,60 (m, 4H), 1,76 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,26-7,36 (m, 5H), 7,70 (t, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,29 (dd, 1H), і 9,26 (br, 1H).

Приклад 54

2-циклопентилсульфаніл-2-(4-фторофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід



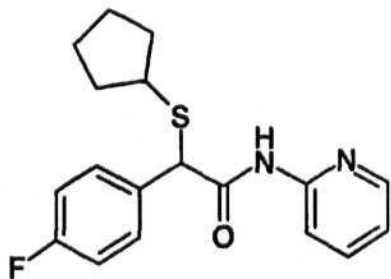
2-циклопентилтіо-2-(4-фторофеніл)оцтову кислоту (345мг, 68%) одержують із метилового естеру 2-бромо-2-(4-фторофеніл)оцтової кислоти (494мг, 2ммоль) та циклопентантиолу (245мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою С. Розчин цієї кислоти (64мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(4-фторофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетаміду (59мг, 70%).

LCMS (m/z): 337 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,48-1,62 (m, 4H), 1,68-1,78 (m, 2H), 1,94-2,04 (m, 2H), 3,06-3,15 (m, 1H), 4,79 (d, 1H), 7,01-7,05 (m, 2H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 10,79 (br, 1H).

Приклад 55

2-циклопентилсульфаніл-2-(4-фторофеніл)-N-піридин-2-іл-ацетамід



Розчин

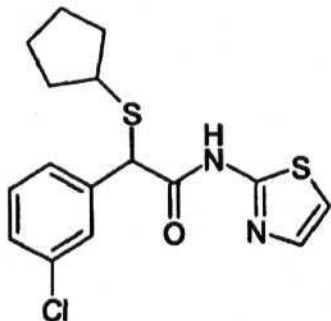
2-циклопентилтіо-2-(4-фторофеніл)оцтової кислоти (64мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (57мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(4-фторофеніл)-N-піридин-2-іл-ацетаміду (60мг, 72%).

LCMS (m/z): 331 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,50-1,62 (m, 4H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,87-2,08 (m, 2H), 3,09-3,16 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 7,01-7,07 (m, 3H), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,70-7,72 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,29-8,31 (m, 1H), 9,26 (br, 1H).

Приклад 56

2-циклопентилсульфаніл-2-(3-хлорофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід



2-циклопентилтіо-2-(3-хлорофеніл)оцтову кислоту (351мг, 65%) одержують із метилового естеру 2-бромо-2-(3-хлорофеніл)оцтової кислоти (527мг, 2ммоль) та циклопентантиолу (245мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою С. Розчин цієї кислоти (68мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною

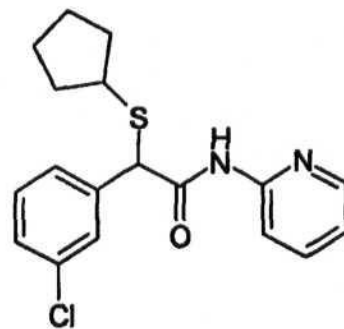
процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(3-хлорофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетаміду (63мг, 72%).

LCMS (m/z): 353 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,48-1,60 (m, 4H), 1,68-1,76 (m, 2H), 1,94-2,04 (m, 2H), 3,06-3,14 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 7,04-7,05 (d, 1H), 7,27-7,29 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,49-7,50 (d, 1H), 10,88 (br, 1H).

Приклад 57

2-циклопентилсульфаніл-2-(3-хлорофеніл)-N-піридин-2-іл-ацетамід



Розчин

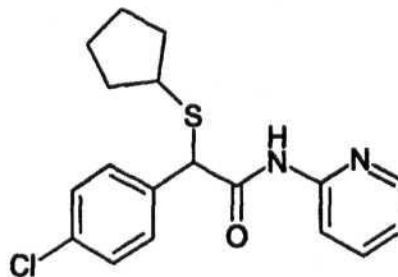
2-циклопентилтіо-2-(3-хлорофеніл)оцтової кислоти (68мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (57мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(3-хлорофеніл)-N-піридин-2-іл-ацетаміду (59мг, 68%).

LCMS (m/z): 347 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,52-1,64 (m, 4H), 1,70-1,84 (m, 2H), 1,89-2,08 (m, 2H), 3,09-3,15 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 7,02-7,10 (m, 3H), 7,40-7,42 (m, 2H), 7,70-7,72 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,32-8,33 (m, 1H), 9,34 (br, 1H).

Приклад 58

2-циклопентилсульфаніл-2-(4-хлорофеніл)-N-піридин-2-іл-ацетамід



2-циклопентилтіо-2-(4-хлорофеніл)оцтову кислоту (390мг, 72%) одержують із метилового естеру 2-бромо-2-(4-хлорофеніл)оцтової кислоти (528мг, 2ммоль) та циклопентантиолу (245мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою С. Розчин цієї кислоти (68мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(4-хлорофеніл)-N-піридин-2-іл-ацетаміду (62мг, 72%).

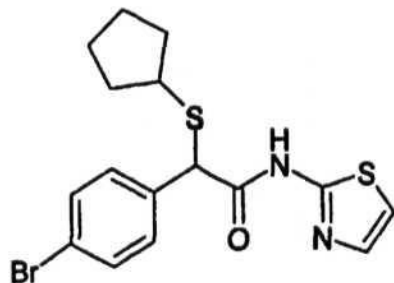
LCMS (m/z): 347 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,52-1,63 (m, 4H), 1,72-1,85 (m, 2H), 1,89-2,10 (m, 2H), 3,09-3,16 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 7,02-7,09 (m, 3H), 7,42-7,44 (m,

2H), 7,71-7,73 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,31-8,32 (m, 1H), 9,25 (br, 1H).

Приклад 59

2-циклопентилсульфаніл-2-(4-бромофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід



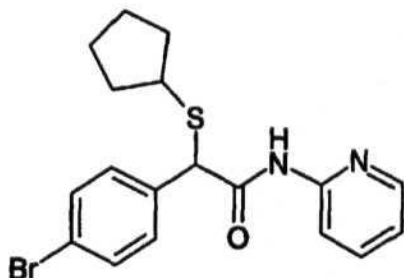
2-циклопентилтіо-2-(4-бромофеніл)оцтову кислоту (441мг, 70%) одержують із метилового естеру 2-бромо-2-(4-бромофеніл)оцтової кислоти (616мг, 2ммоль) та циклопентантіолу (245мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою С. Розчин цієї кислоти (79мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(4-бромофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетаміду (71мг, 72%).

LCMS (m/z): 398 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,48-1,61 (m, 4H), 1,68-1,76 (m, 2H), 1,96-2,02 (m, 2H), 3,07-3,12 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,28-7,30 (dd, 1H), 7,37-7,44 (m, 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 10,65 (br, 1H).

Приклад 60

2-циклопентилсульфаніл-2-(4-бромофеніл)-N-піридин-2-іл-ацетамід



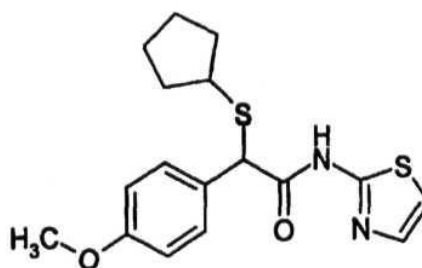
Розчин 2-циклопентилтіо-2-(4-бромофеніл)оцтової кислоти (79мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (57мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(4-бромофеніл)-N-піридин-2-іл-ацетаміду (73мг, 75%).

LCMS (m/z): 392 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,50-1,64 (m, 4H), 1,69-1,83 (m, 2H), 1,87-2,10 (m, 2H), 3,09-3,17 (p, 1H), 4,65 (s, 1H), 7,05-7,08 (dd, 1H), 7,31-7,36 (dd, 2H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,29-8,30 (m, 1H), 9,23 (br, 1H).

Приклад 61

2-циклопентилсульфаніл-2-(4-метоксифеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід



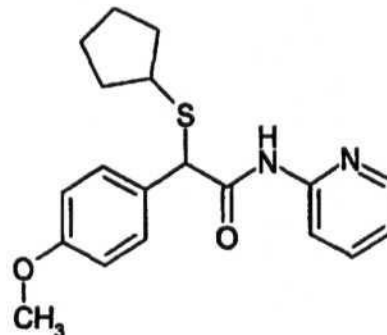
2-циклопентилтіо-2-(4-метоксифеніл)оцтової кислоти (319мг, 60%) одержують із метилового естеру 4-метоксимигдалевої кислоти (392мг, 2ммоль) та циклопентантіолу (245мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою D. Розчин цієї кислоти (67мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(4-метоксифеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетаміду (65мг, 75%).

LCMS (m/z): 349 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,46-1,63 (m, 4H), 1,68-1,78 (m, 2H), 1,93-2,06 (m, 2H), 3,06-3,13 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,75 (s, 1H), 6,84-6,88 (m, 2H), 7,00-7,02 (dd, 1H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,46-7,48 (dd, 1H), 10,41 (br, 1H).

Приклад 62

2-циклопентилсульфаніл-2-(4-метоксифеніл)-N-піридин-2-іл-ацетамід



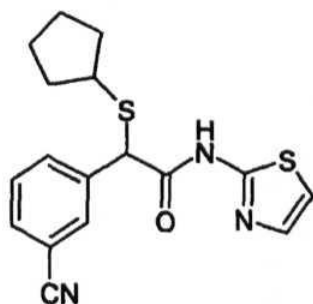
Розчин 2-циклопентилтіо-2-(4-метоксифеніл)оцтової кислоти (67мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(4-метоксифеніл)-N-піридин-2-іл-ацетаміду (60мг, 70%).

LCMS (m/z): 343 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,50-1,66 (m, 4H), 1,69-1,81 (m, 2H), 1,86-2,07 (m, 2H), 3,09-3,16 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,67 (s, 1H), 6,85-6,87 (m, 2H), 7,03-7,04 (m, 1H), 7,25-7,38 (m, 2H), 7,66-7,71 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,28-8,30 (m, 1H), 9,14 (br, 1H).

Приклад 63

2-циклопентилсульфаніл-2-(3-ціанофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід



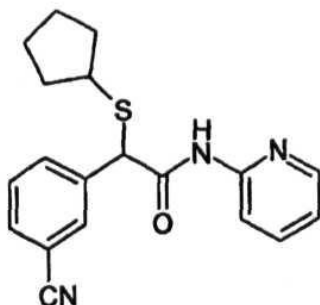
2-циклопентилтіо-2-(3-ціанофеніл)оцтову кислоту (323мг, 62%) одержують із метилового естеру 3-ціаномигдалевої кислоти (382мг, 2ммоль) та цикlopentантіолу (245мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою D. Розчин цієї кислоти (65мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою E для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(3-ціанофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетаміду (64мг, 74%).

LCMS (m/z): 344 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,48-1,61 (m, 4H), 1,68-1,78 (m, 2H), 1,91-2,20 (m, 2H), 3,05-3,12 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 7,07-7,08 (d, 1H), 7,45-7,47 (t, 1H), 7,50-7,51 (d, 1H), 7,58-7,60 (d, 1H), 7,68-7,70 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 11,28 (br, 1H).

Приклад 64

2-циклопентилсульфаніл-2-(3-ціанофеніл)-N-піридин-2-іл-ацетамід



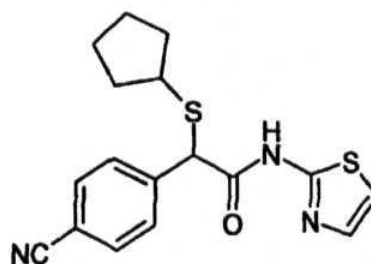
Розчин 2-циклопентилтіо-2-(3-ціанофеніл)оцтової кислоти (65мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (57мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою E для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(3-ціанофеніл)-N-піридин-2-іл-ацетаміду (61мг, 72%).

LCMS (m/z): 338 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,51-1,62 (m, 4H), 1,73-1,80 (m, 2H), 1,92-2,08 (m, 2H), 3,09-3,17 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 7,08-7,11 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,57-7,60 (m, 1H), 7,68-7,75 (m, 3H), 8,19 (d, 1H), 8,30-8,32 (m, 1H), 9,44 (br, 1H).

Приклад 65

2-циклопентилсульфаніл-2-(4-ціанофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід



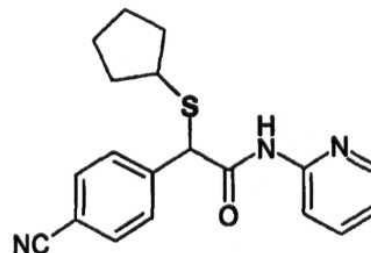
2-циклопентилтіо-2-(4-ціанофеніл)оцтову кислоту (313мг, 60%) одержують із метилового естеру 4-ціаномигдалевої кислоти (382мг, 2ммоль) та цикlopentантіолу (245мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою D. Розчин цієї кислоти (65мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою E для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(4-ціанофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетаміду (58мг, 68%).

LCMS (m/z): 344 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,46-1,57 (m, 4H), 1,72-1,78 (m, 2H), 1,94-2,04 (m, 2H), 3,04-3,12 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 7,02-7,04 (m, 2H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,63-7,66 (dd, 1H), 7,80-7,84 (m, 1H), 8,21-8,22 (m, 1H), 10,41 (br, 1H).

Приклад 66

2-циклопентилсульфаніл-2-(4-ціанофеніл)-N-піридин-2-іл-ацетамід



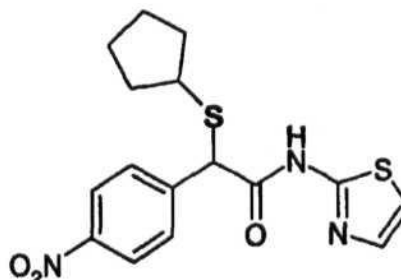
Розчин 2-(циклопентилтіо)-2-(4-ціанофеніл)оцтової кислоти (65мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (57мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою E для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(4-ціанофеніл)-N-піридин-2-іл-ацетаміду (67мг, 80%).

