

Заявлений винахід стосується групи бензоїламіногетероциклічних сполук, які корисні у лікуванні або попередженні хвороби або медичного стану, опосередкованого глюкокіназою (GLK або GK), призводячи до зменшеного порогу глюкози для секреції інсуліну. На додаток, сполуки, як прогнозують, знижують глюкозу крові збільшенням поглинання глюкози печінкою. Так сполуки можуть мати корисність у лікуванні діабету типу 2 та ожиріння. Винахід також стосується фармацевтичних композицій, які містять вказані сполуки, та способів лікування хвороб, опосередкованих GLK, застосовуючи вказані сполуки.

У панкреатичних  $\beta$ -клітинах та паренхімних клітинах печінки головним переносником плазма-мембрана глюкози є GLUT2. При фізіологічній концентрації глюкози швидкість, з якою GLUT2 переносить глюкозу крізь мембрану, не обмежує швидкість до загальної швидкості поглинання глюкози у цих клітинах. Швидкість поглинання глюкози обмежена швидкістю фосфорилювання глюкози до глюкоза-6-фосфату (G-6-P), яка є каталізованою глюкокіназою (GLK) [1]. GLK має високу (6-10mM)  $K_m$  для глюкози та не інгібується фізіологічними концентраціями G-6-P [1]. Експресія GLK обмежена кількома типами клітин та тканин, особливо панкреатичних  $\beta$ -клітин та клітин печінки (гепатоцитів) [1]. У цих клітинах активність GLK обмежує швидкість використання глюкози та тому регулює ступінь індукованої глюкозою секреції інсуліну та синтезу глікогену у печінці. Ці процеси є критичними у підтримці повного гомеостазу глюкози та є дисфункціональними у діабеті [2].

В одному підтипі діабету, юнацькому діабеті типу 2 (MODY-2), діабет викликаний втратою GLK функціональних мутацій [3, 4]. Гіперглікемія у пацієнтів з MODY-2 походить від дефектного використання глюкози у підшлунковій залозі та печінці [5]. Дефектне використання глюкози у підшлунковій залозі пацієнтів з MODY-2 призводить до підвищеного порогу для стимульованої глюкозою секреції інсуліну. Навпаки, рідкі активувальні мутації GLK знижують цей поріг, призводячи до спадкового гіперінсулінізму [6, 6a, 7]. На додаток, до зниженої GLK активності, спостереженої у діабетиків з MODY-2, активність глюкокінази у печінці є також зменшеною у діабетиків типу 2 [8]. Важливо, глобальна або селективна стосовно печінки надекспресія GLK попереджає або реверсує розвиток діабетичного фенотипу у дієтичній та генетичній моделях хвороби [9-12]. Більш того, гостре лікування діабетиків типу 2 фруктозою поліпшує толерантність до глюкози стимуляцією використання глюкози у печінці [13]. Ця дія, можна вважати, опосередкована індукованим фруктозою збільшенням цитозольної активності GLK у гепатоцитах механізмом, описаним нижче [13].

У печінці активність GLK інгібується шляхом асоціації з GLK-регуляторним білком (GLKRP). Комплекс GLK/GLKRP є стабілізованим фруктоза-6-фосфатом (F6P) зв'язуванням з GLKRP та дестабілізованим заміною цього фосфату цукру фруктоза-1-фосфатом (F1P). F1P створюється опосередкованим фруктокіназою фосфоритуванням дієтичної фруктози. Далі, цілісність комплексу GLK/GLKRP та активність GLK у печінці регулюються залежним від дієти чином, оскільки F6P є домінуючим у пост-абсорбтивному стані, а F1P преобладає у стані після їжі. На відміну від гепатоциту, панкреатична  $\beta$ -клітина експресує GLK у відсутності GLKRP. Тому, активність  $\beta$ -клітин стосовно GLK сильно регулюється наявністю її субстрату, глюкози. Невеликі молекули можуть активувати GLK безпосередньо або шляхом дестабілізації комплексу GLK/GLKRP. Згаданий вище клас сполук, як прогнозують, стимулює використання глюкози у печінці та підшлунковій залозі, а останній, як прогнозують, діє селективно у печінці. Однак, сполуки з будь-яким профілем, як прогнозують, матимуть терапевтичну корисність у лікуванні діабету типу 2, оскільки ця хвороба характеризується дефектним використанням глюкози в обох тканинах.

Канал GLK, GLKRP та  $K_{ATP}$  експресується у нейронах гіпоталамуса, регіону мозку, що є важливим у регуляції енергетичного балансу та регулюванні споживання їжі [14-18]. Ці нейрони показані як експресуючі орексичні та анорексичні нейропептиди [15, 19, 20], та припускають, що вони є чутливими до глюкози нейронами у гіпоталамусі, що інгібуються або збуджуються змінами у зовнішній концентрації глюкози [17, 19, 21, 22]. Здатність цих нейронів відчувати зміни у рівнях глюкози є дефектною у багатьох генетичних та експериментальних індукованих моделях ожиріння [23-28]. Інтрацеребровентрикулярне (icv) вливання аналогів глюкози, що є конкурентними інгібіторами глюкокінази, стимулюють споживання їжі у худих щурів [29, 30]. Навпаки, інтрацеребровентрикулярне вливання глюкози пригнічує харчування [31]. Таким чином, невеликі молекули активаторів GLK можуть зменшувати споживання їжі та приріст ваги центральною дією на GLK. Тому активатори GLK можуть мати терапевтичне застосування у лікуванні розладів харчування, у т.ч. ожиріння, на додаток до діабету. Гіпоталамічна дія буде адитивною або синергічною стосовно дії тієї ж сполуки у печінці та/або підшлунковій залозі у нормальному гомеостазі глюкози, для лікування діабету типу 2. Таким чином система GLK/GLKRP може бути описана як можлива «діабетична» ціль (корисність при діабеті та ожирінні).

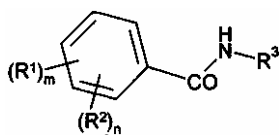
GLK також експресується у специфічних ентеро-ендокринних клітинах, де вона, можна вважати, регулює чутливу до глюкози секрецію інкреторних пептидів GIP (залежний від глюкози інсулінотропичний поліпептид) та GLP-1 (глюкагоно-подібний пептид-1) від K-клітин та L-клітини кишковика, відповідно (32, 33, 34). Тому невеликі молекули активаторів GLK можуть мати додаткову корисну дію на секрецію інсуліну, функцію  $\beta$ -клітин та виживання та вагу тіла як наслідок стимулювання секреції GIP та GLP-1 з цих ентеро-ендокринних клітин.

У WO00/58293 та WO01/44216 (Roche), серії бензилкарбамоїльних сполук описані як активатори глюкокінази. Механізм, яким такі сполуки активують GLK, оцінюють вимірюванням безпосередньо дії таких сполук в аналізі, у якому активність GLK пов'язують з утворенням NADH, яке у свою чергу вимірюють оптично - дивись деталі аналізу in-vitro, описаного далі. Сполуки заявленого винаходу можуть активувати GLK безпосередньо або можуть активувати GLK інгібуванням взаємодії GLKRP з GLK.

Крім того активатори GLK описані у WO03/095438 (заміщені фенілацетаміди, Roche), WO03/055482 (карбоксамід та сульфонамід похідні, Novo Nordisk), WO2004/002481 (арил-карбонільні похідні, Novo Nordisk), та у WO03/080585 (аміно-заміщені бензоїламіногетеро-цикли, Banyu).

Наша міжнародна патентна заявка №WO03/000267 описує групу бензоїл-аміно-піридил-карбонових кислот, які є активаторами ферменту глюкокіназа (GLK).

Наша міжнародна патентна заявка №WO03/015774 описує сполуки формули (A):



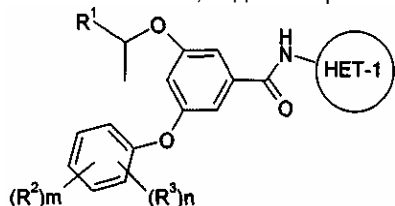
(A)

де  $R^3$  - заміщений гетероцикл, інший, ніж заміщений карбоною кислотою піридил.

Міжнародна патентна заявка №WO2004/076420 (Вапу) описує сполуки, які є загалом підгрупою сполук, описаних у WO03/015774, де, наприклад,  $R^1$  - (заміщений) алкіл-етер, а  $R^2$  - (заміщений) феноксил.

Ми несподівано виявили невелику групу сполук, загалом вибрану підгрупою сполук, описаних у WO 03/015774, які мають загалом чудову потенцію стосовно ферменту GLK, та більш корисні фізичні властивості, охоплюючи, наприклад, вищу водну розчинність, вищу проникність, та/або нижче зв'язування білком плазми. Далі, так сполуки, що мають баланс цих властивостей, можна чекати, виявлятимуть вищі рівні вільних ліків у плазмі та чудову in-vivo ефективність після перорального прийому, як визначено, наприклад, активністю у тестах пероральної толерантності до глюкози (OGTT). Тому ця груп сполук, можна чекати, забезпечуватимуть чудову пероральну дію при нижчій дозі та таким чином будуть особливо придатними для застосування у лікуванні або попередженні хвороби або медичного стану, опосередкованого GLK.

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



(I)

де:

$R^1$  - гідроксиметил;

$R^2$  вибрано з  $-C(O)NR^4R^5$ ,  $-SO_2NR^4R^5$ ,  $-S(O)_pR^4$  та HET-2;

HET-1- 5- або 6-членне C-зв'язане гетероарильне кільце, що містить атом нітрогену у 2-позиції та, як варіант, ще 1 або 2 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S; це кільце, як варіант, заміщене на доступному атомі карбону, або на кільцевому атомі нітрогену за умови, що він таким чином не є кватернізованим, 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^6$ ;

HET-2 - 4-, 5- або 6-членне C- або N-зв'язане гетероциклічне кільце, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S, де  $-CH_2-$  може, як варіант, бути заміщеним  $-C(O)-$ , та де атом сульфору у гетероциклічному кільці може, як варіант, бути окис-ненням до  $S(O)$  або  $S(O)_2$ , це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^7$ ;

$R^3$  вибрано з групи: галоген, флуорметил, дифлуорметил, трифлуорметил, метил, метоксил та ціано;

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

$R^5$  - гідроген або (1-4C)алкіл; або

$R^4$  та  $R^5$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати гетероциклічну кільцеву систему, позначену як HET-3;

$R^6$  незалежно вибрано з групи: (1-4C)алкіл, галоген, гідрокси(1-4C)алкіл, (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, (1-4C)алкіл $S(O)_p$ (1-4C)алкіл, аміно(1-4C)алкіл, (1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл, ди(1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл та HET-4;

$R^7$  вибрано з групи:  $-OR^5$ , (1-4C)алкіл,  $-C(O)(1-4C)$ алкіл,  $-C(O)NR^4R^5$ , (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, гідрокси(1-4C)алкіл та  $-S(O)_pR^5$ ;

HET-3 - 4-6-членне N-зв'язане, насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що, як варіант, містить ще 1 або 2 гетероатоми (на додаток, до зв'язувального атому N), незалежно вибрані з O, N та S, де  $-CH_2-$  може, як варіант, бути заміщеним  $-C(O)-$ , та де атом сульфору у кільці може, як варіант, бути окисненим до  $S(O)$  або  $S(O)_2$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^8$ ; або

HET-3 - 7-членне N-зв'язане, насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що, як варіант, містить ще 1 гетероатом (на додаток, до зв'язувального атому N), незалежно вибраний з O, S та N, де  $-CH_2-$  може, як варіант, бути заміщеним  $-C(O)-$ , та де атом сульфору у кільці може, як варіант, бути окисненим до  $S(O)$  або  $S(O)_2$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^8$ ; або

HET-3 - 6-10-членне біциклічне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що, як варіант, містить ще 1 атом нітрогену (на додаток, до зв'язувального атому N), де  $-CH_2-$  може, як варіант, бути заміщеним  $-C(O)-$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 замісником, вибраним з групи: гідроксил та  $R^3$ ;

$R^8$  вибрано з групи:  $-OR^5$ , (1-4C)алкіл,  $-C(O)(1-4C)$ алкіл,  $-C(O)NR^4R^5$ , (1-4C)алкіламіно, ди(1-4C)алкіламіно, HET-3 (де вказане кільце є незаміщеним), (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, гідрокси(1-4C)алкіл та  $-S(O)_pR^5$ ;

HET-4 - 5- або 6-членне C- або N-зв'язане незаміщене гетероарильне кільце, що містить 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S;

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

$m=0$  або 1;

$n=0$ , 1 або 2;

за умови, що коли  $m=0$ , тоді  $n=1$  або 2; або

її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), або її сіль, проліки чи сольват, що визначено вище, за умови, що сполуки, представлені у WO2004/076420, які інакше будуть охоплені рамками цього винаходу, є вилученими.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), або її сіль, проліки чи сольват, що визначено вище, де:

$R^1$  - гідроксиметил;

$R^2$  вибрано з  $-C(O)NR^4R^5$ ,  $-SO_2NR^4R^5$ ,  $-S(O)_pR^4$  та HET-2;

HET-1- 5- або 6-членне C-зв'язане гетероарильне кільце, що містить атом нітрогену у 2-позиції та, як варіант, ще 1 або 2 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S; це кільце, як варіант, заміщене на доступному атомі карбону, або на кільцевому атомі нітрогену за умови, що він таким чином не є кватернізованим, 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^8$ ;

HET-2 - 4-, 5- або 6-членне C- або N-зв'язане гетероциклічне кільце, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S, де  $-CH_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-C(O)-$ , та де атом сульфуру у гетероциклічному кільці може, як варіант, бути окис-неним до  $S(O)$  або  $S(O)_2$ , це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^7$ ;

$R^3$  вибрано з групи: галоген, флуорметил, дифлуорметил, трифлуорметил, метил, метоксил та ціано;

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

$R^5$  - гідроген або (1-4C)алкіл; або

$R^4$  та  $R^5$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати гетероциклічну кільцеву систему, позначену як HET-3;

$R^6$  незалежно вибрано з групи: (1-4C)алкіл, галоген, гідрокси(1-4C)алкіл, (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, (1-4C)алкіл $S(O)_p$ (1-4C)алкіл, аміно(1-4C)алкіл, (1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл, ди(1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл та HET-4;

$R^7$  вибрано з групи:  $-OR^5$ , (1-4C)алкіл,  $-C(O)(1-4C)$ алкіл,  $-C(O)NR^4R^5$ , (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, гідрокси(1-4C)алкіл та  $-S(O)_pR^5$ ;

HET-3 - 4-6-членне N-зв'язане, насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що, як варіант, містить ще 1 або 2 гетероатоми (на додаток, до зв'язувального атому N), незалежно вибрані з O, N та S, де  $-CH_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-C(O)-$ , та де атом сульфуру у кільці може, як варіант, бути окисненим до  $S(O)$  або  $S(O)_2$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^8$ ; або

HET-3 - 7-членне N-зв'язане, насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що, як варіант, містить ще 1 гетероатом (на додаток, до зв'язувального атому N), незалежно вибраний з O, S та N, де  $-CH_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-C(O)-$ , та де атом сульфуру у кільці може, як варіант, бути окисненим до  $S(O)$  або  $S(O)_2$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^8$ ; або

HET-3 - 6-10-членне біциклічне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що, як варіант, містить ще 1 атом нітрогену (на додаток, до зв'язувального атому N), де  $-CH_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-C(O)-$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 замісником, вибраним з  $R^3$ ;

$R^8$  вибрано з групи:  $-OR^5$ , (1-4C)алкіл,  $-C(O)(1-4C)$ алкіл,  $-C(O)NR^4R^5$ , (1-4C)алкіламіно, ди(1-4C)алкіламіно, HET-3 (де вказане кільце є незаміщеним), (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, гідрокси(1-4C)алкіл та  $-S(O)_pR^5$ ;

HET-4 - 5- або 6-членне C- або N-зв'язане незаміщене гетероарильне кільце, що містить 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S;

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

$m$ =0 або 1;

$n$ =0, 1 або 2;

за умови, що коли  $m=0$ , тоді  $n=1$  або 2; або

її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з ще одним аспектом винаходу, запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де

$R^1$  - гідроксиметил;

$R^2$  вибрано з  $-C(O)-HET-3$  та  $-SO_2-HET-3$ ;

HET-1- 5- або 6-членне C-зв'язане гетероарильне кільце, що містить атом нітрогену у 2-позиції та, як варіант, ще 1 або 2 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S; це кільце, як варіант, заміщене на доступному атомі карбону, або на кільцевому атомі нітрогену за умови, що він таким чином не є кватернізованим, 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^6$ ;

HET-2 - 4-, 5- або 6-членне C- або N-зв'язане гетероциклічне кільце, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S, де  $-CH_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-C(O)-$ , та де атом сульфуру у гетероциклічному кільці може, як варіант, бути окис-неним до  $S(O)$  або  $S(O)_2$ , це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^7$ ;

$R^3$  вибрано з групи: галоген, флуорметил, дифлуорметил, трифлуорметил, метил, метоксил та ціано;

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

$R^5$  - гідроген або (1-4C)алкіл; або

$R^4$  та  $R^5$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати гетероциклічну кільцеву систему, позначену як HET-3;

$R^6$  незалежно вибрано з групи: (1-4C)алкіл, галоген, гідрокси(1-4C)алкіл, (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, (1-4C)алкіл $S(O)_p$ (1-4C)алкіл, аміно(1-4C)алкіл, (1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл, ди(1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл та

НЕТ-4;

$R^7$  вибрано з групи:  $-OR^5$ , (1-4C)алкіл,  $-C(O)(1-4C)$ алкіл,  $-C(O)NR^4R^5$ , (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, гідрокси(1-4C)алкіл та  $-S(O)_pR^5$ ;

НЕТ-3 - 4-, 5- або 6-членне N-зв'язане, насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що, як варіант, містить ще 1 або 2 гетероатоми (на додаток, до зв'язувального атому N), незалежно вибрані з O, N та S, де  $-CH_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-C(O)-$ , та де атом сульфуру у кільці може, як варіант, бути окисненим до  $S(O)$  або  $S(O)_2$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^8$ ; або

НЕТ-3 - 7-членне N-зв'язане, насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що, як варіант, містить ще 1 гетероатом (на додаток, до зв'язувального атому N), незалежно вибраний з O, S та N, де  $-CH_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-C(O)-$ , та де атом сульфуру у кільці може, як варіант, бути окисненим до  $S(O)$  або  $S(O)_2$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^8$ ; або

НЕТ-3 - 6-10-членне біциклічне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що, як варіант, містить ще 1 атом нітрогену (на додаток, до зв'язувального атому N) де  $-CH_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-C(O)-$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 замісником, вибраним з групи: гідроксил та  $R^3$ ;

$R^8$  вибрано з групи:  $-OR^5$ , (1-4C)алкіл,  $-C(O)(1-4C)$ алкіл,  $-C(O)NR^4R^5$ , (1-4C)алкіламіно, ди(1-4C)алкіламіно, НЕТ-3 (де вказане кільце є незаміщеним), (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, гідрокси(1-4C)алкіл та  $-S(O)_pR^5$ ;

НЕТ-4 - 5- або 6-членне C- або N-зв'язане незаміщене гетероарильне кільце, що містить 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S;

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

$m=0$  або 1;

$n=0,1$  або 2;

за умови, що коли  $m=0$ , тоді  $n=1$  або 2; або

її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище або її сіль, проліки чи сольват, де:

НЕТ-3 - 4-6-членне N-зв'язане, насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що, як варіант, містить ще 1 або 2 гетероатоми (на додаток, до зв'язувального атому N), незалежно вибрані з O, N та S, де  $-CH_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-C(O)-$ , та де атом сульфуру у кільці може, як варіант, бути окисненим до  $S(O)$  або  $S(O)_2$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^8$ .

Згідно з ще одним аспектом винаходу, запропоновано сполуки формули (I), що визначено вище, де

$R^1$  - гідроксиметил;

$R^2$  вибрано з  $-C(O)NR^{41}R^{51}$ ,  $-SO_2NR^{41}R^{51}$  та  $-S(O)_pR^{41}$ ;

НЕТ-1- 5- або 6-членне C-зв'язане гетероарильне кільце, що містить атом нітрогену у 2-позиції та, як варіант, ще 1 або 2 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S; це кільце, як варіант, заміщене на доступному атомі карбону, або на кільцевому атомі нітрогену за умови, що він таким чином не є кватернізованим, 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^6$ ;

НЕТ-2 - 4-, 5- або 6-членне C- або N-зв'язане гетероциклічне кільце, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S, де  $-CH_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-C(O)-$ , та де атом сульфуру у гетероциклічному кільці може, як варіант, бути окисненим до  $S(O)$  або  $S(O)_2$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^7$ ;

$R^3$  вибрано з групи: галоген, флуорметил, дифлуорметил, трифлуорметил, метил, метоксил та ціано;

$R^{41}$  вибрано з (1-4C)алкіл [заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з НЕТ-2,  $-OR^5$ ,  $-SO_2R^5$ , (3-6C)циклоалкіл (як варіант, заміщений 1 групою, вибраною з  $R^7$ ) та  $-C(O)NR^5R^5$ ], (3-6C)циклоалкіл (як варіант, заміщений 1 групою, вибраною з  $R^7$ ) та НЕТ-2;

$R^{51}$  - гідроген або (1-4C)алкіл;

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

$R^5$  - гідроген або (1-4C)алкіл; або

$R^4$  та  $R^5$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати гетероциклічну кільцеву систему, позначену як НЕТ-3;

$R^6$  незалежно вибрано з групи: (1-4C)алкіл, галоген, гідрокси(1-4C)алкіл, (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, (1-4C)алкіл $S(O)_p$ (1-4C)алкіл, аміно(1-4C)алкіл, (1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл, ди(1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл та НЕТ-4;

$R^7$  вибрано з групи:  $-OR^5$ , (1-4C)алкіл,  $-C(O)(1-4C)$ алкіл,  $-C(O)NR^4R^5$ , (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, гідрокси(1-4C)алкіл та  $-S(O)_pR^5$ ;

НЕТ-3 - 4-, 5- або 6-членне N-зв'язане, насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що, як варіант, містить ще 1 або 2 гетероатоми (на додаток, до зв'язувального атому N), незалежно вибрані з O, N та S, де  $-CH_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-C(O)-$ , та де атом сульфуру у кільці може, як варіант, бути окисненим до  $S(O)$  або  $S(O)_2$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^8$ ; або

НЕТ-3 - 7-членне N-зв'язане, насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що, як варіант, містить ще 1 гетероатом (на додаток, до зв'язувального атому N), незалежно вибраний з O, S та N, де  $-CH_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-C(O)-$ , та де атом сульфуру у кільці може, як варіант, бути окисненим до  $S(O)$  або  $S(O)_2$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^8$ ; або

НЕТ-3 - 6-10-членне біциклічне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що, як варіант, містить ще 1 атом нітрогену (на додаток, до зв'язувального атому N) де  $-\text{CH}_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-\text{C}(\text{O})-$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 замісником, вибраним з групи: гідроксил та  $\text{R}^3$ ;

$\text{R}^8$  вибрано з групи:  $-\text{OR}^5$ , (1-4C)алкіл,  $-\text{C}(\text{O})(1-4\text{C})$ алкіл,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ , (1-4C)алкіламіно, ди(1-4C)алкіламіно, НЕТ-3 (де вказане кільце є незаміщеним), (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, гідрокси(1-4C)алкіл та  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ ;

НЕТ-4 - 5- або 6-членне C- або N-зв'язане незаміщене гетероарильне кільце, що містить 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S;

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

$m=0$  або 1;

$n=0, 1$  або 2;

за умови, що коли  $m=0$ , тоді  $n=1$  або 2; або

її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, або її сіль, проліки чи сольват, де:

$\text{R}^4$  вибрано з групи: гідроген, (1-4C)алкіл [як варіант, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з НЕТ-2,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^5$ , (3-6C)циклоалкіл (як варіант, заміщений 1 групою, вибраною з  $\text{R}^7$ ) та  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$ ], та НЕТ-2;

НЕТ-3 як 6-10-членне біциклічне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що, як варіант, містить ще 1 атом нітрогену (на додаток, до зв'язувального атому N) де  $-\text{CH}_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-\text{C}(\text{O})-$ , і є, як варіант, заміщеним на придатному атомі карбону або нітрогену 1 замісником, вибраним з  $\text{R}^3$ .