LCMS (m/z): 338 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,54-1,61 (m, 4H), 1,70-1,76 (m, 2H), 1,88-2,06 (m, 2H), 3,09-3,16 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,55-7,57 (m, 2H), 7,62-7,64 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,29-8,31 (m, 1H), 9,32 (br, 1H).

Приклад 67

2-циклопентилсульфаніл-2-(4-нітрофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід



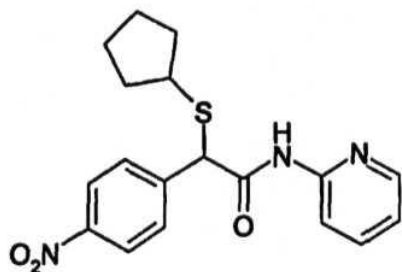
2-циклопентилтіо-2-(4-нітрофеніл)оцтову кислоту (270мг, 48%) одержують із метилового естеру 2-бромо-2-(4-нітрофеніл)оцтової кислоти (548мг, 2ммоль) та циклопентантіолу (245мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою С. Розчин цієї кислоти (70мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(4-нітрофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетаміду (67мг, 74%).

LCMS (m/z): 364 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,26 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 4,87 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 8,18 (m, 2H) і 11,2 (br, 1H).

Приклад 68

2-циклопентилсульфаніл-2-(4-нітрофеніл)-N-піридин-2-іл-ацетамід

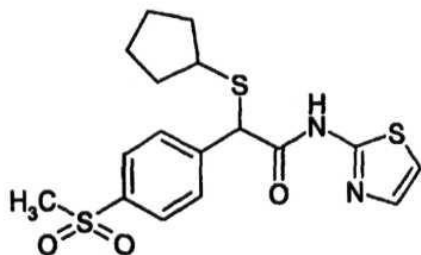


Розчин 2-циклопентилтіо-2-(4-нітрофеніл)оцтової кислоти (70мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (57мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(4-нітрофеніл)-N-піридин-2-іл-ацетаміду (63мг, 70%).

LCMS (m/z): 358 (M+H)⁺

Приклад 69

2-циклопентилсульфаніл-2-(4-метилсульфоніл)феніл-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід



2-циклопентилтіо-2-(4-метилсульфонілфеніл)оцтової кислоти (471мг, 75%) одержують із метилового естеру 2-бромо-2-(4-метилсульфонілфеніл)оцтової кислоти (614мг, 2ммоль) та циклопентантіолу (245мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою С. Розчин цієї кислоти (79мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(4-метилсульфонілфеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетаміду (84мг, 85%).

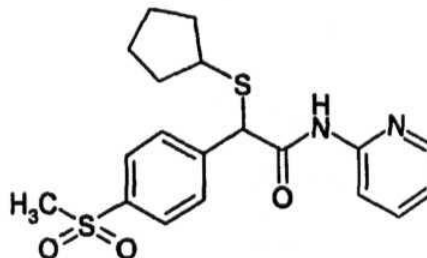
LCMS (m/z): 397 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,59 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,13 (m, 1H), 4,83

(s, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,93 (m, 2H), 10,31 (br, 1H).

Приклад 70

2-циклопентилсульфаніл-2-(4-метилсульфонілфеніл)-N-піридин-2-іл-ацетамід



Розчин

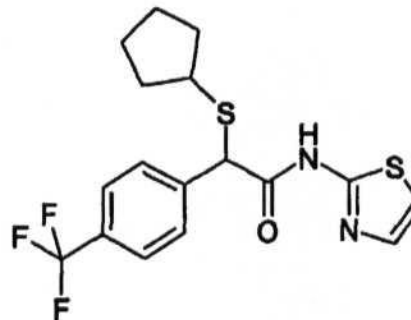
2-циклопентилтіо-2-(4-метилсульфонілфеніл)оцтової кислоти (79мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (57мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(4-метилсульфонілфеніл)-N-піридин-2-іл-ацетаміду (80мг, 82%).

LCMS (m/z): 391 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,58 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,91 (m, 2H), 8,17 (d, 1H), 8,32 (m, 1H), 9,32 (br, 1H).

Приклад 71

2-циклопентилсульфаніл-2-(4-трифлорометил)феніл-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід



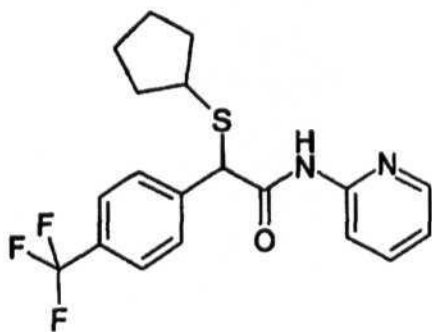
2-циклопентилтіо-2-(4-трифлорометилфеніл)оцтову кислоту (413мг, 68%) одержують із метилового естеру 2-бромо-2-(4-трифлорометилфеніл)оцтової кислоти (594мг, 2ммоль) та циклопентантіолу (245мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою С. Розчин цієї кислоти (76мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(4-трифлорометилфеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетаміду (82мг, 8,5%).

LCMS (m/z): 387 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,50-1,62 (m, 4H), 1,71-1,80 (m, 2H), 1,96-2,08 (m, 2H), 3,06-3,16 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 7,03-7,048 (d, 1H), 7,48-7,49 (d, 1H), 7,53-7,55 (d, 2H), 7,6-7,62 (d, 2H), 10,51 (br, 1H).

Приклад 72

2-циклопентилсульфаніл-2-(4-трифлорометил)феніл-N-піридин-2-іл-ацетамід



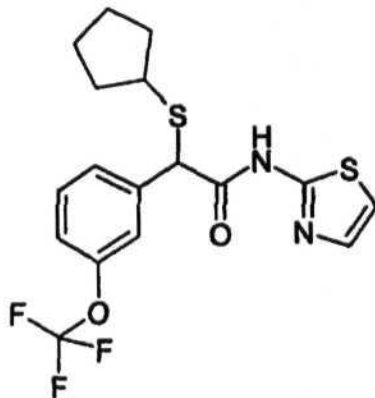
Розчин 2-циклопентилтіо-2-(4-трифторометил-феніл)оцтової кислоти (76мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (57мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(4-трифторометилфеніл)-N-піридин-2-іл-ацетаміду (76мг, 80%).

LCMS (m/z): 381 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,57-1,65 (m, 4H), 1,70-1,81 (m, 2H), 1,93-2,05 (m, 2H), 3,11-3,17 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,24-7,25 (m, 1H), 7,56-7,61 (m, 3H), 7,69-7,74 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,29-8,31 (m, 1H), 9,34 (br, 1H).

Приклад 73

2-циклопентилсульфаніл-2-(3-трифторометоксифеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід



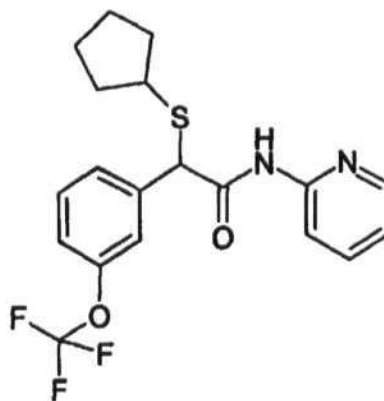
2-циклопентилтіо-2-(3-трифторометоксифеніл)оцтову кислоту (416мг, 65%) одержують із метилового естеру 2-бромо-2-(3-трифторометоксифеніл)оцтової кислоти (626мг, 2ммоль) та циклопентантіолу (245мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою С. Розчин цієї кислоти (80мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(3-трифторометоксифеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетаміду (78мг, 78%).

LCMS (m/z): 403 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,61 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 10,25 (br, 1H).

Приклад 74

2-циклопентилсульфаніл-2-(3-трифторометоксифеніл)-N-піридин-2-іл-ацетамід



Розчин

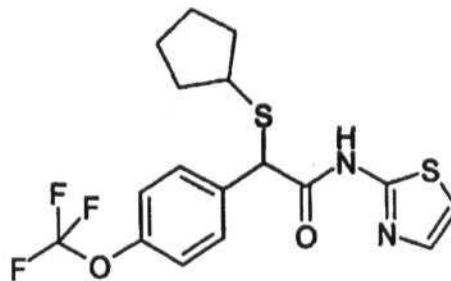
2-циклопентилтіо-2-(3-трифторометоксифеніл)оцтової кислоти (80мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (57мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(3-трифторометоксифеніл)-N-піридин-2-іл-ацетаміду (ТТР-00176052) (71мг, 72%).

LCMS (m/z): 397 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,58 (m, 4H), 1,73 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,31 (m, 1H) і 9,25 (br, 1H).

Приклад 75

2-циклопентилсульфаніл-2-(4-трифторометоксифеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід



2-циклопентилтіо-2-(4-

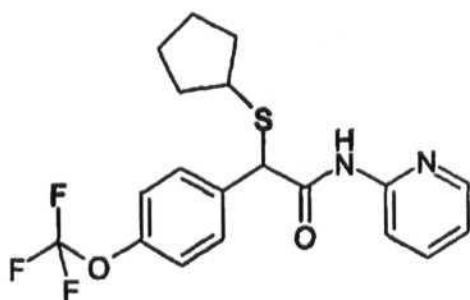
трифторометоксифеніл)оцтову кислоту (448мг, 70%) одержують із метилового естеру 2-бромо-2-(4-трифторометоксифеніл)оцтової кислоти (626мг, 2ммоль) та циклопентантіолу (245мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою С. Розчин цієї кислоти (80мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(4-трифторометоксифеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетаміду (85мг, 85%).

LCMS (m/z): 403 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,55 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,47 (m, 3H), 10,87 (br, 1H).

Приклад 76

2-циклопентилсульфаніл-2-(4-трифторометоксифеніл)-N-піридин-2-іл-ацетамід



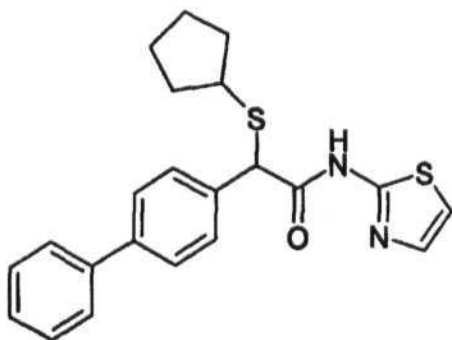
Розчин 2-циклопентилтіо-2-(4-трифторометоксифеніл)оцтової кислоти (80мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (57мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(4-трифторометоксифеніл)-N-піридин-2-іл-ацетаміду (79мг, 80%).

LCMS (m/z): 397 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,58 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,18 (dd, 2H), 7,47 (dd, 2H), 7,71 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,31 (m, 1H), 9,25 (br, 1H).

Приклад 77

2-циклопентилсульфаніл-2-(4-феніл)феніл-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід



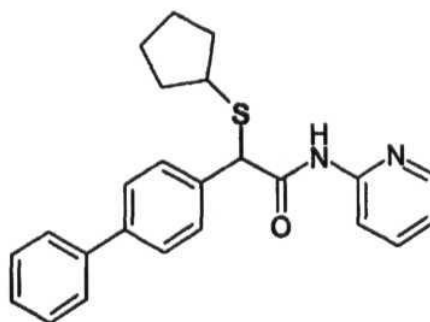
2-циклопентилтіо-2-(4-феніл)фенілоцтову кислоту (406мг, 65%) одержують із метилового естеру 2-бromo-біфенілоцтової кислоти (610мг, 2ммоль) та цикlopentантіолу (245мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою С. Розчин цієї кислоти (78мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(4-феніл)феніл-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетаміду (69мг, 70%).

LCMS (m/z): 395 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,47-1,66 (m, 4H), 1,72-1,81 (m, 2H), 1,99-2,21 (m, 2H), 3,10-3,22 (p, 1H), 4,83 (s, 1H), 6,99-7,01 (m, 1H), 7,41-7,58 (m, 6H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,67-7,77 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 10,42 (br, 1H).

Приклад 78

2-циклопентилсульфаніл-2-(4-феніл)феніл-N-піридин-2-іл-ацетамід



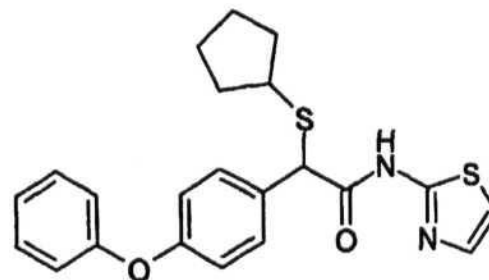
Розчин 2-циклопентилтіо-2-(4-феніл)фенілоцтової кислоти (78мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (57мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(4-феніл)феніл-N-піридин-2-іл-ацетаміду (76мг, 78%).

LCMS (m/z): 389 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,53-1,62 (m, 4H), 1,71-1,78 (m, 2H), 2,01-2,12 (m, 2H), 3,08-3,20 (p, 1H), 4,92 (s, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,25-7,58 (m, 6H), 7,61-7,67 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,82-7,86 (m, 1H), 8,29-8,31 (m, 1H), 8,33-8,36 (m, 1H), 8,46-8,48 (d, 1H), 10,39 (br, 1H).

Приклад 79

2-циклопентилсульфаніл-2-(4-феноксифеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід



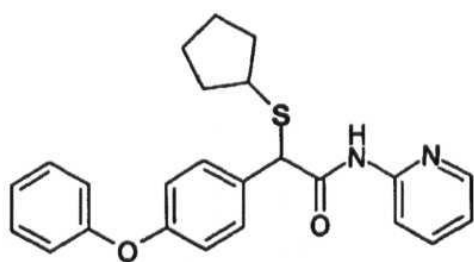
2-циклопентилтіо-2-(4-феноксифеніл)оцтову кислоту (459мг, 70%) одержують із метилового естеру 2-бromo-(4-феноксифеніл)оцтової кислоти (642мг, 2ммоль) та cyclopentантіолу (245мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою С. Розчин цієї кислоти (82мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(4-феноксифеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетаміду (81мг, 79%).