Згідно з ще одним аспектом винаходу, запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де

$\text{R}^1$  - гідроксиметил;  $\text{R}^2$  - НЕТ-2;

НЕТ-1- 5- або 6-членне C-зв'язане гетероарильне кільце, що містить атом нітрогену у 2-позиції та, як варіант, ще 1 або 2 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S; це кільце, як варіант, заміщене на доступному атомі карбону, або на кільцевому атомі нітрогену за умови, що він таким чином не є кватернізованим, 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^6$ ;

НЕТ-2 - 4-, 5- або 6-членне C- або N-зв'язане гетероциклічне кільце, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S, де  $-\text{CH}_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-\text{C}(\text{O})-$ , та де атом сульфору у гетероциклічному кільці може, як варіант, бути окисненим до  $\text{S}(\text{O})$  або  $\text{S}(\text{O})_2$ , це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^7$ ;

$\text{R}^3$  вибрано з групи: галоген, флуорметил, дифлуорметил, трифлуорметил, метил, метоксил та ціано;

$\text{R}^4$  вибрано з групи: гідроген, (1-4C)алкіл [як варіант, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з НЕТ-2,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^5$ , (3-6C)циклоалкіл (як варіант, заміщений 1 групою, вибраною з  $\text{R}^7$ ) та  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$ ], (3-6C)циклоалкіл (як варіант, заміщений 1 групою, вибраною з  $\text{R}^7$ ) та НЕТ-2;

$\text{R}^5$  - гідроген або (1-4C)алкіл; або

$\text{R}^4$  та  $\text{R}^5$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати гетероциклічну кільцеву систему, позначену як НЕТ-3;

$\text{R}^6$  незалежно вибрано з групи: (1-4C)алкіл, галоген, гідрокси(1-4C)алкіл, (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, (1-4C)алкіл $\text{S}(\text{O})_p(1-4\text{C})$ алкіл, аміно(1-4C)алкіл, (1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл, ди(1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл та НЕТ-4;

$\text{R}^7$  вибрано з групи:  $-\text{OR}^5$ , (1-4C)алкіл,  $-\text{C}(\text{O})(1-4\text{C})$ алкіл,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ , (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, гідрокси(1-4C)алкіл та  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ ;

НЕТ-3 - 4-, 5- або 6-членне N-зв'язане, насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що, як варіант, містить ще 1 або 2 гетероатоми (на додаток, до зв'язувального атому N), незалежно вибрані з O, N та S, де  $-\text{CH}_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-\text{C}(\text{O})-$ , та де атом сульфору у кільці може, як варіант, бути окисненим до  $\text{S}(\text{O})$  або  $\text{S}(\text{O})_2$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^8$ ; або

НЕТ-3 - 7-членне N-зв'язане, насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що, як варіант, містить ще 1 гетероатом (на додаток, до зв'язувального атому N), незалежно вибраний з O, S та N, де  $-\text{CH}_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-\text{C}(\text{O})-$ , та де атом сульфору у кільці може, як варіант, бути окисненим до  $\text{S}(\text{O})$  або  $\text{S}(\text{O})_2$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^8$ ; або

НЕТ-3 - 6-10-членне біциклічне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що, як варіант, містить ще 1 атом нітрогену (на додаток, до зв'язувального атому N) де  $-\text{CH}_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-\text{C}(\text{O})-$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 замісником, вибраним з групи: гідроксил та  $\text{R}^3$ ;

$\text{R}^8$  вибрано з групи:  $-\text{OR}^5$ , (1-4C)алкіл,  $-\text{C}(\text{O})(1-4\text{C})$ алкіл,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ , (1-4C)алкіламіно, ди(1-4C)алкіламіно, НЕТ-3 (де вказане кільце є незаміщеним), (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, гідрокси(1-4C)алкіл та  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ ;

НЕТ-4 - 5- або 6-членне C- або N-зв'язане незаміщене гетероарильне кільце, що містить 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S;

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

$m=0$  або 1;

$n=0, 1$  або 2;

за умови, що коли  $m=0$ , тоді  $n=1$  або 2; або

її сіль, проліки чи сольват.

Зрозуміло, що коли  $\text{R}^4$  -  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$ , кожний  $\text{R}^5$  незалежно вибрано з групи: гідроген та (1-4C)алкіл, та тому це визначення  $\text{R}^4$  охоплює (але без обмеження)  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHMe}$ ,  $-\text{CONMe}_2$  та  $-\text{CONMeEt}$ .

Зрозуміло, що коли сполука формули (I) містить більше, ніж одне НЕТ-2 кільце, вони можуть бути однаковими або відмінними.

Зрозуміло, що коли сполука формули (I) містить більше, ніж одну групу  $R^4$ , вони можуть бути однаковими або відмінними.

Зрозуміло, що коли сполука формули (I) містить більше, ніж одну групу  $R^5$ , вони можуть бути однаковими або відмінними.

Зрозуміло, що коли сполука формули (I) містить більше, ніж одну групу  $R^8$ , вони можуть бути однаковими або відмінними.

Подібна умова стосується усіх інших груп та замісників на сполуках формули (I), що визначено вище.

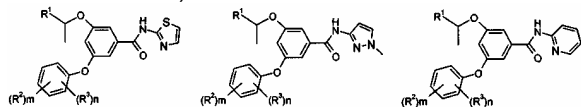
Сполуки формули (I) можуть утворювати солі, які охоплені рамками винаходу. Фармацевтично прийнятні солі є переважними, хоча інші солі можуть бути корисними, наприклад, у виділенні чи очистці сполуки.

Згідно з ще одним аспектом, винахід стосується сполуки формули (I), що визначено вище, або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з ще одним аспектом, винахід стосується сполуки формули (I), що визначено вище, або її проліків. Придатними прикладами проліків сполук формули (I) є здатні до гідролізу in-vivo естери сполук формули (I). Тому згідно з ще одним аспектом винахід стосується сполуки формули (I), що визначено вище, або її здатного до гідролізу in-vivo естеру.

У цьому описі загальний термін "алкіл" охоплює алкіли з лінійним та розгалуженим ланцюгом. Однак посилання на індивідуальні алкіли, як-то "пропіл" є специфічними тільки для лінійного ланцюга, а посилання на індивідуальні алкіли з розгалуженим ланцюгом, як-то т-бутил специфічними тільки для розгалуженого ланцюга. Наприклад, "(1-4C)алкіл" охоплює метил, етил, пропіл, ізопропіл та т-бутил. Аналогічна умова стосується інших загальних термінів.

Для запобігання сумнівів, посилання на HET-1, що містить нітроген у 2-позиції, стосується 2-позиції відносно амідного атому нітрогену, до якого групу приєднано. Наприклад, наступні структури охоплюють (але без обмеження):



Придатні приклади HET-1 як 5- або 6-членного, C-приєднаного гетероарильного кільця, що визначено вище, охоплюють тiazоліл, іzотiazоліл, тiадiazоліл, пiридил, пiразиніл, пiридазиніл, пiразоліл, іmідазоліл, пiримідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл та триазоліл.

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

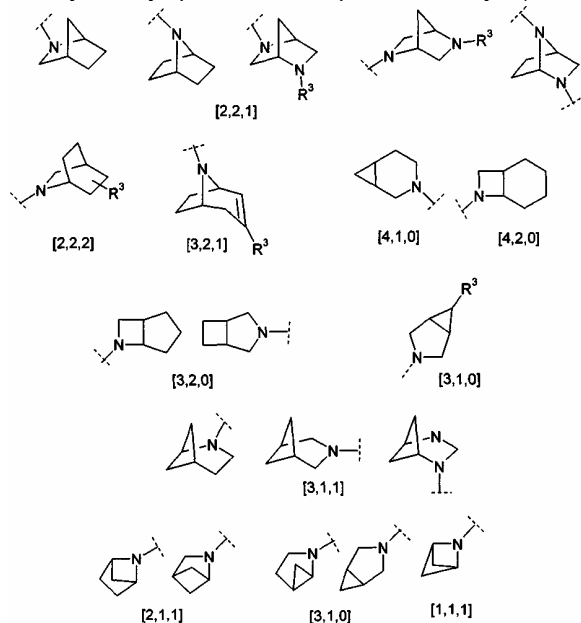
Придатні приклади HET-2 охоплюють азетидиніл, фурил, тієніл, тiazоліл, іzотiazоліл, тiадiazоліл, пiридил, пiразиніл, пiридазиніл, пiразоліл, іmідазоліл, пiримідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, морфоліно, морфолініл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піроліл, піролідиніл, піролідоніл, 2,5-діоксопіролідиніл, 1,1-діоксотетрагідротієніл, 2-оксоімідазолідиніл, 2,4-діоксоімідазолідиніл, 2-оксо-1,3,4-(4-триазолініл), 2-оксазолідиноніл, 2-оксотетрагідрофураніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, 1,1-діоксотіоморфоліно, 1,3-діоксоланіл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,3-триазоліл, піраніл та 4-піридоніл.

Зрозуміло, що HET-2 може бути приєднаним через будь-який прийнятний доступний атом C або N, тому, наприклад, HET-2 як "імідазоліл" охоплює 1-, 2-, 4- та 5-імідазоліл.

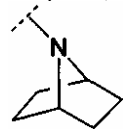
Придатні приклади HET-3 як 4-6-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця охоплюють морфоліно, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл та азетидиніл.

Придатним прикладом HET-3 як 7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця є гомопіперазиніл, гомо-морфоліно, гомо-тіоморфоліно (та їх варіанти, окиснені на сульфурі до SO або S(O)<sub>2</sub>) та гомо-піперидиніл.

Придатні приклади HET-3 як 6-10-членного біциклічного гетероциклічного кільця охоплюють біциклічне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, як-то структури, показані нижче ((де пунктир показує точку приєднання до решти молекули):

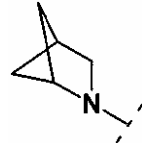


Зокрема, HET-3 є [2, 2, 1] системою, як-то



(7-азабіцикло[2,2,1]гепт-7-ил).

У ще одному втіленні HET-3 є [2, 1, 1] системою, як-то



(2-азабіцикло[2,1,1]гекс-2-ил).

Придатними прикладами HET-4 є фурил, піроліл, тієніл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піридил, піразиніл, піридазиніл, піразоліл, імідазоліл, піримідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл та триазоліл.

Треба розуміти, що коли визначення гетероциклів HET-1- HET-4 охоплюють гетероарильні або гетероциклічні кільця, які можуть бути заміщеними на нітрогені, таке заміщення не може призводити до заряджених четвертинних атомів нітрогену або нестабільної структури (як-то N-галоген сполуки). Треба розуміти, що визначення HET-1- HET-4 не стосуються будь-яких зв'язків O-O, O-S або S-S. Треба розуміти, що визначення HET-1-HET-4 не стосуються нестабільних структури.

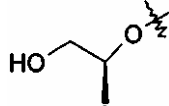
Приклади (1-4C)алкілу охоплюють метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл та трет-бутил; приклади (3-6C)циклоалкілу охоплюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил; приклади галогену охоплюють флуор, хлор, бром та йод; приклади гідрокси(1-4C)алкілу охоплюють гідроксиметил, 1-гідроксіетил, 2-гідроксіетил, 2-гідроксипропіл, 3-гідроксипропіл, 1-гідроксіізопропіл та 4-гідроксибутил; приклади (1-4C)алкокси(1-4C)алкілу охоплюють метоксиметил, етоксиметил, трет-бутоксиметил, 2-метоксіетил, 2-етоксіетил, метоксипропіл, 2-метоксипропіл та метоксибутил; приклади (1-4C)алкілS(O)<sub>p</sub>(1-4C)алкілу охоплюють метилсульфінілметил, етилсульфінілметил, етилсульфінілетил, метилсульфінілпропіл, метилсульфінілбутил, метилсульфонілметил, етилсульфонілметил, етилсульфонілетил, метилсульфонілпропіл, метилсульфонілбутил, метилтіометил, етилтіометил, етилтіоетил, метилтіопропіл, та метилтіобутил; приклади аміно(1-4C)алкілу охоплюють амінометил, аміноетил, 2-амінопропіл, 3-амінопропіл, 1-аміноізопропіл та 4-амінобутил; приклади (1-4C)алкіламіно(1-4C)алкілу охоплюють (N-метил)амінометил, (N-етил)амінометил, 1-((N-метил)аміно)етил, 2-((N-метил)аміно)етил, (N-етил)аміноетил, (N-метил)амінопропіл, та 4-((N-метил)аміно)бутил; приклади ди(1-4C)алкіламіно(1-4C)алкілу охоплюють диметиламінометил, метил(етил)амінометил, метил(етил)аміноетил, (N,N-діетил)аміноетил, (NN,N-диметил)амінопропіл та (N,N-диметил)амінобутил; приклади (1-4C)алкіламіно охоплюють метиламіно, етиламіно, пропіламіно, ізопропіламіно, бутиламіно та трет-бутиламіно; приклади ди(1-4C)алкіламіно охоплюють диметиламіно, метил(етил)аміно, діетиламіно, дипропіламіно, діізопропіламіно та дибутиламіно; приклади-C(O)(1-4C)алкілу охоплюють метил карбоніл, етилкарбоніл, пропілкарбоніл та трет-бутилкарбоніл.

Зрозуміло, що, оскільки деякі сполуки формули (I), визначені вище можуть існувати в оптично активній або рацемічній форми на базі одного або більше асиметричних атомів карбону, винахід охоплює будь-які такі оптично активні або рацемічні форми, які виявляють властивість стимулювання GLK безпосередньо або інгібуванням взаємодії GLK/GLKRP. Синтез оптично активних форм можна проводити стандартними способами органічної хімії, добре відомими у рівні техніки, наприклад, синтезом з оптично активних вихідних матеріалів або розділенням рацемічних форм. Зрозуміло також, що деякі сполуки можуть існувати у таутомерних формах, і винахід також стосується будь-яких таутомерних форм сполук винаходу, які активують GLK.

В одному втіленні винаходу запропоновані сполуки формули (I), в альтернативному втіленні запропоновані фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I), згідно з наступним альтернативним втіленням запропоновані здатні до гідролізу in-vivo естери сполук формули (I), та згідно з наступним альтернативним втіленням запропоновані фармацевтично прийнятні солі здатних до гідролізу in-vivo естерів сполук формули (I).

Переважні значення кожної змінної є такими. Такі значення можуть бути застосовуваними, де прийнятно, з будь-якими зі значень, визначень, пунктів патентної формули, аспектів або втілень, визначених вище або далі. Зокрема, кожне може бути застосовуваним як індивідуальні обмеження на найширшому визначенні формули (I). Крім того, кожне з наступних значень може бути застосовуваним у комбінації з одним або більше з інших наступних значень для обмеження найширшого визначення формули (I).