LCMS (m/z): 411 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,60 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 6,95-7,12 (m, 5H), 7,34 (t, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,73 (t, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,30 (dd, 1H) і 9,39 (br, 1H).

Приклад 80

2-циклопентилсульфаніл-2-(4-феноксифеніл)-N-піридин-2-іл-ацетамід



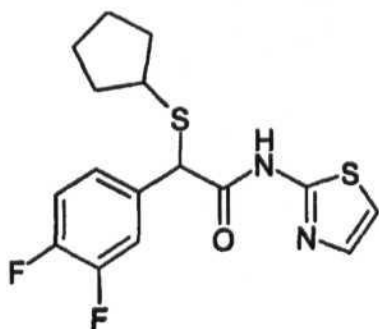
Розчин 2-циклопентилтіо-2-(4-феноксифеніл)оцтової кислоти (82мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (57мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(4-феноксифеніл)-N-піридин-2-іл-ацетаміду (79мг, 78%).

LCMS (m/z): 405 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,53-1,56 (m, 4H), 1,72 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 6,99 (m, 4H), 7,14 (m, 2H), 7,29-7,44 (m, 4H), 7,49 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H) і 10,93 (br, 1H).

Приклад 81

2-циклопентилсульфаніл-2-(3,4-дифторофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід



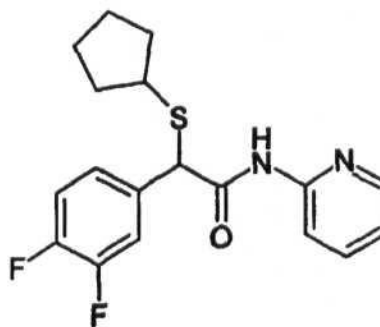
2-циклопентилтіо-2-(3,4-дифторофеніл)оцтову кислоту (316мг, 58%) одержують із метилового естеру 2-бромо-2-(3,4-дифторофеніл)оцтової кислоти (530мг, 2ммоль) та цикlopentантіолу (245мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою С. Розчин цієї кислоти (68мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(3,4-дифторофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетаміду (66мг, 75%).

LCMS (m/z): 355 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,50-1,55 (m, 4H), 1,70-1,74 (m, 2H), 1,87-2,02 (m, 2H), 3,03-3,09 (m, 1H), 4,74 (d, 1H), 7,06-7,18 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,70-7,74 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,29-8,31 (m, 1H), 9,28 (br, 1H).

Приклад 82

2-циклопентилсульфаніл-2-(3,4-дифторофеніл)-N-піридин-2-іл-ацетамід



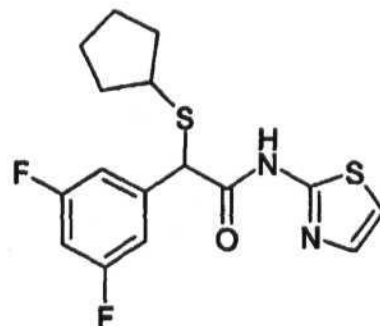
Розчин 2-циклопентилтіо-2-(3,4-дифторофеніл)оцтової кислоти (68мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (57мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(3,4-дифторофеніл)-N-піридин-2-іл-ацетаміду (61мг, 70%).

LCMS (m/z): 349 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,50-1,62 (m, 4H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,87-2,08 (m, 2H), 3,09-3,16 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 7,01-7,08 (m, 3H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,72-7,74 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,30-8,32 (m, 1H), 9,88 (br, 1H).

Приклад 83

2-циклопентилсульфаніл-2-(3,5-дифторофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід



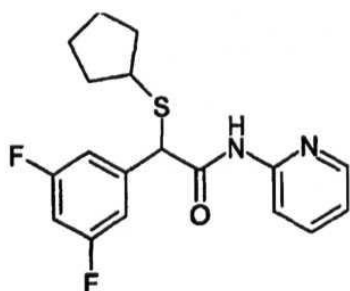
2-циклопентилтіо-2-(3,5-дифторофеніл)оцтову кислоту (326мг, 60%) одержують із метилового естеру 2-бромо-2-(3,5-дифторофеніл)оцтової кислоти (530мг, 2ммоль) та цикlopentантіолу (245мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою С. Розчин цієї кислоти (68мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(3,5-дифторофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетаміду (62мг, 70%).

LCMS (m/z): 355 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,48-1,55 (m, 4H), 1,71-1,75 (m, 2H), 1,87-2,05 (m, 2H), 3,04-3,09 (m, 1H), 4,75 (d, 1H), 7,08-7,16 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,71-7,74 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,29-8,32 (m, 1H), 9,66 (br, 1H).

Приклад 84

2-циклопентилсульфаніл-2-(3,5-дифторофеніл)-N-піридин-2-іл-ацетамід

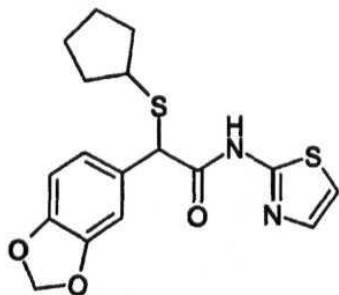


Розчин 2-циклопентилтіо-2-(3,5-дифторофеніл)оцтової кислоти (68мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (57мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(3,5-дифторофеніл)-N-піридин-2-іл-ацетаміду (66мг, 76%).

LCMS (m/z): 349 (M+H)⁺.

Приклад 85

2-циклопентилсульфаніл-2-(3,4-(метилендіокси)феніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід



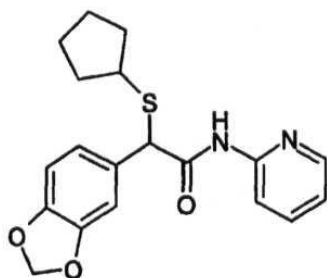
2-циклопентилтіо-2-[3,4-(метилендіокси)феніл]оцтову кислоту (336мг, 60%) одержують із метилового естеру 3,4-(метилендіокси)мигдалевої кислоти (420мг, 2ммоль) та циклопентантіолу (245мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою D. Розчин цієї кислоти (70мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-[3,4-(метилендіокси)феніл]-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетаміду (59мг, 65%).

LCMS (m/z): 363 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,46-1,61 (m, 4H), 1,68-1,79 (m, 2H), 1,92-2,34 (m, 2H), 3,05-3,12 (m, 1H), 4,71 (s, 3H), 5,94-5,95 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 10,61 (br, 1H).

Приклад 86

2-циклопентилсульфаніл-2-(3,4-(метилендіокси)феніл)-N-піридин-2-іл-ацетамід



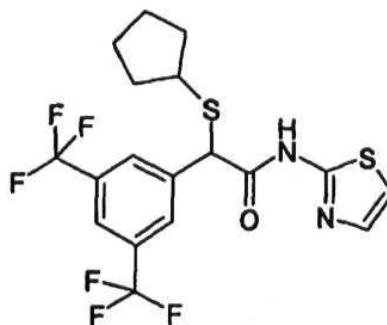
Розчин 2-циклопентилтіо-2-[3,4-(метилендіокси)феніл]оцтової кислоти (70мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (57мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-[3,4-(метилендіокси)феніл]-N-піридин-2-іл-ацетаміду (53мг, 60%).

LCMS (m/z): 357 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,48-1,62 (m, 4H), 1,67-1,78 (m, 2H), 1,92-2,08 (m, 2H), 3,06-3,14 (m, 1H), 4,62 (s, 3H), 5,93 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,67-7,71 (t, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 9,17 (s, 1H).

Приклад 87

2-циклопентилсульфаніл-2-(3,5-біс(трифторометил)феніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід



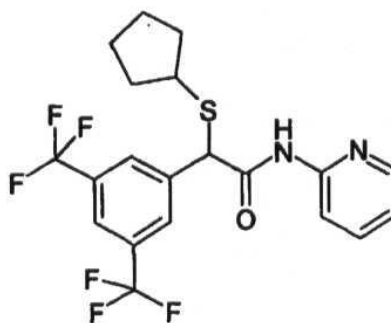
2-циклопентилтіо-2-[3,5-біс(трифторометил)феніл]оцтову кислоту (521мг, 70%) одержують із метилового естеру 2-бromo-2-[3,5-біс(трифторометил)феніл]оцтової кислоти (730мг, 2ммоль) та циклопентантіолу (245мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою C. Розчин цієї кислоти (93мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-[3,5-біс(трифторометил)феніл]-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетаміду (93мг, 82%).

LCMS (m/z): 455 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,51-1,64 (m, 4H), 1,69-1,78 (m, 2H), 1,92-2,00 (m, 2H), 3,14-3,22 (p, 1H), 4,91 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,80 (br, 1H), 8,8,10 (8, 1H), 11,12 (br, 1H).

Приклад 88

2-циклопентилсульфаніл-2-[3,5-біс(трифторометил)феніл]-N-піридин-2-іл-ацетамід



Розчин 2-циклопентилтіо-2-[3,5-біс(трифторометил)феніл]оцтової кислоти (93мг, 0,25ммоль) у

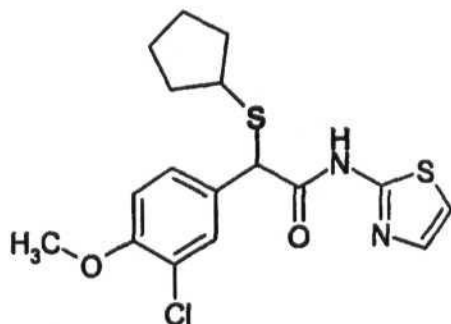
THF піддають реакції з 2-амінопіридином (57мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-[3,5-біс(трифторометил)феніл]-N-піридин-2-іл-ацетаміду (90мг, 80%).

LCMS (m/z): 449 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,52-1,60 (m, 4H), 1,64-1,78 (m, 2H), 1,92-1,99 (m, 2H), 3,26-3,32 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,21-8,33 (dd, 1H), 11,12 (br, 1H).

Приклад 89

2-циклопентилсульфаніл-2-(3-хлоро-4-метокси)феніл-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід



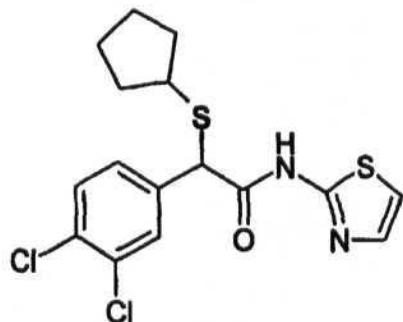
2-циклопентилтіо-2-(3-хлоро-4-метоксифеніл)оцтову кислоту (421мг, 70%) одержують із метилового естеру 2-бромо-2-(3-хлоро-4-метоксифеніл)оцтової кислоти (588мг, 2ммоль) та цикlopentантіолу (245мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою С. Розчин цієї кислоти (75мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(3-хлоро-4-метоксифеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетаміду (77мг, 80%).

LCMS (m/z): 383 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,60 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,70 (s, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 9,96 (br, 1H).

Приклад 90

2-циклопентилсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-тіазол-2-іл-ацетамід



2-(циклопентилтіо)-2-(3,4-дихлорофеніл)оцтову кислоту (458мг, 75%) одержують із метилового естеру 2-бромо-2-(3,4-дихлорофеніл)оцтової кислоти (594мг, 2ммоль) та цикlopentантіолу (245мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою С. Розчин цієї кислоти (76мг,

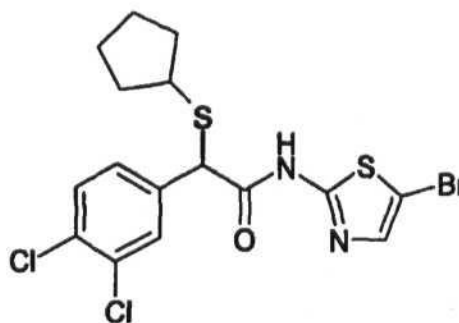
0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-тіазол-2-іл-ацетаміду (87мг, 90%).

LCMS (m/z): 387 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,48-1,62 (m, 4H), 1,71-1,80 (m, 2H), 1,96-2,05 (m, 2H), 3,08-3,15 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 7,03-7,04 (dd, 1H), 7,24-7,26 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 10,25 (br, 1H).

Приклад 91

N-(5-бромо-1,3-тіазол-2-іл)-2-(циклопентилтіо)-2-(3,4-дихлорофеніл) ацетамід



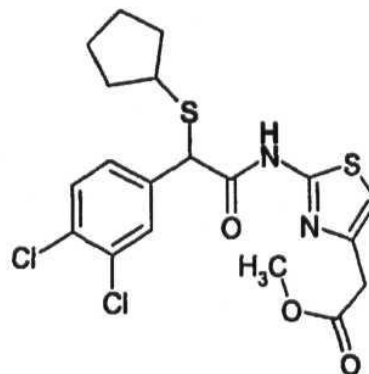
Розчин

2-(циклопентилтіо)-2-(3,4-дихлорофеніл) оцтової кислоти (76мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-аміно-5-бромо-тіазолом (107мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання N-(5-бромо-1,3-тіазол-2-іл)-2-(циклопентилтіо)-2-(3,4-дихлорофеніл)ацетаміду (93мг, 80%).

LCMS 467 (m/z): (M+2H)⁺

Приклад 92

2-циклопентилсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-[(4-метоксикарбонілметил)-1,3-тіазол-2-іл]-ацетамід

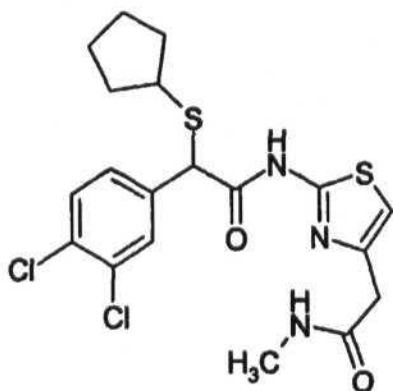


Розчин 2-циклопентилтіо-2-(3,4-дихлорофеніл)оцтової кислоти (76мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з метил-2-аміно-4-тіазолацетатом (103мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-[(4-метокси-карбонілметил)-1,3-тіазол-2-іл]-ацетаміду (86мг, 75%).

LCMS (m/z): 459 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,56 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 3,72 (d, 5H), 4,70 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 10,16 (br, 1H).

Приклад 93
2-циклопентилсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-[(4-метиламінокарбонілметил)-1,3-тіазол-2-іл]-ацетамід



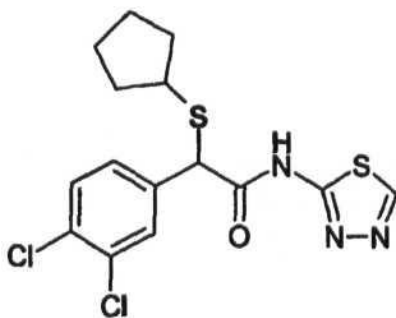
2-циклопентилсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-[(4-метоксикарбонілметил)-1,3-тіазол-2-іл]-ацетамід (114мг, 0,25ммоль) нагрівають з 2N розчином метиламіну у THF (5мл) протягом 6год. Суміш концентрують і залишок очищають шляхом колонкової хроматографії (гексанітилацетат, 1:1) для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-[(4-метиламінокарбонілметил)-1,3-тіазол-2-іл]-ацетаміду (108,95%).

LCMS (m/z): 459 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,58 (m, 4H), 1,76 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 2,81 (d, 3H), 3,12 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 10,10 (br, 1H).

Приклад 94

2-(циклопентилтіо)-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-1,3,4-тіадіазол-2-іл-ацетамід

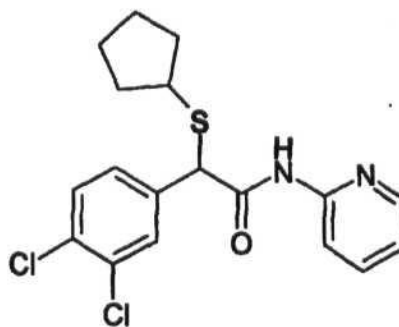


Розчин 2-(циклопентилтіо)-2-(3,4-дихлорофеніл) оцтової кислоти (76мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіадіазолом (120мг, 1,2ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(циклопентилтіо)-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-1,3,4-тіадіазол-2-іл-ацетаміду (79мг, 82%).

LCMS (m/z): 389 (M+2H)⁺

Приклад 95

2-циклопентилсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-піридиніл-2-іл-ацетамід



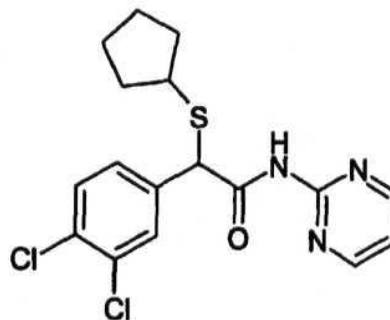
Розчин 2-(циклопентилтіо)-2-(3,4-дихлорофеніл) оцтової кислоти (76мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (56мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-піридиніл-2-іл-ацетаміду (84мг, 88%).

LCMS (m/z): 381 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,52-1,61 (m, 4H), 1,67-1,81 (m, 2H), 1,89-2,10 (m, 2H), 3,08-3,17 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 7,03-7,08 (m, 3H), 7,41-7,42 (m, 1H), 7,73-7,75 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,31-8,32 (m, 1H), 9,66 (br, 1H).

Приклад 96

2-циклопентилсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-піримідин-2-іл-ацетамід



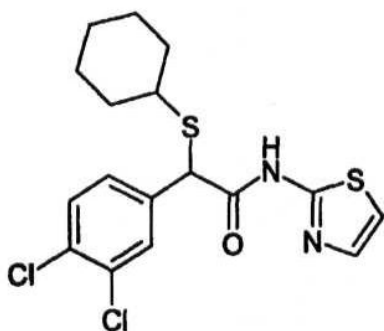
Розчин 2-(циклопентилтіо)-2-(3,4-дихлорофеніл) оцтової кислоти (76мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіримідином (57мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклопентилсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-піримідин-2-іл-ацетаміду (81мг, 85%).

LCMS (m/z): 382 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,53-1,57 (m, 4H), 1,70-1,75 (m, 2H), 1,99-2,04 (m, 2H), 3,11-3,18 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 7,07-7,09 (t, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,11-8,13 (dd, 1H), 8,65 (d, 1H), 9,82 (br, 1H).

Приклад 97

2-циклогексилсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід



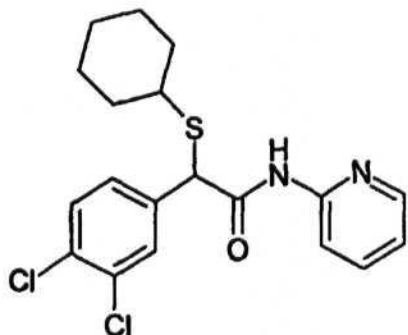
2-циклогексилтіо-2-(3,4-дихлорофеніл)оцтової кислоти (458мг, 75%) одержують із метилового естеру 2-бромо-2-(3,4-дихлорофеніл)оцтової кислоти (594мг, 2ммоль) та циклогексантиолу (278мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою С. Розчин цієї кислоти (76мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклогексилсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетаміду (72мг, 72%).

LCMS (m/z): 401 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,84-0,87 (m, 1H), 1,09-1,41 (m, 4H), 1,48-2,02 (m, 4H), 2,65-2,78 (m, 1H), 4,87 (s, 1H), 6,98-7,04 (dd, 1H), 7,33-7,35 (dd, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,62-7,67 (dd, 1H), 11,64 (br, 1H).

Приклад 98

2-циклогексилсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-піридин-2-іл-ацетамід



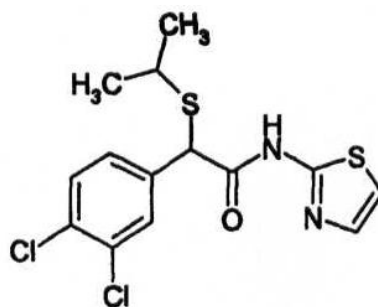
Розчин 2-циклогексилтіо-2-(3,4-дихлорофеніл)оцтової кислоти (76мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (57мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-циклогексилсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-піридин-2-іл-ацетаміду (TTP-00176116 (69мг, 70%).

LCMS (m/z): 395 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,81-0,89 (m, 1H), 1,24-1,47 (m, 4H), 1,60-2,11 (m, 4H), 2,74-2,81 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,26-7,33 (m, 1H), 7,37-7,41 (dd, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,69-7,74 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,31-8,32 (dd, 1H), 9,34 (br, 1H).

Приклад 99

2-ізопропілсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід



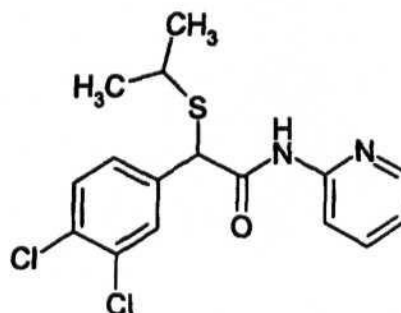
2-ізопропілтіо-2-(3,4-дихлорофеніл)оцтової кислоти (458мг, 75%) одержують із метилового естеру 2-бромо-2-(3,4-дихлорофеніл)оцтової кислоти (594мг, 2ммоль) та ізопропантіолу (183мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою С. Розчин цієї кислоти (76мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-ізопропілсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетаміду (TTP-00176084 (67мг, 74%).

LCMS (m/z): 361 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,24-1,27 (dd, 6H), 2,91-3,10 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 7,01-7,03 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,97-7,99 (dd, 1H), 11,24 (br, 1H).

Приклад 100

2-ізопропілсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-піридин-2-іл-ацетамід



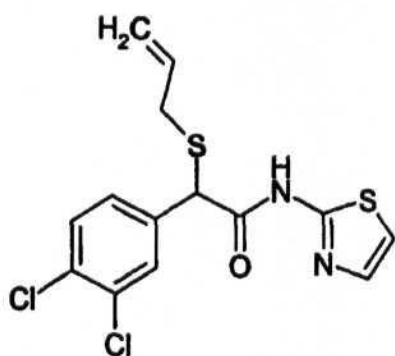
Розчин 2-ізопропілтіо-2-(3,4-дихлорофеніл)оцтової кислоти (76мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (57мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-ізопропілсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-піридин-2-іл-ацетаміду (64мг, 72%).

LCMS (m/z): 355 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,30-1,33 (dd, 6H), 2,97-3,05 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,68-7,73 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,29-8,31 (m, 1H), 9,31 (br, 1H).

Приклад 101

2-алілсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід



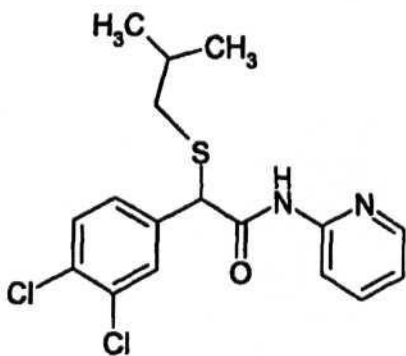
2-алілітіо-2-(3,4-дихлорофеніл)оцтову кислоту (458мг, 75%) одержують із метилового естеру 2-бromo-2-(3,4-дихлорофеніл)оцтової кислоти (594мг, 2ммоль) та алілітіолу (178мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою С. Розчин цієї кислоти (76мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-алілсульфаніл-2-(3,4-дихлорофеніл)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетаміду (72мг, 80%).

LCMS (m/z): 359 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 3,09-3,25 (m, 2H), 2,91-3,10 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 5,05-5,16 (m, 2H), 5,73-5,82 (m, 1H), 7,05-7,07 (m, 1H), 7,24-7,27 (dd, 1H), 7,38-7,44 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,94-7,97 (dd, 1H), 11,78 (br, 1H).

Приклад 102

2-(3,4-дихлорофеніл)-2-(ізобутилтіо)-N-піридин-2-іл-ацетамід



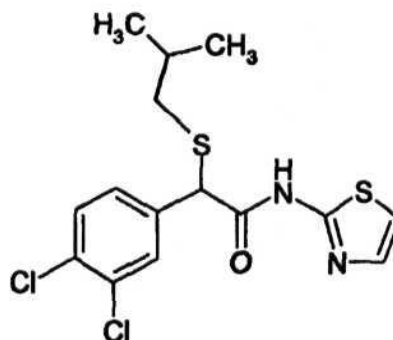
2-(2-метилпропантіо)-2-(3,4-дихлорофеніл) оцтову кислоту (457мг, 78%) одержують із метилового естеру 2-бromo-2-(3,4-дихлоро феніл) оцтової кислоти (594ммоль, 2ммоль) та 2-метилпропантіолу (216мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою С. Розчин цієї кислоти (73мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (56мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(3,4-дихлорофеніл)-2-(ізобутилтіо)-N-піридин-2-іл-ацетаміду (69мг, 88%).

LCMS (m/z): 369 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,96-1,01 (dd, 7H), 1,82-1,89 (m, 1H), 2,49-2,51 (m, 2H), 5,3 (s, 1H), 7,08-7,09 (m, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,30-8,32 (m, 1H) 9,19 (br, 1H).

Приклад 103

2-(3,4-дихлорофеніл)-2-(ізобутилтіо)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід



Розчин

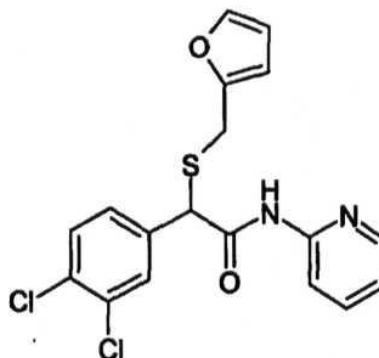
2-(2-метилпропантіо)-2-(3,4-дихлорофеніл) оцтової кислоти (73мг 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(3,4-дихлорофеніл)-2-(ізобутилтіо)-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетаміду (72мг, 90%).

LCMS (m/z): 375 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,94 (d, 6H), 1,76 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 11,54 (br, 1H).

Приклад 104

2-(3,4-дихлорофеніл)-2-[(2-фурилметил)тіо]-N-піридин-2-іл-ацетамід



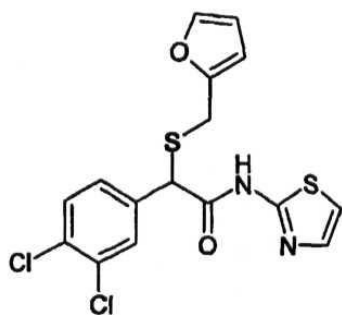
2-(2-фуранілметилтіо)-2-(3,4-дихлорофеніл) оцтову кислоту (482мг, 76%) одержують із метилового естеру 2-бromo-2-(3,4-дихлорофеніл) оцтової кислоти (594мг, 2ммоль) та 2-фуранілметилтіолу (274мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою С. Розчин цієї кислоти (79мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (56мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(3,4-дихлорофеніл)-2-[(2-фурилметил)тіо]-N-піридин-2-іл-ацетаміду (80мг, 82%).

LCMS (m/z): 393 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 3,78 (dd, 2H), 4,56 (s, 1H), 6,24 (dd, 2H), 7,07 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 9,14 (br, 1H).