(1) R<sup>1</sup> - гідроксиметил, а конфігурація є переважно (S), тобто:



(2) R<sup>2</sup> - C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>

(3) R<sup>2</sup> - SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>

(4) R<sup>2</sup> - S(O)<sub>p</sub>R<sup>4</sup>

(5) R<sup>2</sup> - HET-2

(6) m=1 та переважно R<sup>2</sup> є у пара-позиції відносно етерного зв'язку

(7) m=1 та n=0 або 1

(8) m=1 та n=0

(9) m=1, n=0 та R<sup>2</sup> є у пара-позиції відносно етерного зв'язку

(10) m=1, n=1, R<sup>2</sup> є у пара-позиції відносно етерного зв'язку, R<sup>3</sup> є в орто-позиції відносно етерного зв'язку

(11) m=1, n=1, R<sup>2</sup> є у пара-позиції відносно етерного зв'язку, R<sup>3</sup> є в мета-позиції відносно етерного зв'язку

- (12)  $n=0$  (13)  $n=1$
- (14)  $n=2$
- (15)  $n=2$  та обидва  $R^3$  є галогенами
- (16)  $n=2$  та кожний  $R^3$ , незалежно, - галоген або метоксил
- (17)  $m=1$ ,  $n=2$  та  $R^2$  є у пара-позиції відносно етерного зв'язку
- (18)  $m=1$ ,  $n=2$ ,  $R^2$  є у пара-позиції відносно етерного зв'язку та кожний  $R^3$  є в орто-позиції відносно етерного зв'язку
- (19)  $m=1$ ,  $n=2$ , обидва  $R^3$  є галогенами,  $R^2$  є у пара-позиції відносно етерного зв'язку та кожний  $R^3$  є в орто-позиції відносно етерного зв'язку
- (20)  $m=1$ ,  $n=2$ , обидва  $R^3$  є галогенами,  $R^2$  є у пара-позиції відносно етерного зв'язку та один  $R^3$  є в орто-позиції відносно етерного зв'язку, а інший  $R^3$  є в мета-позиції відносно етерного зв'язку
- (21)  $R^3$  - флуорметил або дифлуорметил
- (22)  $R^3$  - галоген або трифлуорметил
- (23)  $R^3$  - галоген
- (24)  $R^3$  - хлор або флуор
- (25)  $R^3$  - флуор
- (26)  $R^3$  - метоксил
- (27)  $n=2$  та обидва  $R^3$  є флуорами
- (28)  $n=2$  та один  $R^3$  - флуор, а інший - хлор
- (29)  $n=2$ , обидва  $R^3$  є флуорами та є у 3- та 5-позиціях (мета-позиціях) відносно етерного зв'язку
- (30)  $m=1$ ,  $n=2$ ,  $R^2$  є у пара-позиції відносно етерного зв'язку, обидва  $R^3$  є флуорами та є у 3- та 5-позиціях відносно етерного зв'язку
- (31)  $p=0$
- (32)  $p=1$  (33)  $p=2$
- (34) HET-1- 5-членне гетероарильне кільце
- (35) HET-1- 6-членне гетероарильне кільце
- (36) HET-1 заміщено 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^6$
- (37) HET-1 заміщено 1 замісником, вибраним з  $R^6$
- (38) HET-1- незаміщеним
- (39) HET-1 вибрано з групи: тiazоліл, іzотiazоліл, тiадiazоліл, піридил, піразиніл, піридазиніл, піразоліл, імідазоліл, піримідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, та триазоліл
- (40) HET-1 вибрано з групи: тiazоліл, іzотiazоліл, тiадiazоліл, піразоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл та оксадіазоліл
- (41) HET-1 вибрано з групи: піридил, піразиніл, піридазиніл та піримідиніл
- (42) HET-1 вибрано з групи: тiazоліл, піразоліл та оксазоліл
- (43) HET-1 вибрано з групи: тiадiazоліл та оксадіазоліл
- (44) HET-1 вибрано з групи: 1,3,4-тiадiazоліл та 1,3,4-оксадіазоліл
- (45) HET-1 вибрано з групи: 1,2,4-оксадіазоліл та 1,2,4-оксадіазоліл
- (46) HET-1- піразоліл
- (47) HET-1- піридил або піразиніл
- (48) HET-1- піразиніл
- (49) HET-1 вибрано з групи: тiazоліл, піразоліл, тiадiazоліл та піразиніл;
- (50)  $R^6$  вибрано з групи: (1-4C)алкіл, галоген, гідрокси(1-4C)алкіл, ди(1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл та HET-4
- (51)  $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідрокси метил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил, диметиламінометил
- (52)  $R^6$  вибрано з групи: (1-4C)алкіл, галоген, гідрокси(1-4C)алкіл, (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, (1-4C)алкілS(O)<sub>p</sub>(1-4C)алкіл, аміно(1-4C)алкіл, (1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл, та ди(1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл
- (53)  $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил
- (54)  $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил та метокси-метил
- (55)  $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор та флуор
- (56)  $R^6$  - метил
- (57)  $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, амінометил, N-метиламінометил, диметиламінометил, гідроксиметил та метоксиметил
- (58)  $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, амінометил, N-метиламінометил, диметиламінометил, гідроксиметил та метоксиметил
- (59)  $R^6$  вибрано з групи: (1-4C)алкіл та (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл
- (60)  $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, ізопропіл та метоксиметил
- (61) коли присутні 2 замісники  $R^6$ , обидва вибрані з групи: метил, етил, бром, хлор та флуор; переважно обидва є метилами
- (62)  $R^6$  вибрано з групи: (1-4C)алкілS(O)<sub>p</sub>(1-4C)алкіл, (1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл, ди(1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл та HET-4
- (63)  $R^6$  - HET-4
- (64) HET-4 вибрано з групи: фурил, піроліл та тієніл
- (65) HET-4 - фурил
- (66)  $R^4$  - гідроген
- (67)  $R^4$  - (1-4C)алкіл [заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з HET-2, -OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, (3-6C)циклоалкіл (як варіант, заміщений 1 групою, вибраною з R<sup>7</sup>) та -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>]
- (68)  $R^4$  - (1-4C)алкіл [заміщений 1 замісником, вибраним з HET-2, -OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, (3-6C)циклоалкіл та -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>]



- (69)  $R^4$ -(1-4C)алкіл  
 (70)  $R^4$  - (1-4C)алкіл, заміщений -OR<sup>5</sup>  
 (71)  $R^4$  - (1-4C)алкіл, заміщений HET-2  
 (72)  $R^4$  - (3-6C)циклоалкіл, особливо циклопропіл або циклобутил  
 (73)  $R^4$  - (3-6C)циклоалкіл, заміщений групою, вибраною з  $R^7$   
 (74)  $R^4$  - (3-6C)циклоалкіл, заміщений групою, вибраною з -OR<sup>5</sup> та (1-4C)алкіл  
 (75)  $R^4$  вибрано з групи: (1-4C)алкіл та (3-6C)циклоалкіл  
 (76)  $R^4$  вибрано з групи: метил, етил, циклопропіл та циклобутил  
 (77)  $R^4$ -HET-2  
 (78)  $R^4$  вибрано з групи: гідроген, (1-4C)алкіл, та (1-4C)алкіл, заміщений -OR<sup>5</sup>  
 (79) HET-2 є незаміщеним  
 (80) HET-2 заміщено 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з (1-4C)алкіл, гідроксил та (1-4C)алкоксил  
 (81) HET-2 є повністю насиченою кільцевою системою  
 (82) HET-2 є повністю ненасиченою кільцевою системою  
 (83) HET-2 вибрано з групи: азетидиніл, морфоліно, морфолініл, піперидиніл, піпера-зиніл, 3-оксопіперазиніл, тіоморфолініл, піролідиніл, піролідоніл, 2,5-діоксопіролідиніл, 1,1-діоксотетрагідротієніл, 2-оксазолідиноніл, 2-оксотетрагідрофураніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, 1,1-діоксотіоморфоліно, 1,3-діоксоланіл, 2-оксоімідазолідиніл, 2,4-діоксоімідазолідиніл, піраніл та 4-піридоніл  
 (84) HET-2 вибрано з групи: азетидиніл, морфоліно, морфолініл, піперидиніл, піпера-зиніл, піролідиніл, тіоморфолініл, тетрагідрофураніл та тетрагідропіраніл  
 (85) HET-2 вибрано з групи: фурил, тієніл, тiazоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піридил, піразиніл, піридазиніл, піразоліл, імідазоліл, піримідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, піроліл, 1,2,4-триазоліл та 1,2,3-триазоліл  
 (86) HET-2 вибрано з групи: фурил, тієніл, тiazоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піридил, імідазоліл, піримідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, піперидиніл, піперазиніл, 3-оксопіперазиніл, піролідиніл, піролідоніл, 2-оксазолідиноніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, 1,1-діоксотетрагідротієніл, та 2-оксоімідазолідиніл  
 (87) HET-2 вибрано з групи: морфоліно, фурил, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, піперидиніл, піперазиніл, 3-оксопіперазиніл, піролідиніл, 2-піролідоніл, 2-оксазолідиноніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, 1,1-діоксотетрагідротієніл, та 2-оксоімідазолідиніл  
 (88) HET-2 вибрано з групи: морфоліно, фурил, імідазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, піперидиніл, піперазиніл, 3-оксопіперазиніл, піролідиніл, 2-піролідоніл, тетрагідропіраніл, 1,1-діоксотетрагідротієніл та 2-оксоімідазолідиніл  
 (89) HET-3 - оксадіазоліл або піразоліл  
 (90)  $R^5$  - гідроген  
 (91)  $R^5$  - (1-4)алкіл, переважно метил  
 (92)  $R^5$  - гідроген або метил  
 (93)  $R^7$  вибрано з групи: -OR<sup>5</sup>, (1-4C)алкіл, -C(O)(1-4C)алкіл, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, та гідрокси(1-4C)алкіл  
 (94)  $R^7$  вибрано з групи: -OR<sup>5</sup>, (1-4C)алкіл, -C(O)(1-4C)алкіл, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, та гідрокси(1-4C)алкіл  
 (95)  $R^7$  вибрано з групи: гідроксил, метоксил, -COMe, -CONH<sub>2</sub>, -CONHMe, -CONMe<sub>2</sub>, та гідроксиметил  
 (96)  $R^7$  вибрано з групи: (1-4C)алкіл, гідроксил та (1-4C)алкоксил  
 (97)  $R^7$  вибрано з групи: метил, етил, метоксил та гідроксил  
 (98)  $R^7$  - метил  
 (99)  $R^8$  вибрано з групи: метил, гідроксил, метоксил, -COMe, -CONH<sub>2</sub>, -CONHMe, -CONMe<sub>2</sub>, гідроксиметил, гідроксіетил, -NHMe та -NMe<sub>2</sub>(100)  $R^8$  вибрано з групи: морфолі-но, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл та азетидиніл  
 (101)  $R^8$  вибрано з групи: метил, -COMe, -CONH<sub>2</sub>, гідроксіетил та гідроксил  
 (102)  $R^8$  вибрано з групи: (1-4C)алкіл та (1-4C)алкоксил  
 (103)  $R^8$  вибрано з групи: метил, метоксил та ізопропоксил  
 (104)  $R^8$ -метил  
 (105) HET-3 є повністю насиченим кільцем  
 (106) HET-3 вибрано з групи: морфоліно, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл та азетидиніл  
 (107)  $R^4$  та  $R^5$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють кільце, що визначено як HET-3  
 (108) HET-3 вибрано з групи: піролідиніл та азетидиніл  
 (109) HET-3 - азетидиніл  
 (110) HET-3 - 4-6-членне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що визначено вище  
 (111) HET-3 - 7-членне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що визначено вище  
 (112) HET-3 - 6-10-членне біциклічне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що визначено вище  
 (113) HET-3 - 7-азабіцикло[2,2,1]гепт-7-ил  
 (114) HET-3 - 7-азабіцикло[2,2,1]гепт-7-ил або 2-азабіцикло[2,1,1]гекс-2-ил  
 (115) HET-3 вибрано з групи: морфоліно, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл та азетидиніл  
 (116) HET-3 є незаміщеним  
 (117) HET-3 заміщено метилом, метоксилом або ізопропоксилом  
 Згідно з наступною особливістю винаходу запропоновано наступні переважні групи сполук винаходу:  
 Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, на  $R^4$  вибрано з групи: гідроген, (1-4C)алкіл [як варіант, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з HET-2, -OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, (3-6C)циклоалкіл (як варіант, заміщений 1 групою, вибраною з  $R^7$ ) та -C(O)NR<sup>S</sup>R<sup>5</sup>] та HET-2.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I)

де:

$R^1$  - гідроксиметил;

$R^2$  вибрано з  $-C(O)NR^4R^5$ ,  $-SO_2NR^4R^5$ ,  $-S(O)_pR^4$  та HET-2;