Приклад 105

2-(3,4-дихлорофеніл)-2-[(2-фурилметил)тіо]-N-1,3-тіазол-2-іл-ацетамід



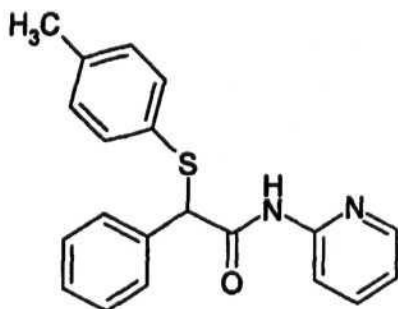
Розчин 2-(2-фурилметилтіо)-2-(3,4-дихлорофеніл) оцтової кислоти (79мг 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (60мг, 0,62ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(3,4-дихлорофеніл)-2-[(2-фурилметил)тіо]-N-1,3-тіазол-2-ілацетаміду (85мг, 85%).

LCMS (m/z): 399 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 3,78 (dd, 2H), 4,67 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 11,41 (br, 1H).

Приклад 106

2-(4-метилтіо)-2-феніл-N-піридин-2-ілацетамід

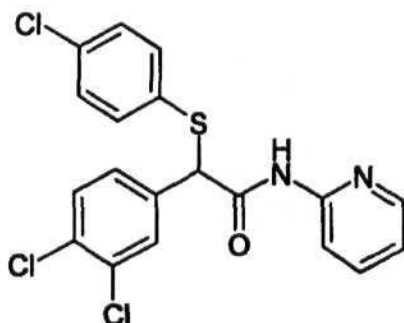


2-(4-метилфенілтіо)-2-фенілоцтову кислоту (310мг, 60%) одержують із метилового естеру α-бромфенілоцтової кислоти (458мг, 2ммоль) та 4-метилтіофенолу (298мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою С. Розчин цієї кислоти (65мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (57мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-метилфенілтіо)-2-феніл-N-піридин-2-ілацетаміду (61мг, 72%).

LCMS (m/z): 335 (M+H)⁺.

Приклад 107

2-(3,4-дихлорофеніл)-2-[(2-фурилметил)тіо]-N-піридин-2-іл-ацетамід



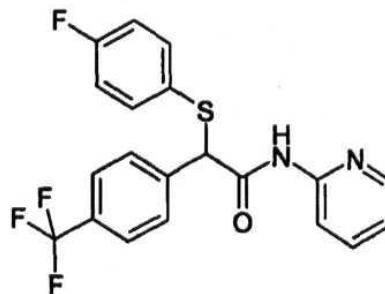
2-(4-хлорофенілтіо)-2-(3,4-дихлорофеніл)оцтову кислоту (542г, 78%) одержують із метилового естеру 2-бром-2-(3,4-дихлорофеніл)оцтової кислоти (594мг, 2ммоль), 4-хлоробензолтіолу (347мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою С. Розчин цієї кислоти (87г, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (56мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(3,4-дихлорофеніл)-2-[(2-фурилметил)тіо]-N-піридин-2-іл-ацетаміду (85мг, 80%).

LCMS (m/z): 423 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 4,88 (s, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,24-7,27 (m, 3H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,27-8,29 (dd, 1H), 8,98 (br, 1H).

Приклад 108

2-[(4-фторофеніл)тіо]-N-піридин-2-іл-2-[4-(трифторометил)феніл]ацетамід

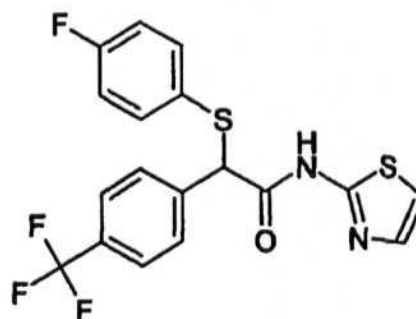


2-(4-фторофенілтіо)-2-(4-трифторометилфеніл)оцтову кислоту (760мг, 92%) одержують із метилового естеру 2-гідрокси-2-(4-трифторометил феніл)оцтової кислоти (860мг, 2,5ммоль) та 4-фторобензолтіолу (308мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою D. Розчин цієї кислоти (165мг, 0,50ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (56мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-[(4-фторофеніл)тіо]-N-піридин-2-іл-2-[4-(трифторометил)феніл]ацетаміду (0,12г, 59%) у вигляді твердої речовини.

LCMS (m/z): 408 (M+2H)⁺

Приклад 109

2-[(4-фторофеніл)тіо]-N-1,3-тіазол-2-іл-2-[4-(трифторометил)феніл]ацетамід



Розчин 2-(4-фторофенілтіо)-2-(4-трифторометил феніл) оцтової кислоти (165мг, 0,50ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (500мг, 0,5ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-[(4-фторофеніл)тіо]-N-1,3-тіазол-2-іл-2-[4-

(трифторометил)феніл]-ацетаміду (93мг, 45%) у вигляді твердої речовини.

LCMS (m/z): 414 (M+2H)⁺

Приклад 110

2-[(4-метилфеніл)тіо]-N-1,3-тіазол-2-іл-2-[4-(трифторометил)феніл]ацетамід

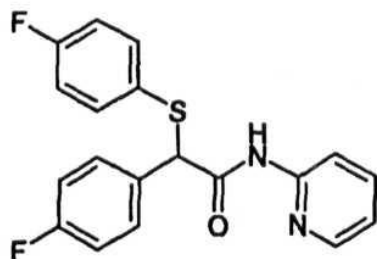


Розчин 2-(4-метилфенілтіо)-2-(4-трифторометилфеніл)оцтової кислоти (160мг, 0,50ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінотіазолом (0,50г, 0,50ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-[(4-метилфеніл)тіо]-N-1,3-тіазол-2-іл-2-[4-(трифторометил)феніл]ацетаміду (94мг, 45%).

LCMS (m/z): 410 (M+2H)⁺

Приклад 111

2-(4-фторофеніл)-2-[(4-фторофеніл)тіо]-N-піридин-2-ілацетамід



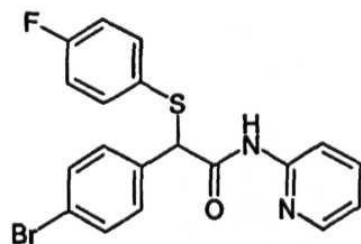
2-(4-фторофенілтіо)-2-(4-фторофеніл)оцтову кислоту (400мг, 75%) одержують із метилового естеру 2-гідрокси-2-(4-фторофеніл)оцтової кислоти (368мг, 2ммоль) та 4-фторобензолтіолу (307мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою D. Розчин цієї кислоти (66мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (56мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-фторофеніл)-2-[(4-фторофеніл)тіо]-N-піридин-2-ілацетаміду (73мг, 82%).

LCMS (m/z): 357 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 4,91 (s, 1H), 6,95-7,08 (m, 5H), 7,37-7,42 (m, 4H), 7,70 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,94 (br, 1H).

Приклад 112

2-(4-бромфеніл)-2-[(4-фторофеніл)тіо]-N-піридин-2-ілацетамід

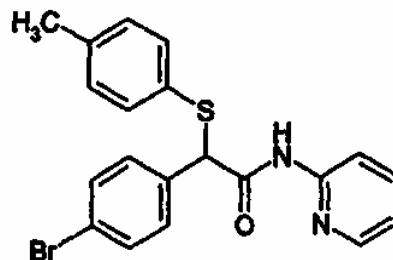


2-(4-фторофенілтіо)-2-(4-бромфеніл) оцтової кислоти (593мг, 87%) одержують із метилового естеру 2-гідрокси-2-(4-бромфеніл) оцтової кислоти (490мг, 2ммоль) та 4-фторобензолтіолу (307мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою D. Розчин цієї кислоти (85мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (56мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-бромфеніл)-2-[(4-фторофеніл)тіо]-N-піридин-2-ілацетаміду (88мг, 85%).

LCMS (m/z): 419 (M+ 2H)⁺

Приклад 113

2-(4-бромфеніл)-2-[(4-метилфеніл)тіо]-N-піридин-2-ілацетамід



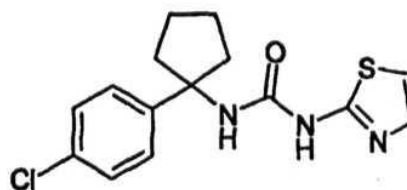
2-(4-метилфенілтіо)-2-(4-бромфеніл)оцтову кислоту (559мг, 83%) одержують із метилового естеру 2-гідрокси-2-(4-бромфеніл) оцтової кислоти (490мг, 2ммоль) та 4-метилбензолтіолу (298мг, 2,4ммоль) згідно з загальною процедурою D. Розчин цієї кислоти (84мг, 0,25ммоль) у THF піддають реакції з 2-амінопіридином (56мг, 0,6ммоль) згідно з загальною процедурою Е для одержання 2-(4-бромфеніл)-2-[(4-метилфеніл)тіо]-N-піридин-2-ілацетаміду (85мг, 82%).

LCMS (m/z): 414 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 2,29 (s, 3H), 4,90 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,31 (d, 4H), 7,46 (d, 2H), 7,68 (t, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 9,11 (br, 1H).

Приклад 114

N-[1-(4-хлорофеніл)циклопентил]-N'-1,3-тіазол-2-ілсечовина



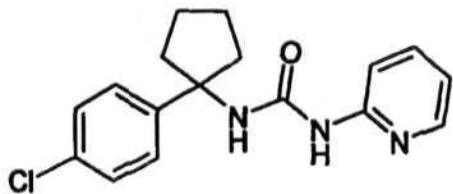
Згідно з загальною процедурою H, 1-(4-хлорофеніл)-1-циклопентанкарбонову кислоту (112мг, 0,5ммоль) перетворюють на хлорид відповідної кислоти, який, у свою чергу, забезпечує 1-(4-хлорофеніл)-1-циклопентил ізоціанат. Цей ізоціанат піддають реакції з 2-амінотіазолом (100мг, 1,0ммоль) для одержання N-[1-(4-хлорофеніл)циклопентил]-N'-1,3-тіазол-2-ілсечовини (115мг, 72%).

LCMS (m/z): 322 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,83 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,25-7,36 (m, 5H), 10,00 (br, 2H).

Приклад 115

N-[1-(4-хлорофеніл)циклопентил]-N'-піридин-2-ілсечовина



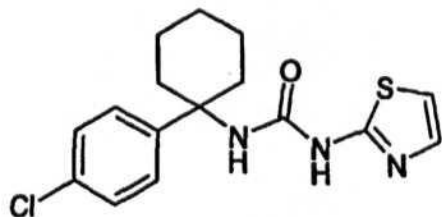
Згідно з загальною процедурою Н, 1-(4-хлорофеніл)-1-циклопентанкарбонову кислоту (112мг, 0,5ммоль) перетворюють на хлорид відповідної кислоти, який, у свою чергу, забезпечує 1-(4-хлорофеніл)-1-циклопентил ізоціанат. Цей ізоціанат піддають реакції з 2-амінопіридином (94мг, 1,0ммоль) для одержання N-[1-(4-хлорофеніл)циклопентил]-N'-піридин-2-ілсечовини (108мг, 68%).

LCMS (m/z): 316 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,80-1,92 (m, 4H), 2,02-2,09 (m, 2H), 2,36-2,40 (m, 2H), 6,32 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,87 (br, 1H), 9,94 (br, 1H).

Приклад 116

N-[1-(4-хлорофеніл)циклогексил]-N'-1,3-тіазол-2-ілсечовина



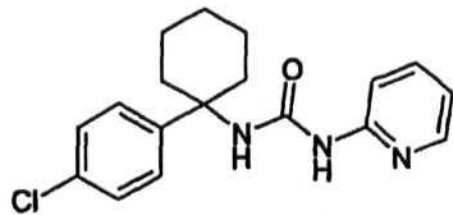
Згідно з загальною процедурою Н, 1-(4-хлорофеніл)-1-циклогексанкарбонову кислоту (119мг, 0,5ммоль) перетворюють на хлорид відповідної кислоти, який, у свою чергу, забезпечує 1-(4-хлорофеніл)-1-циклогексил ізоціанат. Цей ізоціанат піддають реакції з 2-амінотіазолом (100мг, 1,0ммоль) для одержання N-[1-(4-хлорофеніл)циклогексил]-N'-1,3-тіазол-2-ілсечовини (104мг, 62%).

LCMS(m/z): 336 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,28 (m, 1H), 1,57-1,76 (m, 7H), 2,26 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,24-7,34 (m, 5H), 10,00 (br, 2H).

Приклад 117

N-[1-(4-хлорофеніл)циклогексил]-N'-піридин-2-ілсечовина



Згідно з загальною процедурою Н, 1-(4-хлорофеніл)-1-циклогексанкарбонову кислоту (119мг, 0,5ммоль) перетворюють на хлорид відповідної кислоти, який, у свою чергу, забезпечує 1-(4-

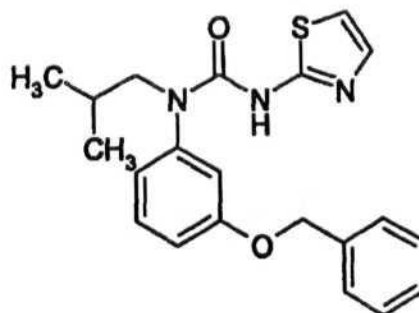
хлорофеніл)-1-циклогексил ізоціанат. Цей ізоціанат піддають реакції з 2-амінопіридином (94мг, 1,0ммоль) для одержання N-[1-(4-хлорофеніл)циклогексил]-N'-піридин-2-ілсечовини (106мг, 65%).

LCMS (m/z): 330 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,27 (m, 1H), 1,67-1,80 (m, 7H), 2,38 (m, 2H), 6,30 (br, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,25-7,41 (m, 4H), 7,51 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,40 (br, 1H), 10,09 (br, 1H).

Приклад 118

1-(3-бензилоксифеніл)-1-і-бутил-3-(тіазол-2-іл)сечовина



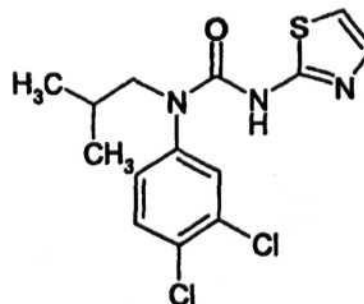
1-(3-бензилоксифеніл)-1-і-бутил-3-(тіазол-2-іл)сечовину (27мг, 70,9%) одержують із (3-бензилоксифеніл)-і-бутиламіну (25мг, 0,1ммоль) згідно з загальною процедурою Х для одержання названої сполуки.

LCMS (m/z): 382 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,00 (d, 6H), 2,21 (d, 2H), 2,36 (s, 2H), 3,02 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,57 (d, 1H), 149 7,96 (d, 1H), 8,23 (br, 1H).

Приклад 119

1-(3,4-дихлорофеніл)-1-і-бутил-3-(тіазол-2-іл)сечовина



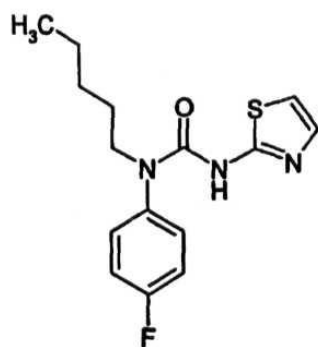
1-(3,4-дихлорофеніл)-1-і-бутил-3-(тіазол-2-іл)сечовину (24мг, 70%) одержують із (3,4-дихлорофеніл)-і-бутиламіну (20мг, 0,1ммоль) згідно з загальною процедурою Х для одержання названої сполуки.

LCMS (m/z): 344 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,97 (d, 6H), 1,85 (m, 1H), 3,59 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 8,80 (br, 1H).

Приклад 120

1-(4-фторофеніл)-1-п-пентил-3-(тіазол-2-іл)сечовина



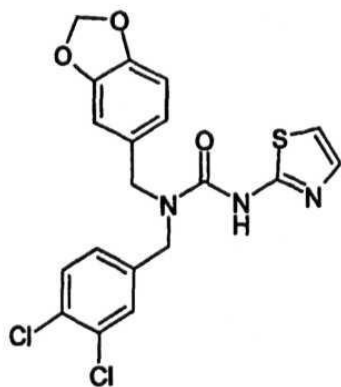
1-(4-фторофеніл)-1-п-пентил-3-(тіазол-2-іл)сечовину (24мг, 74,9%) одержують із (4-фторофеніл) п-пентиламіну (18мг, 0,1ммоль) згідно з загальною процедурою X для одержання названої сполуки.

LCMS (m/z): 308 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,87 (t, 3H), 1,30 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 3,71 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,29 (d, 1H), 7,60 (br, 1H).

Приклад 121

1-(3,4-метилendioксибензил)-1-(3,4-дихлоробензил)-3-(тіазол-2-іл) сечовина



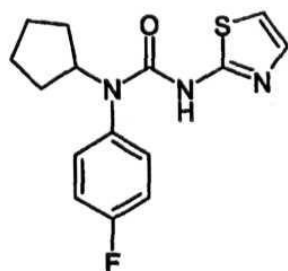
1-(3,4-метилendioксибензил)-1-(3,4-дихлоробензил)-3-(тіазол-2-іл)сечовину (29мг, 66,5%) одержують із N-(3,4-метилendioксибензил)-N-(3,4-дихлоробензил) аміну (30мг, 0,1ммоль) згідно з загальною процедурою X для одержання названої сполуки.

LCMS (m/z): 436 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 4,43 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 8,38 (d, 1H), 9,73 (br, 1H).

Приклад 122

1-(4-фторофеніл)-1-циклопентил-3-(тіазол-2-іл)сечовина



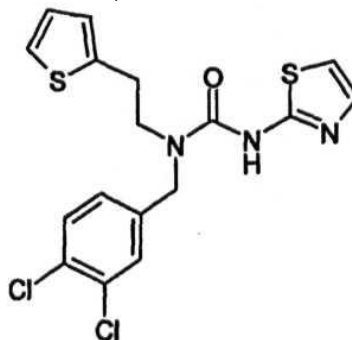
1-(4-фторофеніл)-1-циклопентил-3-(тіазол-2-іл)сечовину (19мг, 62,2%) одержують із 4-фторофенілциклопентиламіну (18мг, 0,1ммоль) згідно з загальною процедурою X для одержання названої сполуки.

LCMS (m/z): 306 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,25 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 4,85 (p, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,67 (br, 1H), 8,18 (d, 1H).

Приклад 123

1-(3,4-дихлоробензил)-1-[етил-(2-тіофен)]-3-(тіазол-2-іл)сечовина



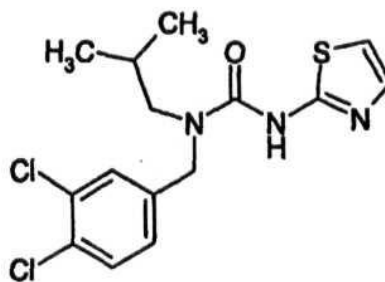
1-(3,4-дихлоробензил)-1-[2-(2-тієніл)етил]-3-(тіазол-2-іл)сечовину (33мг, 80,3%) одержують із 3,4-дихлоробензил [2-(2-тієніл)етил]аміну (28мг, 0,1ммоль) згідно з загальною процедурою X для одержання названої сполуки.

LCMS (m/z): 412 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 3,10 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 4,45 (s, 2H), 6,84 (dd, 2H), 6,94 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 8,02 (d, 1H), 9,74 (br, 1H).

Приклад 124

1-(3,4-дихлоробензил)-1-і-бутил-3-(тіазол-2-іл)сечовина



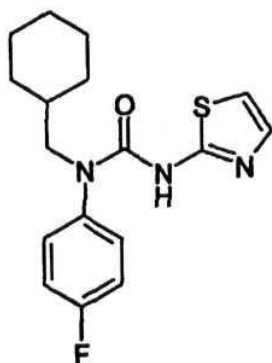
1-(3,4-дихлоробензил)-1-і-бутил-3-(тіазол-2-іл)сечовину (26мг, 72,2%) одержують із 3,4-дихлоробензил-і-бутиламіну (23мг, 0,1ммоль) згідно з загальною процедурою X для одержання названої сполуки.

LCMS (m/z): 358 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,92 (d, 6H), 2,03 (m, 1H), 3,11 (d, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 8,66 (br, 1H).

Приклад 125

1-(4-фторофеніл)-1-циклогексилметил-3-(тіазол-2-іл)сечовина



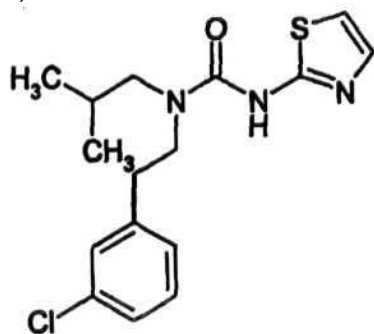
1-(4-фторофеніл)-1-циклогексилметил-3-(тіазол-2-іл)сечовину (20мг, 60%) одержують із циклогексилметил 4-фторофеніламіну (21мг, 0,1ммоль) згідно з загальною процедурою X для одержання названої сполуки.

LCMS (m/z): 334 (M+ H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,06 (m, 2H), 1,17 (m, 4H), 1,52 (m, 1H), 1,71 (m, 4H), 3,59 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,24-7,31 (m, 4H), 7,64 (br, 1H).

Приклад 126

1-(3-хлорофенетил)-1-і-бутил-3-(тіазол-2-іл)сечовина



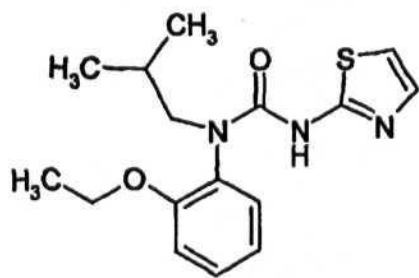
1-(3-хлорофенетил)-1-і-бутил-3-(тіазол-2-іл)сечовину (22мг, 65,3%) одержують із (3-хлорофенетил)-і-бутиламіну (20мг, 0,1ммоль) згідно з загальною процедурою X для одержання названої сполуки.

LCMS (m/z): 338 (M+ H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,92 (d, 6H), 1,99 (m, 1H), 2,90 (t, 2H), 3,02 (d, 2H), 3,56 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 8,31 (br, 1H).

Приклад 127

1-(2-етоксифеніл)-1-і-бутил-3-(тіазол-2-іл)сечовина



1-(2-етоксифеніл)-1-і-бутил-3-(тіазол-2-іл)сечовину (23мг, 69%) одержують із (2-

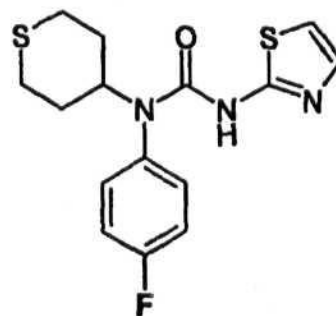
етоксифеніл) і-бутиламіну (20мг, 0,1ммоль) згідно з загальною процедурою X для одержання названої сполуки.

LCMS (m/z): 320 (M+ H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,94 (d, 6H), 1,48 (t, 3H), 2,11 (m, 1H), 3,28 (d, 2H), 4,17 (q, 2H), 4,53 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 8,76 (br, 1H).

Приклад 128

1-(4-фторофеніл)-1-(4-тетрагідротіопіраніл)-3-(тіазол-2-іл)сечовина



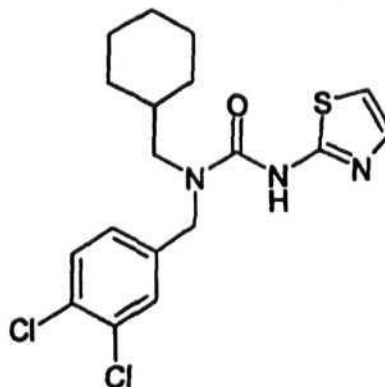
1-(4-фторофеніл)-1-(4-тетрагідротіопіраніл)-3-(тіазол-2-іл)сечовину (25мг, 73,7%) одержують із 4-фторофеніл 4-тетрагідротіопіраніламіну (21мг, 0,1ммоль) згідно з загальною процедурою X для одержання названої сполуки.

LCMS (m/z): 338 (M+ H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,49 (m, 2H), 2,20 (d, 2H), 2,65 (d, 2H), 2,84 (2H), 4,51 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,46 (br, 1H).

Приклад 129

1-(3,4-дихлоробензил)-1-циклогексилметил-3-(тіазол-2-іл)сечовина



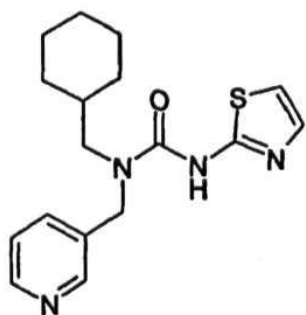
1-(3,4-дихлоробензил)-1-циклогексилметил-3-(тіазол-2-іл)сечовину (30мг, 75,6%) одержують із N-(3,4-дихлоробензил)-N-(циклогексилметил)аміну (26мг, 0,1ммоль) згідно з загальною процедурою X для одержання названої сполуки.

LCMS (m/z): 398 (M+ H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,92 (m, 2H), 1,16-1,23 (m, 3H), 1,69-1,74 (m, 6H), 3,11 (d, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,32 (s, 1H), 8,58 (br, 1H).

Приклад 130

1-(3-метилпіридин)-1-(циклогексилметил)-3-(тіазол-2-іл)сечовина



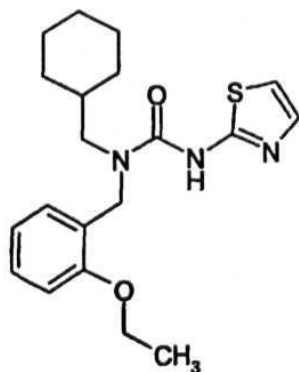
1-(3-піридинілметил)-1-циклогексилметил-3-(тіазол-2-іл)сечовину (26мг, 78,8%) одержують із N-(3-піридинілметил)-N-(циклогексилметил)аміну (20мг, 0,1ммоль) згідно з загальною процедурою X для одержання названої сполуки.

LCMS (m/z): 331 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,25 (m, 4H), 1,56 (m, 6H), 1,74 (m, 1H), 2,17 (d, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 9,45 (br, 1H).

Приклад 131

1-(2-етоксибензил)-1-циклогексилметил-3-(тіазол-2-іл)сечовина



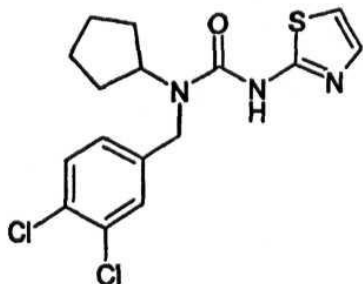
1-(2-етоксибензил)-1-циклогексилметил-3-(тіазол-2-іл)сечовину (29мг, 77,7%) одержують із N-(2-етоксибензил)-N-(циклогексилметил)аміну (24мг, 0,1ммоль) згідно з загальною процедурою X для одержання названої сполуки.

LCMS (m/z): 374 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,98 (m, 2H), 1,16-1,26 (m, 2H), 1,49 (t, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,68-1,84 (m, 6H), 3,28 (d, 2H), 4,14 (q, 2H), 4,53 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 8,82 (br, 1H).

Приклад 132

1-(3,4-дихлоробензил)-1-циклопентил-3-(тіазол-2-іл)сечовина



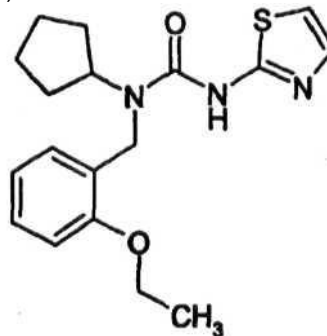
1-(3,4-дихлоробензил)-1-циклопентил-3-(тіазол-2-іл)сечовину (25мг, 67,8%) одержують із N-(3,4-дихлоробензил)-N-циклопентил аміну (24мг, 0,1ммоль) згідно з загальною процедурою X для одержання названої сполуки.