HET-1- 5- або 6-членне C-зв'язане гетероарильне кільце, що містить атом нітрогену у 2-позиції та, як варіант, ще 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S; це кільце, як варіант, заміщене на доступному атомі карбону, або на кільцевому атомі нітрогену за умови, що він таким чином не є кватернізованим, 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^6$ ;

HET-2 є 5- або 6-членне, C- або N-приєднане гетероциклічне кільце, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S, де  $-CH_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-C(O)-$ , та де атом сульфору у гетероциклічному кільці може, як варіант, бути окис-неним до  $S(O)$  або  $S(O)_2$ , це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^7$ ;

$R^3$  вибрано з групи: галоген, флуорметил, дифлуорметил, трифлуорметил, метил, метоксил та ціано;

$R^4$  вибрано з групи: водень, (1-4C)алкіл, [як варіант, заміщені  $-OR^5$ ] та HET-2;

$R^5$  - водень або (1-4C)алкіл; або

$R^4$  та  $R^5$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати 4-6-членну гетероциклічну кільцеву систему, що визначено як HET-3;

$R^6$  незалежно вибрано з групи: (1-4C)алкіл, галоген, гідрокси(1-4C)алкіл, (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, (1-4C)алкіл $S(O)_p$ (1-4C)алкіл, аміно(1-4C)алкіл, (1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл, ди(1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл та HET-4;

$R^7$  вибрано з групи:  $-OR^5$  та (1-4C)алкіл;

HET-3 - 4-6-членне N-зв'язане, насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що, як варіант, містить ще 1 або 2 гетероатоми (на додаток, до зв'язувального атому N), незалежно вибрані з O, N та S, де  $-CH_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-C(O)-$ , та де атом сульфору у кільці може, як варіант, бути окисненим до  $S(O)$  або  $S(O)_2$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^8$ ;

$R^8$  вибрано з групи:  $-OR^5$  та (1-4C)алкіл;

HET-4 - 5- або 6-членне C- або N-зв'язане незаміщене гетероарильне кільце, що містить 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S;

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

$m$ =0 або 1;

$n$ =0, 1 або 2;

за умови, що коли  $m$ =0, тоді  $n$ =1 або 2; або

її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I)

де:

$R^1$  - гідроксиметил;

$R^2$  вибрано з  $-C(O)NR^4R^5$ ,  $-SO_2NR^4R^5$ ,  $-S(O)_pR^4$  та HET-2;

HET-1- 5- або 6-членне C-зв'язане гетероарильне кільце, що містить атом нітрогену у 2-позиції та, як варіант, ще 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S; це кільце, як варіант, заміщене на доступному атомі карбону, або на кільцевому атомі нітрогену за умови, що він таким чином не є кватернізованим, 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^6$ ;

HET-2 - 5- або 6-членне, C- або N-приєднане гетероциклічне кільце, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S, де  $-CH_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-C(O)-$ , та де атом сульфору у гетероциклічному кільці може, як варіант, бути окисненим до  $S(O)$  або  $S(O)_2$ , це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^7$ ;

$R^3$  вибрано з групи: галоген, флуорметил, дифлуорметил, трифлуорметил, метил, метоксил та ціано;

$R^4$  вибрано з групи: водень, (1-4C)алкіл, [як варіант, заміщені  $-OR^5$ ] та HET-2;  $R^5$  - водень або (1-4C)алкіл; або

$R^4$  та  $R^5$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати гетероциклічну кільцеву систему, позначену як HET-3;

$R^6$  незалежно вибрано з групи: (1-4C)алкіл, галоген, гідрокси(1-4C)алкіл, (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, (1-4C)алкіл $S(O)_p$ (1-4C)алкіл, аміно(1-4C)алкіл, (1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл, ди(1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл та HET-4;

$R^7$  вибрано з групи:  $-OR^5$  та (1-4C)алкіл;

HET-3 - 4-6-членне N-зв'язане, насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що, як варіант, містить ще 1 або 2 гетероатоми (на додаток, до зв'язувального атому N), незалежно вибрані з O, N та S, де  $-CH_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-C(O)-$ , та де атом сульфору у кільці може, як варіант, бути окисненим до  $S(O)$  або  $S(O)_2$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^8$ ; або

HET-2 - 7-членне N-зв'язане, насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що, як варіант, містить ще 1 гетероатом (на додаток, до зв'язувального атому N), незалежно вибраний з O, S та N, де  $-CH_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-C(O)-$ , та де атом сульфору у кільці може, як варіант, бути окисненим до  $S(O)$  або  $S(O)_2$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^8$ ; або

HET-3 - 6-10-членне біциклічне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що, як варіант, містить ще 1 атом нітрогену (на додаток, до зв'язувального атому N), де  $-CH_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-C(O)-$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 замісником, вибраним з  $R^3$ ;

$R^8$  вибрано з групи:  $-OR^5$  та (1-4C)алкіл;

НЕТ-4 - 5- або 6-членне C- або N-зв'язане незаміщене гетероарильне кільце, що містить 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S;

$r = (\text{незалежно у кожному випадку}) 0, 1 \text{ або } 2$ ;

$m = 0 \text{ або } 1$ ;

$n = 0, 1 \text{ або } 2$ ;

за умови, що коли  $m = 0$ , тоді  $n = 1 \text{ або } 2$ ; або

її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище де:

$R^1$  - гідроксиметил;

$R^2$  вибрано з  $-C(O)NR^4R^5$ ,  $-SO_2NR^4R^5$ ,  $-S(O)_pR^4$  та НЕТ-2;

НЕТ-1- 5- або 6-членне C-зв'язане гетероарильне кільце, що містить атом нітрогену у 2-позиції та, як варіант, ще 1 або 2 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S; це кільце, як варіант, заміщене на доступному атомі карбону, або на кільцевому атомі нітрогену за умови, що він таким чином не є кватернізованим, 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^6$ ;

НЕТ-2 - 4-, 5- або 6-членне C- або N-зв'язане гетероциклічне кільце, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S, де  $-CH_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-C(O)-$ , та де атом сульфуру у гетероциклічному кільці може, як варіант, бути окис-неним до  $S(O)$  або  $S(O)_2$ , це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^7$ ;

$R^3$  вибрано з групи: галоген, флуорметил, дифлуорметил, трифлуорметил, метил, метоксил та ціано;

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

$R^5$  - гідроген або (1-4C)алкіл; або

$R^4$  та  $R^5$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати 4-6-членну гетероциклічну кільцеву систему, що визначено як НЕТ-3;

$R^6$  незалежно вибрано з групи: (1-4C)алкіл, галоген, гідрокси(1-4C)алкіл, (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, (1-4C)алкіл $S(O)_p$ (1-4C)алкіл, аміно(1-4C)алкіл, (1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл, ди(1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл та НЕТ-4;

$R^7$  вибрано з групи:  $-C(O)(1-4C)$ алкіл,  $-C(O)NR^4R^5$ , (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, гідрокси(1-4C)алкіл та  $-S(O)_pR^5$ ;

НЕТ-3 - 4-6-членне N-зв'язане, насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що, як варіант, містить ще 1 або 2 гетероатоми (на додаток, до зв'язувального атому N), незалежно вибрані з O, N та S, де  $-CH_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-C(O)-$ , та де атом сульфуру у кільці може, як варіант, бути окисненим до  $S(O)$  або  $S(O)_2$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^8$ ;

$R^8$  вибрано з групи:  $-C(O)(1-4C)$ алкіл,  $-C(O)NR^4R^5$ , (1-4C)алкіламіно, ди(1-4C)алкіламіно, НЕТ-3 (де вказане кільце є незаміщеним), (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, гідрокси(1-4C)алкіл та  $-S(O)_pR^5$ ;

НЕТ-4 - 5- або 6-членне C- або N-зв'язане незаміщене гетероарильне кільце, що містить 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S;

$r = (\text{незалежно у кожному випадку}) 0, 1 \text{ або } 2$ ;

$m = 0 \text{ або } 1$ ;

$n = 0, 1 \text{ або } 2$ ;

за умови, що коли  $m = 0$ , тоді  $n = 1 \text{ або } 2$ ; або

її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище де:

$R^1$  - гідроксиметил;

$R^2$  вибрано з  $-C(O)NR^4R^5$ ,  $-SO_2NR^4R^5$ ,  $-S(O)_pR^4$  та НЕТ-2;

НЕТ-1- 5- або 6-членне C-зв'язане гетероарильне кільце, що містить атом нітрогену у 2-позиції та, як варіант, ще 1 або 2 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S; це кільце, як варіант, заміщене на доступному атомі карбону, або на кільцевому атомі нітрогену за умови, що він таким чином не є кватернізованим, 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^6$ ;

НЕТ-2 - 4-, 5- або 6-членне C- або N-зв'язане гетероциклічне кільце, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S, де  $-CH_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-C(O)-$ , та де атом сульфуру у гетероциклічному кільці може, як варіант, бути окис-неним до  $S(O)$  або  $S(O)_2$ , це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^7$ ;

$R^3$  вибрано з групи: галоген, флуорметил, дифлуорметил, трифлуорметил, метил, метоксил та ціано;

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

$R^5$  - гідроген або (1-4C)алкіл; або

$R^4$  та  $R^5$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати гетероциклічну кільцеву систему, позначену як НЕТ-3;

$R^6$  незалежно вибрано з групи: (1-4C)алкіл, галоген, гідрокси(1-4C)алкіл, (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, (1-4C)алкіл $S(O)_p$ (1-4C)алкіл, аміно(1-4C)алкіл, (1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл, ди(1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл та НЕТ-4;

$R^7$  вибрано з групи:  $-C(O)(1-4C)$ алкіл,  $-C(O)NR^4R^5$ , (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, гідрокси(1-4C)алкіл та  $-S(O)_pR^5$ ;

НЕТ-3 - 4-6-членне N-зв'язане, насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що, як варіант, містить ще 1 або 2 гетероатоми (на додаток, до зв'язувального атому N), незалежно вибрані з O, N та S, де  $-CH_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-C(O)-$ , та де атом сульфуру у кільці може, як варіант, бути окисненим до  $S(O)$  або  $S(O)_2$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $R^8$ ; або

НЕТ-3 - 7-членне N-зв'язане, насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що, як варіант, містить ще 1 гетероатом (на додаток, до зв'язувального атому N), незалежно вибраний з O, S та N, де  $-\text{CH}_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-\text{C}(\text{O})-$ , та де атом сульфуру у кільці може, як варіант, бути окисненим до  $\text{S}(\text{O})$  або  $\text{S}(\text{O})_2$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^8$ ; або

НЕТ-3 - 6-10-членне біциклічне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що, як варіант, містить ще 1 атом нітрогену (на додаток, до зв'язувального атому N), де  $-\text{CH}_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-\text{C}(\text{O})-$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 замісником, вибраним з  $\text{R}^3$ ;

$\text{R}^8$  вибрано з групи:  $-\text{C}(\text{O})(1-4\text{C})$ алкіл,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $(1-4\text{C})$ алкіламіно, ди $(1-4\text{C})$ алкіламіно, НЕТ-3 (де вказане кільце є незаміщеним),  $(1-4\text{C})$ алкокси $(1-4\text{C})$ алкіл, гідрокси $(1-4\text{C})$ алкіл та  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ ;

НЕТ-4 - 5- або 6-членне C- або N-зв'язане незаміщене гетероарильне кільце, що містить 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S;

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

$m=0$  або 1;

$n=0$ , 1 або 2;

за умови, що коли  $m=0$ , тоді  $n=1$  або 2; або

її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де

$\text{R}^1$  - гідроксиметил;

$m=1$  та  $n=0$  або 1;

НЕТ-1- 5- або 6-членне гетероарильне кільце, що, як варіант, заміщене 1 або 2 групами, вибраними з  $\text{R}^6$ ;

$\text{R}^2$  -  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  або  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ;

$\text{R}^3$  - галоген або трифлуорметил;

$\text{R}^4$  -  $(1-4\text{C})$ алкіл [як варіант, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи: НЕТ-2,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^5$ ,  $(3-6\text{C})$ циклоалкіл (як варіант, заміщений 1 групою, вибраною з  $\text{R}^7$ ) та  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$ ];

$\text{R}^5$  - гідроген або метил;

$\text{R}^6$  вибрано з групи:  $(1-4\text{C})$ алкіл, галоген, гідрокси $(1-4\text{C})$ алкіл,  $(1-4\text{C})$ алкокси $(1-4\text{C})$ алкіл,  $(1-4\text{C})$ алкіл $\text{S}(\text{O})_p(1-4\text{C})$ алкіл, аміно $(1-4\text{C})$ алкіл,  $(1-4\text{C})$ алкіламіно $(1-4\text{C})$ алкіл, ди $(1-4\text{C})$ алкіламіно $(1-4\text{C})$ алкіл;

НЕТ-2 - 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, що визначено вище, що містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S, де  $-\text{CH}_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-\text{C}(\text{O})-$ , та де атом сульфуру у гетероциклічному кільці може, як варіант, бути окисненим до  $\text{S}(\text{O})$  або  $\text{S}(\text{O})_2$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^7$ ; та

$\text{R}^7$  вибрано з групи:  $-\text{OR}^5$  та  $(1-4\text{C})$ алкіл; або

її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де

$\text{R}^1$  - гідроксиметил;