LCMS (m/z): 370 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,29 (m, 2H), 1,48-1,66 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 8,76 (br, 1H).

Приклад 133

1-(2-етоксибензил)-1-циклопентил-3-(тіазол-2-іл)сечовина

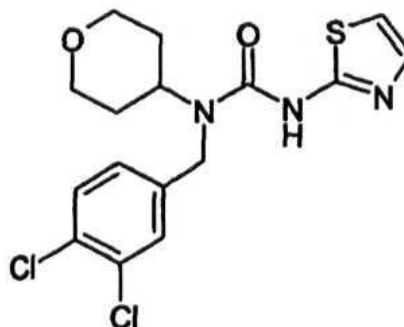


1-(2-етоксибензил)-1-циклопентил-3-(тіазол-2-іл)сечовину (26мг, 75,3%) одержують із N-(2-етоксибензил)-N-циклопентиламіну (21мг, 0,1ммоль) згідно з загальною процедурою X для одержання названої сполуки.

LCMS (m/z): 346 (M+H)⁺

Приклад 134

1-(3,4-дихлоробензил)-1-(4-тетрагідропіраніл)-3-(тіазол-2-іл)сечовина

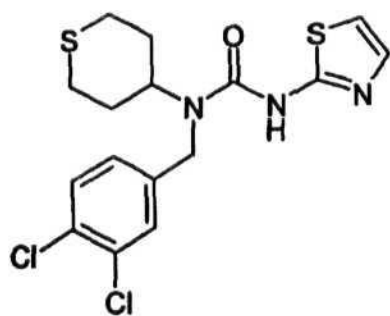


1-(3,4-дихлоробензил)-1-(4-тетрагідропіраніл)-3-(тіазол-2-іл)сечовину (31мг, 80,5%) одержують із N-(3,4-дихлоробензил)-N-(4-тетрагідропіраніл)аміну (25мг, 0,1ммоль) згідно з загальною процедурою X для одержання названої сполуки.

LCMS (m/z): 386 (M+H)⁺

Приклад 135

1-(3,4-дихлоробензил)-1-(4-тетрагідротіапіраніл)-3-(тіазол-2-іл)сечовина



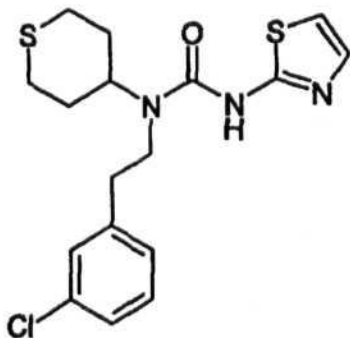
1-(3,4-дихлоробензил)-1-(4-тетрагідротіапіраніл)-3-(тіазол-2-іл)сечовину (33мг, 82,3%) одержують із N-(3,4-дихлоробензил)-N-(4-тетрагідротіапіраніл) аміну (28мг, 0,1ммоль) згідно з загальною процедурою X для одержання названої сполуки.

LCMS (m/z): 402 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,25 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 8,45 (br, 1H).

Приклад 136

1-(3-хлорофенетил)-1-(4-тетрагідротіапіраніл)-3-(тіазол-2-іл)сечовина



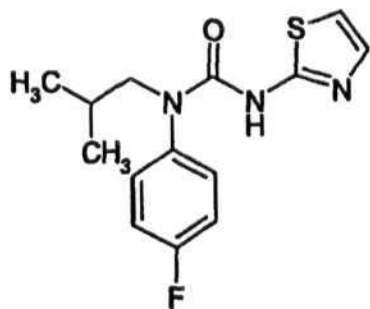
1-(3-хлорофенетил)-1-(4-тетрагідротіапіраніл)-3-(тіазол-2-іл)сечовину (25мг, 65,3%) одержують із N-(3-хлорофенетил)-N-(4-тетрагідротіапіраніл) аміну (26мг, 0,1ммоль) згідно з загальною процедурою X для одержання названої сполуки.

LCMS (m/z): 382 (M-H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,24 (m, 2H), 1,87 (t, 2H), 2,63-2,75 (m, 4H), 2,89 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 4,08 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,20-7,23 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 9,14 (br, 1H).

Приклад 137

1-(4-фторофеніл)-1-і-бутил-3-(тіазол-2-іл)сечовина



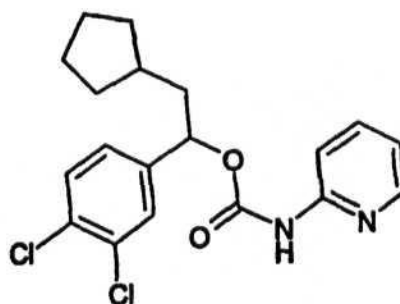
1-(4-фторофеніл)-1-і-бутил-3-(тіазол-2-іл)сечовину (19мг, 64,8%) одержують із N-(4-фторофеніл)-N-і-бутиламіну (16мг, 0,1ммоль) згідно з загальною процедурою X для одержання названої сполуки.

LCMS (m/z): 294 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,96 (d, 6H), 2,82 (m, 1H), 4,13 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 8,28 (br, 1H).

Приклад 138

2-циклопентил-1-(3,4-дихлорофеніл)етилпіридин-2-ілкарбамат



До розчину цикlopентилоцтової кислоти (0,64г, 5,00ммоль) у DCM (50мл) додають N,O-диметилгідроксиламінгідрохлорид (0,80г, 5,00ммоль) та триетиламін (0,696мл, 5,00ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 5хв. До розчину додають DCC (1,03г, 5,00ммоль). Через 3год розчин концентрують in vacuo, залишок суспендують у мінімальній кількості ацетону і нерозчинну білу тверду речовину видаляють шляхом фільтрації. Фільтрат випарюють до сухого стану. Хроматографія на силікагелі з гексанами - етилацетатом (від 95:5 до 70:30) як елюентом забезпечує N,O-диметилциклопентиламід (0,72г, 84,2%) у вигляді білої твердої речовини. LCMS: m/z 172 (M+1)⁺.

Металевий магній (0,073г, 3,00ммоль) у THF (25мл) обробляють 1-бromo-3,4-дихлоробензолом (0,565г, 2,50ммоль). Додають каталітичну кількість йоду (0,005г) і розчин перемішують при кімнатній температурі до зникнення оранжевого кольору. До реакційної суміші додають N,O-диметилциклопентиламід (0,43г, 2,50ммоль). Через 4год суміш піддають водній обробці. Концентрація in vacuo забезпечує 1-(3,4-дихлорофеніл)-2-циклопентилетанол (0,613г, 94,5%) у вигляді олії.

1-(3,4-дихлорофеніл)-2-циклопентилетанол (0,259г, 1,0ммоль) у DCM (10мл) обробляють TEA (0,2мл, 1,50ммоль) та фосгеном (0,75мл, 1,50ммоль, у 20% толуолі) при -20°C. Через 3год надлишок фосгену та триетиламіну видаляють in vacuo для одержання потрібного продукту 1-(3,4-дихлорофеніл)-2-циклопентилетилхлороформату (0,25г, 77,6%) у вигляді олії.

До розчину 1-(3,4-дихлорофеніл)-2-циклопентилетилхлороформату (0,16г, 0,50ммоль) у DCM (5мл) додають DIEA (0,17мл, 1,0ммоль) та 2-амінопіридин (0,047г, 0,5ммоль). Суміш піддають водній обробці. Концентрація in vacuo забезпечує

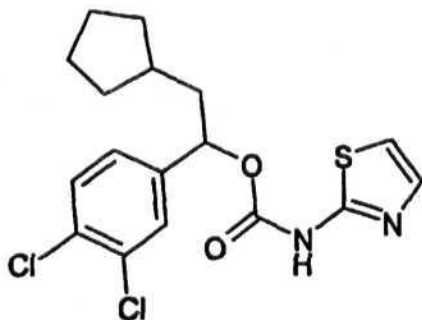
2-циклопентил-1-(3,4-дихлорофеніл)етилпіридин-2-ілкарбамат (0,153г, 80,9%) у вигляді олії.

LC-MS: m/z 379 ($M+1$)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1,12-1,24 (m, 2H), 1,50-1,54 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 1,76-1,83 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 5,62 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 9,46 (br, 1H).

Приклад 139

2-циклопентил-1-(3,4-дихлорофеніл)етил 1,3-тіазол-2-ілкарбамат



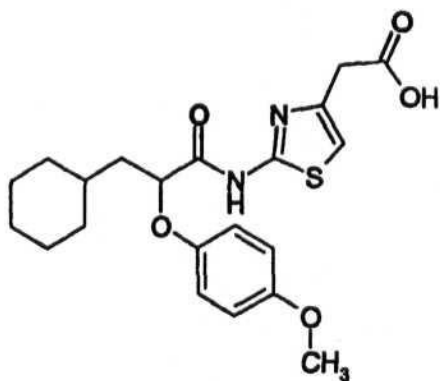
1-(3,4-дихлорофеніл)-2-циклопентилетилхлороформат (0,16г, 0,50ммоль) синтезують із 1-(3,4-дихлорофеніл)-2-циклопентилетанолу згідно з загальною процедурою Т. Хлороформат піддають загальній процедурі У з застосуванням 2-амінотіазолу для одержання 2-циклопентил-1-(3,4-дихлорофеніл)етил 1,3-тіазол-2-ілкарбамату (0,175г, 90,9%) у вигляді олії.

LC-MS: m/z 385 ($M+1$)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 0,94-1,12 (m, 2H), 1,46-1,60 (m, 6H), 1,70-1,82 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 4,64 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,54 (dd, 1H), 9,62 (br, 1H).

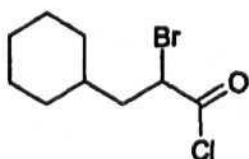
Приклад 140

2-[3-циклогексил-2-(4-метоксифенокси)пропіонаміно]тіазол-4-іл]оцтова кислота



Етап А:

Одержання 2-бromo-3-циклогексилпропіонілхлориду

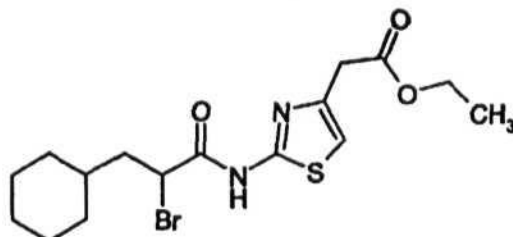


3-циклогексилпропіонову кислоту (14,9г, 95,7ммоль) розчиняли у CCl₄ (15мл), додавали SOCl₂ (27,6мл, 382,9ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 65°C протягом 30хв. Реакційну суміш охолоджували і послідовно додавали дрібно перемелений N-бромосукцинїмід (20,4г, 114,8ммоль), потім CCl₄ (75мл) і, нарешті, 15 крапель 48% бромистого водню. Реакційну суміш нагрівали при 70°C протягом 10хв, а потім при 85°C, доки колір реакційної суміші не ставав світло-жовтим (приблизно 2 години).

Реакційну суміш охолоджували до RT і розчинник та надлишок тіонілхлориду видаляли під зниженим тиском. Залишок фільтрували за допомогою вакуумного фільтра і тверду речовину промивали CCl₄ (2×30мл). Розчинник видаляли і залишок у вигляді олії відганяли, застосовуючи колонку для молекулярної перегонки з одержанням олії.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 4,43 (t, 1H); 1,85 (m, 2H); 1,65 (m, 5H); 1,36 (m, 1H); 1,14 (m, 3H); 0,92 (m, 2H).

Етап В: Одержання етилового естеру [2-(2-бromo-3-циклогексилпропіонаміно)тіазол-4-іл]оцтової кислоти



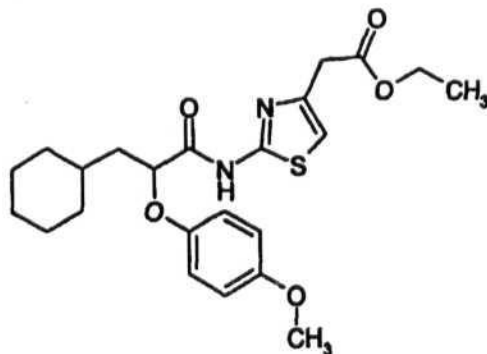
Вищезгаданий 2-бromo-3-циклогексилпропіонілхлорид (1,0г, 3,94ммоль) розчиняли у THF (15мл), додавали етил 2-аміно-4-тіазолацетат (1,5г, 7,9ммоль), залишаючи до наступного дня. Додавали ще THF (20мл) і реакційну суміш фільтрували. Фільтрат випарювали in vacuo, одержуючи олію жовтого кольору.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): Вибрані дані δ 12,59 (s, 1H); 7,07 (s, 1H); 4,71 (t, 3H); 4,09 (t, 2H); 3,70 (s, 2H); 1,18 (t, 3H).

HPLC-MS (Спосіб В): m/z = 405 ($M+1$); R_1 = 4,61хв.

Етап С:

Одержання етилового естеру [2-(3-циклогексил-2-(4-метоксифенокси)пропіонаміно)тіазол-4-іл]оцтової кислоти



Вищезгаданий етиловий естер [2-(2-бромо-3-циклогексилпропіоніламіно)тіазол-4-іл]оцтової кислоти (0,3г, 0,74ммоль) розчиняли у DMF (10мл), додавали карбонат калію (0,51г, 3,72ммоль) та 4-метоксифенол (0,28г, 2,23ммоль), залишали приблизно на 15хв при 50°C, потім реакційну суміш залишали до наступного дня при 75°C. Реакційну суміш виливали у воду (30мл) і екстрагували EtOAc (50мл), а потім знову промивали водою (3×15мл).

Розчинник видаляли in vacuo, одержуючи олію бурого кольору, яку очищали на Waters Deltaprep 4000 (20->90% CH₃CN 40хв, 20мл/хв., Rt=35хв. Розчинник А= вода, розчинник В=CH₃CN, розчинник С=0,5% TFA/вода).