$m=1$  та  $n=0$  або 1;

НЕТ-1 - 5- або 6-членне гетероарильне кільце, що, як варіант, заміщене 1 або 2 групами, вибраними з  $\text{R}^6$ ;

$\text{R}^2$  -  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  або  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ;

$\text{R}^3$  - галоген або трифлуорметил;

$\text{R}^4$  -  $(1-4\text{C})$ алкіл [як варіант, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи: НЕТ-2,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^5$ ,  $(3-6\text{C})$ циклоалкіл (як варіант, заміщений 1 групою, вибраною з  $\text{R}^7$ ) та  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$ ];

$\text{R}^5$  - гідроген або метил;

$\text{R}^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил;

НЕТ-2 - 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, що визначено вище, що містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S, де  $-\text{CH}_2-$  може, як варіант, бути заміненим  $-\text{C}(\text{O})-$ , та де атом сульфуру у гетероциклічному кільці може, як варіант, бути окисненим до  $\text{S}(\text{O})$  або  $\text{S}(\text{O})_2$ ; це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^7$ ; та

$\text{R}^7$  вибрано з групи:  $-\text{OR}^5$  та  $(1-4\text{C})$ алкіл; або

її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де

$\text{R}^1$  - гідроксиметил;

$m=1$ , а  $n=0$  або 1;

НЕТ-1 вибрано з групи: тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піразоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл та оксадіазоліл, та, як варіант, заміщено 1 або 2 групами, вибраними з  $\text{R}^6$ ;

$\text{R}^2$  -  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  або  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ;

$\text{R}^3$  - галоген або трифлуорметил;

$\text{R}^4$  -  $(1-4\text{C})$ алкіл [як варіант, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи: НЕТ-2,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^5$ ,  $(3-6\text{C})$ циклоалкіл та  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$ ];

$\text{R}^5$  - гідроген або метил;

$\text{R}^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил;

НЕТ-2 вибрано з групи: азетидиніл, морфоліно, морфолініл, піперидиніл, піперазиніл, 3-оксопіперазиніл, тіоморфолініл, піролідиніл, піролідоніл, 2,5-діоксопіролідиніл, 1,1-діоксотетрагідротієніл, 2-оксатетрагідрофураніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, 1,1-діоксотіоморфоліно, 1,3-діоксоланіл, 2-оксоімідазолідиніл, 2,4-діоксоімідазолідиніл, піраніл та 4-піридоніл, де НЕТ-2, як варіант, заміщено замісником, вибраним з  $\text{R}^7$ ; а

$\text{R}^7$  вибрано з групи:  $-\text{OR}^5$  та  $(1-4\text{C})$ алкіл; або

її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де

$R^1$  - гідроксиметил;

$m=1$  та  $n=0$  або 1;

HET-1 вибрано з групи: піридил, піразиніл, піридазиніл та піримідиніл, та, як варіант, заміщено 1 або 2 групами, вибраними з  $R^6$ ;

$R^2$  -  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  або  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ;

$R^3$  - галоген або трифлуорметил;

$R^4$  - (1-4C)алкіл [як варіант, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи: HET-2,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^5$ , (3-6C)циклоалкіл та  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$ ];

$R^5$  - гідроген або метил;

$R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил;

HET-2 вибрано з групи: азетидиніл, морфоліно, морфолініл, піперидиніл, піперазиніл, 3-оксопіперазиніл, тіоморфолініл, піролідиніл, піролідоніл, 2,5-діоксопіролідиніл, 1,1-діоксотетрагідротієніл, 2-оксазолідиноніл, 2-оксотетрагідрофураніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, 1,1-діоксотіоморфоліно, 1,3-діоксоланіл, 2-оксоімідазолідиніл, 2,4-діоксоімідазолідиніл, піраніл та 4-піридоніл, де HET-2, як варіант, заміщено замісником, вибраним з  $R^7$ ; та

$R^7$  вибрано з групи:  $-\text{OR}^5$  та (1-4C)алкіл; або

її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де

$R^1$  - гідроксиметил;

$m=1$  та  $n=0$  або 1;

HET-1 вибрано з групи: тiazоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піразоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл та оксадіазоліл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^6$ ;

$R^2$  -  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  або  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ;

$R^3$  - галоген або трифлуорметил;

$R^4$  - (1-4C)алкіл [як варіант, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи: HET-2,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^5$ , (3-6C)циклоалкіл та  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$ ];

$R^5$  - гідроген або метил;

$R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил;

HET-2 вибрано з групи: фурил, тієніл, тiazоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піридил, піра-зиніл, піридазиніл, піразоліл, імідазоліл, піримідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, піроліл, 1,2,4-триазоліл та 1,2,3-триазоліл, де HET-2, як варіант, заміщено замісником, вибраним з  $R^7$ ; та

$R^7$  вибрано з групи:  $-\text{OR}^5$  та (1-4C)алкіл; або

її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де

$R^1$  - гідроксиметил;

$m=1$  та  $n=0$  або 1;

HET-1 вибрано з групи: піридил, піразиніл, піридазиніл та піримідиніл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^6$ ;

$R^2$  -  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  або  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ;

$R^3$  - галоген або трифлуорметил;

$R^4$  - (1-4C)алкіл [як варіант, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи: HET-2,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^5$ , (3-6C)циклоалкіл та  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$ ];

$R^5$  - гідроген або метил;

$R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил;

HET-2 вибрано з групи: фурил, тієніл, тiazоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піридил, піразиніл, піридазиніл, піразоліл, імідазоліл, піримідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, піроліл, 1,2,4-триазоліл та 1,2,3-триазоліл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^7$ ; та

$R^7$  вибрано з групи:  $-\text{OR}^5$  та (1-4C)алкіл; або

її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де

$R^1$  - гідроксиметил;

$m=1$  та  $n=0$  або 1;

HET-1 вибрано з групи: тiazоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл та оксадіазоліл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^6$ ;

$R^2$  -  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  або  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ;  $R^3$  - галоген або трифлуорметил;

$R^4$  вибрано з групи: гідроген, (1-4C)алкіл [як варіант, заміщений  $-\text{OR}^5$ ], (3-6C)циклоалкіл (як варіант, заміщений 1 групою, вибраною з  $R^7$ ) та HET-2;

$R^5$  - гідроген або метил;

$R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил;

HET-2 вибрано з групи: морфоліно, фурил, імідазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, піперидиніл, піперазиніл, 3-оксопіперазиніл, піролциніл, 2-піролідоніл, тетрагідропіраніл, 1,1-діоксотетрагідротієніл, та 2-оксоімідазолідиніл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^7$ ; та

$R^7$  вибрано з групи:  $-\text{OR}^5$  та (1-4C)алкіл; або

її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
 $R^1$  - гідроксиметил;  
 $m=1$  та  $n=0$  або 1;  
HET-1 вибрано з групи: піридил та піридазиніл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^6$ ;  
 $R^2$  -  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  або  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ;  
 $R^3$  - галоген або трифлуорметил;  
 $R^4$  вибрано з групи: гідроген, (1-4C)алкіл [як варіант, заміщений  $-\text{OR}^5$ ], (3-6C)циклоалкіл (як варіант, заміщений 1 групою, вибраною з  $R^7$ ) та HET-2;  
 $R^5$  - гідроген або метил;  
 $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил;  
HET-2 вибрано з групи: морфоліно, фурил, імідазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, піперидиніл, піперазиніл, 3-оксопіперазиніл, піролідиніл, 2-піролідоніл, тетрагідропіраніл, 1,1-діоксотетрагідротієніл, та 2-оксоімідазолідиніл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^7$ ; та  
 $R^7$  вибрано з групи:  $-\text{OR}^5$  та (1-4C)алкіл; або  
її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
 $R^1$  - гідроксиметил;  
 $m=1$  та  $n=0$  або 1;  
HET-1 вибрано з групи: тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл та оксадіазоліл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^6$ ;  
 $R^2$  -  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  або  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ;  
 $R^3$  - галоген або трифлуорметил;  
 $R^4$  вибрано з групи: (1-4C)алкіл [як варіант, заміщений  $-\text{OR}^5$ ], (3-6C)циклоалкіл (як варіант, заміщений 1 групою, вибраною з  $R^7$ ) та HET-2;  
 $R^5$  - гідроген або метил;  
 $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил;  
HET-2 вибраними з групи: піперидиніл, піперазиніл, 3-оксопіперазиніл, 2-піролідоніл, 2,5-діоксопіролідиніл, 2-оксотетрагідрофураніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, 2-оксоімідазолідиніл, та 2,4-діоксоімідазолідиніл, як варіант, заміщені  $R^7$ ; та  
 $R^7$  - (1-4C)алкіл; або  
її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
 $R^1$  - гідроксиметил;  
 $m=1$  та  $n=0$  або 1;  
HET-1 вибрано з групи: тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл та оксадіазоліл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^6$ ;  
 $R^2$  -  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  або  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ;  
 $R^3$  - галоген або трифлуорметил;  
 $R^4$  вибрано з групи: (1-4C)алкіл [як варіант, заміщений  $-\text{OR}^5$ ], (3-6C)циклоалкіл (як варіант, заміщений 1 групою, вибраною з  $R^7$ ) та HET-2;  
 $R^5$  - гідроген або метил;  
 $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил;  
HET-2 є піперидиніл або піперазиніл, та, як варіант, заміщено  $R^7$ ; та  
 $R^7$  - (1-4C)алкіл; або  
її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
 $R^1$  - гідроксиметил;  
 $m=1$  та  $n=0$ ;  
HET-1 вибрано з групи: тіазоліл, тіадіазоліл та піразоліл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^8$ ;  
 $R^2$  -  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ ;  
 $R^4$  є піперидиніл, як варіант, заміщені з метил;  
 $R^5$  - гідроген або метил;  
 $R^6$  - метил; або  
її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
 $R^1$  - гідроксиметил;  
 $m=1$  та  $n=0$  або 1;  
HET-1 вибрано з групи: піридил та піридазиніл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^6$ ;  
 $R^2$  -  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  або  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ;  
 $R^3$  - галоген або трифлуорметил;  
 $R^4$  вибрано з групи: (1-4C)алкіл [як варіант, заміщений  $-\text{OR}^5$ ] та HET-2;  $R^5$  - гідроген або метил;  
 $R^8$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил;  
HET-2 вибраними з групи: піперидиніл, піперазиніл, 3-оксопіперазиніл, 2-піролідоніл, 2,5-діоксопіролідиніл, 2-оксазолідиноніл, 2-оксотетрагідрофураніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, 2-оксоімідазолідиніл, та 2,4-діоксоімідазолідиніл, та, як варіант, заміщено  $R^7$ ; та  
 $R^7$  - (1-4C)алкіл; або

її сіль, проліки чи сольват.  
Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
 $R^1$  - гідроксиметил;  
 $m=1$  та  $n=0$  або 1;  
HET-1 вибрано з групи: піридил та піридазиніл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^6$ ;  
 $R^2$  -  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  або  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ;  
 $R^3$  - галоген або трифлуорметил;  
 $R^4$  вибрано з групи: (1-4C)алкіл [як варіант, заміщений  $-\text{OR}^5$ ] та HET-2;  
 $R^5$  - гідроген або метил;  
 $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил;  
HET-2 є піперидиніл або піперазиніл, як варіант, заміщені  $R^7$ ; та  
 $R^7$  - (1-4C)алкіл; або  
її сіль, проліки чи сольват.  
Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
 $R^1$  - гідроксиметил;  
 $m=1$  та  $n=0$  або 1;  
HET-1 вибрано з групи: тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізокса-золіл та оксадіазоліл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^6$ ;  
 $R^2$  -  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  або  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ;  
 $R^3$  - галоген або трифлуорметил;  
 $R^4$  та  $R^5$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють морфолінове, піперидинільне, піперазинільне, піролідинільне або азетидинільне кільце, це кільце, як варіант, заміщене на атомі карбону або нітрогену  $R^8$ ;  
 $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил;  
 $R^8$  вибрано з групи: гідроксил, (1-4C)алкоксил та (1-4C)алкіл;  
або її сіль, проліки чи сольват.  
Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
 $R^1$  - гідроксиметил;  
 $m=1$  та  $n=0$  або 1;  
HET-1 вибрано з групи: тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізокса-золіл та оксадіазоліл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^6$ ;  
 $R^2$  -  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  або  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ;  
 $R^3$  - галоген або трифлуорметил;  
 $R^4$  та  $R^5$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють морфолінове, піперидинільне, піперазинільне, піролідинільне або азетидинільне кільце, це кільце, як варіант, заміщене на атомі карбону або нітрогену  $R^8$ ;  
 $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил;  
 $R^8$  - піролідін або піперидин; або  
її сіль, проліки чи сольват.  
Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
 $R^1$  - гідроксиметил;  
 $m=1$  та  $n=0$  або 1;  
HET-1 вибрано з групи: тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізокса-золіл та оксадіазоліл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^6$ ;  
 $R^2$  -  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  або  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ;  $R^3$  - галоген або трифлуорметил;  
 $R^4$  та  $R^5$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють морфолінове, піперидинільне, піперазинільне, піролідинільне або азетидинільне кільце, це кільце, як варіант, заміщене на атомі карбону або нітрогену (1-4C)алкілом;  
 $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил; або  
її сіль, проліки чи сольват.  
Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
 $R^1$  - гідроксиметил;  
 $m=1$  та  $n=0$  або 1;  
HET-1 вибрано з групи: піридил та піридазиніл, як варіант, заміщені групою, вибраною з  $R^6$ ;  
 $R^2$  -  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  або  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ;  
 $R^3$  - галоген або трифлуорметил;  
 $R^4$  та  $R^5$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють морфолінове, піперидинільне, піперазинільне, піролідинільне або азетидинільне кільце, це кільце, як варіант, заміщене на атомі карбону або нітрогену (1-4C)алкілом;  
 $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил; або  
її сіль, проліки чи сольват.  
Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
 $R^1$  - гідроксиметил;  
 $m=1$  та  $n=0$ ;  
HET-1 вибрано з групи: тіазоліл, тіадіазоліл та піразоліл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^6$ ;