HPLC-MS (Спосіб В): m/z=447 (M+1); R_t=4,92хв

Етап D:

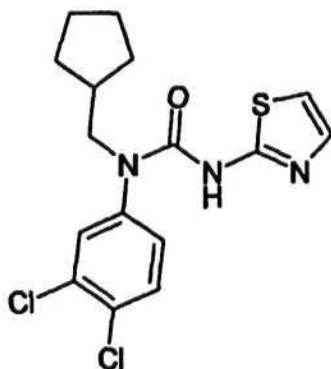
Вищезгаданий етиловий естер [2-(3-циклогексил-2-(4-метоксифеноксипропіоніламіно)тіазол-4-іл]оцтової кислоти (0,05г, 0,11ммоль) розчиняли у EtOH (5мл), додавали NaOH (1N, 1мл) і реакційну суміш залишали на 2 години. Розчинник випарювали in vacuo, додавали воду (5мл) і pH доводили за допомогою 1N HCl до кислого показника. Одержаний в результаті осад фільтрували, промивали водою і висушували у вакуумній печі для одержання названої сполуки.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): Вибрані дані δ 12,51 (s, 1H); 12,41 (s, 1H); 6,98 (s, 1H); 6,84 (s, 4H); 4,85 (m, 1H); 3,67 (s, 3H); 3,60 (s, 2H);

HPLC-MS (Спосіб В): m/z = 419 (M+1); R_t=4,74хв

Приклад 141

1-циклопентилметил-1-(3,4-дихлоро-феніл)-3-тіазол-2-іл-сечовина



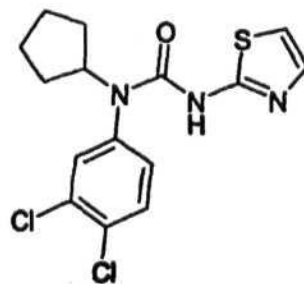
3,4-дихлороанілін (16,1г, 100ммоль) розчиняють у сухому THF (200мл) у колбі з круглим дном, а потім до розчину додають циклопентилкарбоксіальдегід (9,81г, 100ммоль) і перемішують протягом 10хв при кімнатній температурі. До реакційної суміші додають Молекулярні сита (4г, 4Å) з наступним додаванням триацетоксиборогідриду натрію (21,1г, 200ммоль) і суміш перемішують при 25°C протягом 12год. Реакційну суміш після цього фільтрують крізь силікагель, промивають насиченим бікарбонатом натрію (200мл) і екстрагують етилацетатом (3×200мл). Органічні екстракти комбінують, висушують (сульфат натрію), фільтрують і конденсують in vacuo для одержання N-

циклопентилметил-3,4-дихлороаніліну (23,8г, 98,7%) у вигляді олії (LC-MS: m/z = 245 (M+1), R_t=2,92хв).

N-циклопентилметил-3,4-дихлороанілін (1,21г, 5,00ммоль) розчиняють у сухому DCM (25мл) і до розчину додають триетиламін (1,4мл, 10,0ммоль). Потім додають трифосген (2,97г, 10,0ммоль) при -20°C, одержану в результаті суміш перемішують і дають їй нагрітися до 25°C протягом 3год. Після нагрівання до кімнатної температури до реакційної суміші додають 2-амінотіазол (0,50г, 5,0ммоль) і перемішують протягом 12год. Перед TLC та LC-MS, після витрати вихідного матеріалу суміш промивають водою (50мл) і екстрагують етилацетатом (3×50мл). Органічні екстракти комбінують, висушують (сульфат натрію), фільтрують і конденсують in vacuo для одержання 1-циклопентил-1-(3,4-дихлоро-феніл)-3-тіазол-2-іл-сечовини (1,42г, 76,5%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. LC-MS: m/z 371 (M+1)⁺

Приклад 142

1-циклопентил-1-(3,4-дихлоро-феніл)-3-тіазол-2-іл-сечовина



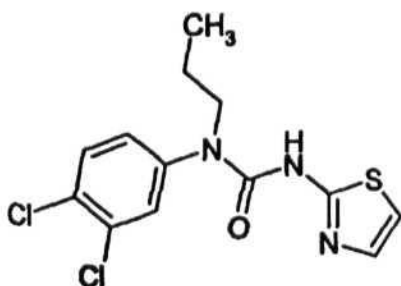
Триацетоксиборогідрид натрію (5,3г, 25,0ммоль) порціями додають до перемішаного розчину 3,4-дихлороаніліну (1,62г, 10,0ммоль), цикlopentanону (1,80мл, 20,0ммоль) та оцтової кислоти (3,4мл, 60,0ммоль) у 75мл 1,2-дихлороетану. Одержану в результаті суспензію перемішують протягом 48год при 25°C. Реакційну суміш піддають водній обробці водним бікарбонатом натрію та етилацетатом. Комбіновані органічні екстракти висушують і концентрують in vacuo для одержання N-циклопентил-3,4-дихлороаніліну, який використовують без подальшого очищення.

Карбонілдіімідазол (178мг, 1,1ммоль) додають до розчину N-циклопентил-3,4-дихлороаніліну (230мг, 1,0ммоль) у THF. Суміш перемішують протягом 1год при 25°C, після чого додають 2-амінотіазол (100мг, 1,0ммоль). Реакційну суміш після цього перемішують протягом 16год при 25°C. Реакційну суміш концентрують і залишок очищують шляхом хроматографії на силікагелі для одержання 1-циклопентил-1-(3,4-дихлоро-феніл)-3-тіазол-2-іл-сечовини у вигляді твердої речовини (30мг, 10% вихід).

LC-MS: m/z 379 (M+1)⁺

Приклад 143

1-(3,4-дихлоро-феніл)-1-пропіл-3-тіазол-2-іл-сечовина



2-амінотіазол (5,0г, 50,0ммоль) розчиняють у DCE (20мл), потім до розчину додають 2-(4-форміл-3-метоксифенокси) етилполістирол (6,9г, 10,0ммоль, завантаження: 1,46ммоль/г) на твердій основі і перемішують протягом 30хв. До суміші додають оцтову кислоту (2,1мл, 5,0ммоль) з наступним додаванням триацетоксиборогідриду натрію (10,56г, 50,0ммоль). Суміш смоли збовтують при кімнатній температурі протягом 16год, потім промивають у три цикли DMF/метанолом/DCM. Потім смолу висушують *in vacuo* для одержання 2-амінотіазолу на твердій основі.

Відповідний вищезгаданий вихідний матеріал 2-амінотіазол-N-2-(3-метоксибензилокси)етилполістирол (5,0г, 7,3ммоль) на твердій основі обробляють трифосгеном (5,30г, 17,8ммоль) у присутності DCM (25мл) та діізопропілетиламіну (7,63мл, 43,8ммоль). Продукт на твердій основі після цього промивають DCM. Потім смолу висушують *in vacuo* для одержання відповідного карбамілхлорид N-[2-(3-метоксибензилокси)етилполістирол-2-амінотіазол]хлориду.

Відповідну карбамілхлоридну смолу (1,0г, 1,46ммоль) обробляють 3,4-дихлороаніліном (1,17г, 7,30ммоль) у присутності DCE (25мл) та діізопропілетиламіну (2,54мл, 14,6ммоль). Продукт на твердій основі після цього промивають у три цикли DMF/метанолом/DCM, висушують *in vacuo* для одержання відповідної сечовини N [2-(3-метоксибензилокси)етилполістирол-2-амінотіазол-N'-3,4-дихлорофеніл]сечовини.

До відповідної сечовини (N-[2-(3-метоксибензилокси)етилполістирол-2-амінотіазол-N'-3,4-дихлорофеніл]сечовина) (0,117г, 0,73ммоль) додають *t*-бутоксид натрію (3,65мл, 3,65ммоль, 1М розчин у THF). Суміш смоли збовтують протягом 1год у кімнатній температурі, а потім до суміші смоли додають 1-бромпропан (0,332мл, 3,65ммоль) і збовтують протягом 16год. Продукт на твердій основі після цього промивають у три цикли DMF/метанолом/DCM, висушують *in vacuo* для одержання відповідної пропілованої сечовини N-[2-(3-метоксибензилокси)етилполістирол-2-амінотіазол, N'-(3,4-дихлорофеніл)-N'-пропіл]сечовини.

Відповідну вищезгадану сечовину після цього обробляють TFA (5мл, 5% розчин у DCM) для відщеплення твердої основи і для одержання названої сполуки 1-(3,4-дихлоро-феніл)-1-пропіл-3-тіазол-2-іл-сечовини (0,163г, 67,9%) у вигляді білдо-жовтої твердої речовини.

LC-MS: m/z 331 ($M+1$)⁺

Біологічний аналіз

Аналіз активності глюкокінази (I)

Активність глюкокінази оцінюють спектрометрично при з'єднанні з глюкоза-6-фосфат-дегідрогеназою для визначення активації сполукою глюкокінази. Кінцева проба містить 50мМ Hepes, pH 7,1, 50мМ KCl, 5мМ MgCl₂, 2мМ дитіотреїтолу, 0,6мМ NADP, 1мМ ATP, 0,195мкМ G-6-P дегідрогенази (від Sigma), 15нМ рекомбінантної людської глюкокінази. Глюкокіназою є глюкокіназа людської печінки, яка є зрізаною на N-кінці N-кінцевим His-tag ((His)₈-VEQILA...Q466) і експресується в *E. coli* як розчинний білок з ферментною активністю, порівнюваною з активністю видобутої з печінки GK. Ця глюкокіназа є зрощеним варіантом з людської печінки [Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 88,7294-7297 (1991)]. Як було зазначено, ген є зрізаним на N-кінці за допомогою His-tag ((HisS)-VEQILA...Q466) згідно зі стандартними процедурами. Зрізана форма представляє варіанти GK з печінки та глюкокінази підшлункової залози, амінокислотна послідовність є повністю збереженою після перших 15 амінокислот на N-кінці. Білок експресується як розчинний білок в *E. coli* BL21 DE3 під контролем T7 промотора. Ферментна активність міченої His-tag, зрізаної на N-кінці рекомбінантної глюкокінази є порівнюваною з активністю видобутої з печінки GK. Очищення міченої His-tag людської глюкокінази (hGK) здійснюють таким чином: кульку клітин *E. coli* з 50мл культури ресуспендують у 5мл екстракційного буфера А (25мМ HEPES, pH 8,0, 1мМ MgCl₂, 150мМ NaCl, 2мМ меркаптоетанолу) з додаванням 0,25мг/мл лізозиму та 50мкг/мл азиду натрію. Через 5 хвилин при кімнатній температурі додають 5мл екстракційного буфера В (1,5М NaCl, 100мМ CaCl₂, 100мМ MgCl₂, 0,02мг/мл DNase 1, таблетка інгібітора протеази: 1 таблетка на 20мл буфера). Екстракт після цього центрифугують при 15000г протягом 30 хвилин. Одержаний в результаті супернатант подають на 1мл колонку для афінної хроматографії Metal Chelate Affinity Chromatography (MCAC), заряджену Ni²⁺. Колонку промивають 2 об'ємами буфера А, що містить 20мМ імідазолу, і зв'язану мічену his-tag hGK після цього елюють, застосовуючи 20-хвилинний градієнт від 20 до 500мМ імідазолу у буфері А. Фракції досліджують шляхом SDS-гелевого електрофорезу, і фракції, які містять hGK (MW: 52 КДа), збирають. Наприкінці застосовують етап гель-фільтрації для остаточного очищення та буферного обміну. Фракції, що містять hGK, подають на колонку для гель-фільтрації Superdex 75 (16/60) і елюють з буфером В (25мМ HEPES, pH 8,0, 1мМ MgCl₂, 150мМ NaCl, 1мМ дитіотреїтолу). Очищену hGK досліджують шляхом SDS-гелевого електрофорезу та MALDI мас-спектрометрії і наприкінці перед заморожуванням додають 20% гліцерин. Вихідна кількість від 50мл культури *E. coli*, як правило, становить приблизно 2-3мг hGK з очищенням >90%.

Сполуку, призначену для випробування, додають у лунку у кінцевій концентрації 2,5% DMSO у кількості, достатній для досягнення потрібної концентрації сполуки, наприклад, 50мкМ. Реакція розпочинається після додавання глюкози до кінцевої концентрації 2мМ. Для аналізу застосовують

96-лунковий УФ-планшет, і кінцевий об'єм проби становить 200мкл/лунку. Планшет інкубують при 25°C протягом 5хв і кінетику вимірюють при 340nm у SpectraMax кожні 30 секунд протягом 5 хвилин. Результати для кожної сполуки виражають як кратність активації активності глюкокінази порівняно з активацією ферменту глюкокінази в аналізі без сполуки після віднімання від "чистого" зразка, тобто, без ферменту глюкокінази і без сполуки. Сполуки у кожному з Прикладів виявляють активацію глюкокінази в цьому аналізі. Сполука, яка у концентрації 30мкМ або нижче забезпечує 1,3-разове підвищення активності глюкокінази порівняно з результатом аналізу без сполуки, вважається активатором глюкокінази.

Хоча винахід було описано й пояснено з посиланням на певні оптимальні варіанти його втілен-

ня, спеціалістам у галузі стане зрозумілою можливість внесення змін, модифікацій та заміщень без відхилень від суті та обсягу даного винаходу. Наприклад, ефективні дози, які відрізняються від вказаних авторами оптимальних доз, можуть застосовуватися внаслідок зміни сприйнятливості ссавця, якого піддають лікуванню від опосередкованої(их) дефіцитом глюкокінази хвороби (хвороб). Так само, конкретні вияви фармакологічної реакції можуть бути різними, залежно від конкретної вибраної активної сполуки, або від присутності фармацевтичних носіїв, а також типу композиції та режиму введення, і ці можливі зміни або розбіжності, які виникають в результаті, передбачаються згідно з цілями та практикою даного винаходу.