$R^2$  -  $-\text{CONR}^4R^5$ ;  
 $R^4$  та  $R^5$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють піперидинільне або піперазинільне кільце, це кільце, як варіант, заміщене на атомі карбону або нітрогену (1-4C)алкілом або піролідинільним кільцем;  
 $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил; або  
її сіль, проліки чи сольват.  
Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
 $R^1$  - гідроксиметил;  
 $m=1$  та  $n=0$ ;  
HET-1 вибрано з групи: тіазоліл, тіадіазоліл та піразоліл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^6$ ;  
 $R^2$  -  $-\text{CONR}^4R^5$ ;  
 $R^4$  та  $R^5$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють азетидинільне кільце, це кільце, як варіант, заміщене на атомі карбону гідроксилом;  
 $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил; або  
її сіль, проліки чи сольват.  
Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
 $R^1$  - гідроксиметил;  
 $m=1$  та  $n=0$ ;  
HET-1 вибрано з групи: тіазоліл, тіадіазоліл, піразоліл та піразиніл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^6$ ;  
 $R^2$  -  $-\text{CONR}^4R^5$ ;  
 $R^4$  та  $R^5$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють азетидинільне кільце, це кільце, як варіант, заміщене на атомі карбону метилом, метоксилом або ізопропоксилом;  
 $R^8$  вибрано з групи: метил, етил, ізопропіл та метоксиметил;  
або її сіль, проліки чи сольват.  
Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
 $R^1$  - гідроксиметил;  
 $m=1$  та  $n=1$ ;  
HET-1 вибрано з групи: тіазоліл, тіадіазоліл та піразоліл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^6$ ;  
 $R^2$  -  $-\text{CONR}^4R^5$ ;  
 $R^3$  - хлор або флуор;  
 $R^4$  та  $R^5$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють азетидинільне кільце, це кільце, як варіант, заміщене на атомі карбону гідроксилом;  
 $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил; або  
її сіль, проліки чи сольват.  
Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
 $R^1$  - гідроксиметил;  
 $m=1$  та  $n=0$ ;  
HET-1 вибрано з групи: тіазоліл, тіадіазоліл та піразоліл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^6$ ;  
 $R^2$  -  $-\text{CONR}^4R^5$ ;  
 $R^4$  та  $R^5$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 7-членне кільце HET-3, це кільце, як варіант, заміщене на атомі карбону або нітрогену метилом;  
 $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил; або  
її сіль, проліки чи сольват.  
Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
 $R^1$  - гідроксиметил;  
 $m=1$  та  $n=0$ ;  
HET-1 вибрано з групи: тіазоліл, тіадіазоліл та піразоліл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^6$ ;  
 $R^2$  -  $-\text{CONR}^4R^5$ ;  
 $R^4$  та  $R^5$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 6-10-членне біциклічне гетероциклічне кільце HET-3, що визначено вище, це кільце, як варіант, заміщене гідроксилом або метил;  
 $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил; або  
її сіль, проліки чи сольват.  
Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
 $R^1$  - гідроксиметил;  
 $m=1$  та  $n=0$  або 1;  
HET-1- 5- або 6-членне гетероарильне кільце, як варіант, заміщені 1 або 2 групами, незалежно вибраними з  $R^6$ ;  
 $R^2$  -  $-\text{S(O)}_pR^4$ ;  
 $p=1$  або 2;  
 $R^3$  - галоген або трифлуорметил;  
 $R^4$  - (1-4C)алкіл [як варіант, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи: HET-2,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{SO}_2R^5$ , (3-6C)циклоалкіл (як варіант, заміщений 1 групою, вибраною з  $R^7$ ) та  $-\text{C(O)NR}^5R^5$ ];  
 $R^5$  - гідроген або метил;  
 $R^6$  вибрано з групи: (1-4C)алкіл, галоген, гідрокси(1-4C)алкіл, (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, (1-4C)алкілS(O)<sub>p</sub>(1-



4C)алкіл, аміно(1-4C)алкіл, (1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл та ди(1-4C)алкіламіно(1-4C)алкіл;

HET-2 - 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S, де -CH<sub>2</sub>- може, як варіант, бути заміненим -C(O)-, та де атом сульфуру у гетероциклічному кільці може, як варіант, бути окисненим до S(O) або S(O)<sub>2</sub>, це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з R<sup>7</sup>; та

R<sup>7</sup> вибрано з групи: -OR<sup>5</sup> та (1-4C)алкіл; або

її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де

R<sup>1</sup> - гідроксиметил;

m=1 та n=0 або 1;

HET-1- 5- або 6-членне гетероарильне кільце, як варіант, заміщені 1 або 2 групами, незалежно вибраними з R<sup>6</sup>;

R<sup>2</sup> - -S(O)<sub>p</sub>R<sup>4</sup>;

p=1 або 2;

R<sup>3</sup> - галоген або трифлуорметил;

R<sup>4</sup> - (1-4C)алкіл [як варіант, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи: HET-2, -OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, (3-6C)циклоалкіл (як варіант, заміщений 1 групою, вибраною з R<sup>7</sup>) та -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>];

R<sup>5</sup> - гідроген або метил;

R<sup>6</sup> вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил;

HET-2 - 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S, де -CH<sub>2</sub>- може, як варіант, бути заміненим -C(O)-, та де атом сульфуру у гетероциклічному кільці може, як варіант, бути окисненим до S(O) або S(O)<sub>2</sub>, це кільце, як варіант, заміщене на придатному атомі карбону або нітрогену 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з R<sup>7</sup>; та

R<sup>7</sup> вибрано з групи: -OR<sup>5</sup> та (1-4C)алкіл; або

її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де

R<sup>1</sup> - гідроксиметил;

m=1 та n=0 або 1;

HET-1 вибрано з групи: тiazоліл, ізотiazоліл, тiadiazоліл, піразоліл, імідазоліл, оксазо-ліл, ізоксазоліл та оксадіазоліл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з R<sup>6</sup>;

R<sup>2</sup> - -S(O)<sub>p</sub>R<sup>4</sup>;

p=1 або 2;

R<sup>3</sup> - галоген або трифлуорметил;

R<sup>4</sup> - (1-4C)алкіл [як варіант, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи: HET-2, -OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, (3-6C)циклоалкіл та -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>];

R<sup>5</sup> - гідроген або метил;

R<sup>6</sup> вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил;

HET-2 вибрано з групи: азетидиніл, морфоліно, морфолініл, піперидиніл, піперазиніл, 3-оксопіперазиніл, тіоморфолініл, піролідиніл, піролідоніл, 2,5-діоксопіролідиніл, 1,1-діоксотетрагідротієніл, 2-оксазолідиноніл, 2-оксотетрагідрофураніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, 1,1-діоксотіоморфоліно, 1,3-діоксоланіл, 2-оксоімідазолідиніл, 2,4-діоксоімідазолідиніл, піраніл та 4-піридоніл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з R<sup>7</sup>; та

R<sup>7</sup> вибрано з групи: -OR<sup>5</sup> та (1-4C)алкіл; або

її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де

R<sup>1</sup> - гідроксиметил;

m=1 та n=0 або 1;

HET-1 вибрано з групи: тiazоліл, ізотiazоліл, тiadiazоліл, піразоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл та оксадіазоліл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з R<sup>6</sup>;

R<sup>2</sup> - -S(O)<sub>p</sub>R<sup>4</sup>;

p=1 або 2;

R<sup>3</sup> - галоген або трифлуорметил;

R<sup>4</sup> вибрано з групи: гідроген, (1-4C)алкіл [як варіант, заміщений -OR<sup>5</sup>], (3-6C)циклоалкіл (як варіант, заміщений 1 групою, вибраною з R<sup>7</sup>) та HET-2;

R<sup>5</sup> - гідроген або метил;

R<sup>6</sup> вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил;

HET-2 вибрано з групи: фурил, тієніл, тiazоліл, ізотiazоліл, тiadiazоліл, піридил, піразиніл, піридазиніл, піразоліл, імідазоліл, піримідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл,

піроліл, 1,2,4-триазоліл та 1,2,3-триазоліл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з R<sup>7</sup>; та

R<sup>7</sup> вибрано з групи: -OR<sup>5</sup> та (1-4C)алкіл; або

її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де

R<sup>1</sup> - гідроксиметил;

m=1 та n=0 або 1;

HET-1 вибрано з групи: піридил, піразиніл, піридазиніл та піримідиніл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з R<sup>6</sup>;

R<sup>2</sup> - -S(O)<sub>p</sub>R<sup>4</sup>;

$p=1$  або  $2$ ;  
 $R^3$  - галоген або трифлуорметил;  
 $R^4$  - (1-4C)алкіл [як варіант, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи: HET-2,  $-OR^5$ ,  $-SO_2R^5$ , (3-6C)циклоалкіл та  $-C(O)NR^5R^5$ ];  
 $R^5$  - гідроген або метил;  
 $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил;  
 HET-2 вибрано з групи: азетидиніл, морфоліно, морфолініл, піперидиніл, піперазиніл, 3-оксопіперазиніл, тіоморфолініл, піролідиніл, піролідоніл, 2,5-діоксопіролідиніл, 1,1-діоксотетрагідротієніл, 2-оксазолідиноніл, 2-оксотетрагідрофураніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, 1,1-діоксотіоморфоліно, 1,3-діоксоланіл, 2-оксоімідазолідиніл, 2,4-діоксоімідазолідиніл, піраніл та 4-піридоніл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^7$ ; та  
 $R^7$  вибрано з групи:  $-OR^5$  та (1-4C)алкіл; або  
 її сіль, проліки чи сольват.  
 Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
 $R^1$  - гідроксиметил;  
 $m=1$  та  $n=0$  або  $1$ ;  
 HET-1 вибрано з групи: піридил, піразиніл, піридазиніл та піримідиніл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^6$ ;  
 $R^2$  -  $-S(O)_pR^4$ ;  
 $p=1$  або  $2$ ;  
 $R^3$  - галоген або трифлуорметил;  
 $R^4$  вибрано з групи: гідроген, (1-4C)алкіл [як варіант, заміщений  $-OR^5$ ], (3-6C)циклоалкіл (як варіант, заміщений 1 групою, вибраною з  $R^7$ ) та HET-2;  
 $R^5$  - гідроген або метил;  
 $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил;  
 HET-2 вибрано з групи: фурил, тієніл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піридил, піразиніл, піридазиніл, піразоліл, імідазоліл, піримідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, піроліл, 1,2,4-триазоліл та 1,2,3-триазоліл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^7$ ; та  
 $R^7$  вибрано з групи:  $-OR^5$  та (1-4C)алкіл; або  
 її сіль, проліки чи сольват.  
 Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
 $R^1$  - гідроксиметил;  
 $m=1$  та  $n=0$  або  $1$ ;  
 HET-1 вибрано з групи: тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піразоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл та оксадіазоліл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^6$ ;  
 $R^2$  -  $-S(O)_pR^4$ ;  
 $p=1$  або  $2$ ;  
 $R^3$  - галоген або трифлуорметил;  
 $R^4$  - (1-4C)алкіл;  
 $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил; або  
 її сіль, проліки чи сольват.  
 Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
 $R^1$  - гідроксиметил;  
 $m=1$  та  $n=0$ ;  
 HET-1 вибрано з групи: тіазоліл, тіадіазоліл та піразоліл, та, як варіант, заміщено  $R^6$ ;  
 $R^2$  -  $-S(O)_pR^4$ ;  
 $p=1$  або  $2$ ;  
 $R^4$  - (1-4C)алкіл;  
 $R^6$  - метил; або  
 її сіль, проліки чи сольват.  
 Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
 $R^1$  - гідроксиметил;  
 $m=1$  та  $n=0$  або  $1$ ;  
 HET-1 вибрано з групи: піридил, піразиніл, піридазиніл та піримідиніл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^6$ ;  
 $R^2$  -  $-S(O)_pR^4$ ;  
 $p=1$  або  $2$ ;  
 $R^3$  - галоген або трифлуорметил;

R<sup>5</sup> - гідроген або метил;

$R^6$  - метил;  
 HET-2 вибрано з групи: фурил, тієніл, тiazоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піридил, піразиніл, піридазиніл, піразоліл, імідазоліл, піримідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, піроліл, 1,2,4-триазоліл та 1,2,3-триазоліл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^7$ ; та  
 $R^7$  вибрано з групи:  $-OR^5$  та (1-4C)алкіл; або  
 її сіль, проліки чи сольват.  
 Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
 $R^1$  - гідроксиметил;  
 $m=1$  та  $n=0$  або 1;  
 HET-1 вибрано з групи: тiazоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піразоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл та оксадіазоліл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^6$ ;  
 $R^2$  - HET-2;  
 $R^3$  - галоген або трифлуорметил;  
 $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил;  
 HET-2 вибрано з групи: азетидиніл, морфоліно, морфолініл, піперидиніл, піперазиніл, 3-оксопіперазиніл, тіоморфолініл, піролідиніл, піролідоніл, 2,5-діоксопіролідиніл, 1,1-діоксотетрагідротієніл, 2-оксазолідиноніл, 2-оксотетрагідрофураніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, 1,1-діоксотіоморфоліно, 1,3-діоксоланіл, 2-оксоімідазолідиніл, 2,4-діоксоімідазолідиніл, піраніл та 4-піридоніл, та, як варіант, заміщено групою  $R^7$ ; та  
 $R^7$  - (1-4C)алкіл; або  
 її сіль, проліки чи сольват.  
 Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
 $R^1$  - гідроксиметил;  
 $m=1$  та  $n=0$  або 1;  
 HET-1 вибрано з групи: тiazоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піразоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл та оксадіазоліл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^6$ ;  
 $R^2$  - HET-2;  
 $R^3$  - галоген або трифлуорметил;  
 $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил;  
 HET-2 вибрано з групи: фурил, тієніл, тiazоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піридил, піразиніл, піридазиніл, піразоліл, імідазоліл, піримідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, піроліл, 1,2,4-триазоліл та 1,2,3-триазоліл, та, як варіант, заміщено групою  $R^7$ ; та  
 $R^7$  - (1-4C)алкіл; або  
 її сіль, проліки чи сольват.  
 Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
 $R^1$  - гідроксиметил;  
 $m=1$  та  $n=0$  або 1;  
 HET-1 вибрано з групи: піридил, піразиніл, піридазиніл та піримідиніл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^6$ ;  
 $R^2$  - HET-2;  
 $R^3$  - галоген або трифлуорметил;  
 $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил;  
 HET-2 вибрано з групи: азетидиніл, морфоліно, морфолініл, піперидиніл, піперазиніл, 3-оксопіперазиніл, тіоморфолініл, піролідиніл, піролідоніл, 2,5-діоксопіролідиніл, 1,1-діоксотетрагідротієніл, 2-оксазолідиноніл, 2-оксотетрагідрофураніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, 1,1-діоксотіоморфоліно, 1,3-діоксоланіл, 2-оксоімідазолідиніл, 2,4-діоксоімідазолідиніл, піраніл та 4-піридоніл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^7$ ; та  
 $R^7$  - (1-4C)алкіл; або  
 її сіль, проліки чи сольват.  
 Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
 $R^1$  - гідроксиметил;  
 $m=1$  та  $n=0$  або 1;  
 HET-1 вибрано з групи: піридил, піразиніл, піридазиніл та піримідиніл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^6$ ;  
 $R^2$  - HET-2;  
 $R^3$  - галоген або трифлуорметил;  
 $R^6$  вибрано з групи: метил, етил, бром, хлор, флуор, гідроксиметил, метоксиметил, амінометил, N-метиламінометил та диметиламінометил;  
 HET-2 вибрано з групи: фурил, тієніл, тiazоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піридил, піразиніл, піридазиніл, піразоліл, імідазоліл, піримідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, піроліл, 1,2,4-триазоліл та 1,2,3-триазоліл, та, як варіант, заміщено групою  $R^7$ ; та  
 $R^7$  - (1-4C)алкіл; або  
 її сіль, проліки чи сольват.  
 Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
 $R^1$  - гідроксиметил;  
 $m=1$  та  $n=0$  або 1;  
 HET-1 вибрано з групи: тієніл, піразоліл, тіадіазоліл та піразиніл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з  $R^6$ ;

R<sup>6</sup> вибрано з групи: метил, етил, ізопропіл та метоксиметил;  
R<sup>2</sup> вибрано з групи: метилсульфоніл, азетидинілкарбоніл, диметиламінокарбоніл, етилсульфоніл, диметиламіносульфоніл та піролідинілкарбоніл;  
R<sup>3</sup> вибрано з групи: флуор, хлор та метоксил; або  
її сіль, проліки чи сольват.  
Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
R<sup>1</sup> - гідроксиметил;  
m=1 та n=0, 1 або 2;  
HET-1 вибрано з групи: тієніл, піразоліл, тіадіазоліл та піразиніл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з R<sup>6</sup>;  
R<sup>6</sup> вибрано з групи: метил, етил, ізопропіл та метоксиметил;  
R<sup>2</sup> вибрано з групи: метилсульфоніл, азетидинілкарбоніл, диметиламінокарбоніл, етилсульфоніл, диметиламіносульфоніл, метилазетидинілкарбоніл, метоксиазетидинілкарбоніл, ізопропоксиазетидинілкарбоніл, азетидинілсульфоніл, циклобутилсульфоніл, циклопропілсульфоніл, 7-азабіцикло[2,2,1]гепт-7-илкарбоніл, 2-азабіцикло[2,1,1]гекс-2-илкарбоніл та піролідинілкарбоніл;  
R<sup>3</sup> вибрано з групи: флуор, хлор та метоксил; або  
її сіль, проліки чи сольват.  
Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
R<sup>1</sup> - гідроксиметил;  
m=1 та n=0, 1 або 2;  
HET-1 вибрано з групи: тієніл, піразоліл, тіадіазоліл та піразиніл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з R<sup>6</sup>;  
R<sup>6</sup> вибрано з групи: метил, етил, ізопропіл та метоксиметил;  
R<sup>2</sup> вибрано з групи: метилсульфоніл, азетидинілкарбоніл, диметиламінокарбоніл, етилсульфоніл, диметиламіносульфоніл, метилазетидинілкарбоніл, метоксиазетидинілкарбоніл, ізопропоксиазетидинілкарбоніл, азетидинілсульфоніл, циклобутилсульфоніл, циклопропілсульфоніл та піролідинілкарбоніл;  
R<sup>3</sup> вибрано з групи: флуор, хлор та метоксил; або  
її сіль, проліки чи сольват.  
Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), що визначено вище, де  
R<sup>1</sup> - гідроксиметил;  
m=0 та n=1 або 2;  
HET-1 вибрано з групи: тієніл, піразоліл, тіадіазоліл та піразиніл, та, як варіант, заміщено групою, вибраною з R<sup>6</sup>;  
R<sup>6</sup> вибрано з групи: метил, етил, ізопропіл та метоксиметил; R<sup>3</sup> вибрано з групи: флуор, хлор та метоксил; або  
її сіль, проліки чи сольват.  
Крім того переважними сполуками винаходу є кожна з прикладів та/або посиальних прикладів, кожний з яких утворює наступний незалежний аспект винаходу. Згідно з наступними аспектами заявлений винахід також стосується будь-яких двох або більше сполук з прикладів та/або посиальних прикладів  
Згідно з одним аспектом конкретні сполуки винаходу охоплюють будь-яку одну або більше з групи:  
3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід;  
3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-[4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл]-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]бензамід;  
3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]-N-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)бензамід;  
3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]-N-(5-метил-1,3-тіазол-2-іл)бензамід;  
3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]бензамід;  
3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-[4-(іетилсульфоніл)фенокси]бензамід;  
3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]-N-(3-метил-1,2,4-тіадіазол-5-іл)бензамід;  
3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]-N-1H-піразол-3-ілбензамід;  
3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;  
3-[(3,5-дифлуорфеніл)окси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;  
3-[(4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфеніл)окси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;  
3-хлор-4-(3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]карбоніл)фенокси)-N,N-диметилбензамід;  
3-[(4-(азетидин-1-ілкарбоніл)феніл)окси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід; та  
3-[(4-[(диметиламіно)карбоніл]феніл)окси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід; або  
її сіль, проліки чи сольват.  
Згідно з одним аспектом особливі сполуки винаходу охоплюють будь-яку з групи:  
3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід;  
3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-[4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл]-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]бензамід;  
3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]-N-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)бензамід;  
3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[4-метилсульфоніл)фенікси]-N-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)бензамід;  
3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]бензамід;  
3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-1H-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]бензамід;

[illegible]

3-[4-(2-азабіцикло[2,1,1]гекс-2-илкарбооніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-підокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-N-(1,5-диметил-1Н-піразол-3-іл)-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]бензамід; та

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-N-(1,5-диметил-1Н-піразол-3-іл)-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]бензамід; або

її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з ще одним аспектом конкретні сполуки винаходу охоплюють будь-яку одну або більше з групи:

3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]-N-(4-метил-1,3-піразол-2-іл)бензамід;

3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензамід;

3-[(3,5-дифлуорфеніл)окси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфеніл]окси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензамід;

3-хлор-4-[(3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]-5-[(1-метил-1Н-піразол-3-іл)аміно]карбоніл)феніл]окси]-N,N-диметилбензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)феніл]окси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфеніл]окси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензамід;

3-[(4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфеніл)окси]-N-(1-етил-1Н-піразол-3-іл)-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфенокси]-N-(1-етил-1Н-піразол-3-іл)-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]бензамід;

N-(1-етил-1Н-піразол-3-іл)-3-[4-(етилсульфоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]бензамід;

3-хлор-4-{3-[(1-етил-1Н-піразол-3-іл)аміно]карбоніл}-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]фенокси]-N,N-диметилбензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)феніл]окси]-N-(1-етил-1Н-піразол-3-іл)-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]бензамід;

3-[4-{(диметиламіно)карбоніл}фенокси]-N-(1-етил-1Н-піразол-3-іл)-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]бензамід;

3-(3-флуор-4-метоксифенокси)-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензамід;

3-(3,4-диметоксифенокси)-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензамід;

3-флуор-4-[(3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]-5-[(1-метил-1Н-піразол-3-іл)аміно]карбоніл)феніл]окси]-N,N-диметилбензамід;

3-[2-хлор-4-(етилсульфініл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензамід;

3-[2-флуор-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-ізопропіл-1Н-піразол-3-іл)бензамід;

3-флуор-4-(3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[(1-ізопропіл-1Н-піразол-3-іл)аміно]карбоніл)фенокси]-N,N-диметилбензамід;

3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-ізопропіл-1Н-піразол-3-іл)-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-ізопропіл-1Н-піразол-3-іл)бензамід;

3-[2-хлор-4-(етилсульфоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-ізопропіл-1Н-піразол-3-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-ізопропіл-1Н-піразол-3-іл)бензамід;

3-[4-(етилсульфоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-ізопропіл-1Н-піразол-3-іл)бензамід;

та

3-[4-{(диметиламіно)сульфоніл}фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензамід; та/або

N-(1-етил-1Н-піразол-3-іл)-3-[2-флуор-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]бензамід;

3-[2-хлор-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)фенокси]-N-(1-етил-1Н-піразол-3-іл)-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]бензамід;

3-[2-хлор-4-(етилсульфініл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензамід;

3-[2-хлор-4-(етилсульфініл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-1Н-піразол-3-ілбензаїїд;

3-[5-хлор-2-флуор-4-(метилсульфоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензамід;

3-[2,5-дифлуор-4-(метилсульфоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензамід;

3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-5-[4-(1,2,4-оксадіазол-3-іл)фенокси]бензамід;



3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензамід;  
та/або

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)бензамід;

3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-[4-(піперидин-1-ілкарбоніл)феноксид]бензамід;

3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-{4-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]фенокси}-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[4-(7-азабіцикло[2,2,1]гепт-7-илкарбоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[2-флуор-4-(морфолін-4-ілкарбоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

ІМ-циклопропіл-3-флуор-4-(3-((1S)-2-гідрокси-1-метилетокси)-5-((1-метил-1Н-піразол-3-іл)аміно)карбоніл)фенокси)бензамід;

3-[2-флуор-4-[(2-метилазетидин-1-іл)карбоніл]фенокс]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метил-β-токал]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[2-флуор-4-[(3-ізопропоксиазетидин-1-іл)карбоніл]фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-{4-[(3-метоксиазетидин-1-іл)карбоніл]фенокси}-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-[(1К)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(3-метил-1,2,4-тіадіазол-5-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетоксi-N-1H-піразол-3-ілбензамід;

3-[4-(циклопропілсульфоніл)фенокс]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

2-хлор-5-флуор-4-(3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[[1-метил-1H-піразол-3-іл)амшо]карбоніл}фенокси)-N,N-диметилбензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2,5-дифлуорфенокс]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-5-хлор-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-1H-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-піразин-2-ілбензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-3-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[4-(2-азабіцикло[2,1,1]гекс-2-илкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-N-(1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]бензамід; та

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-N-(1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]бензамід; або

її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з ще одним аспектом конкретні сполуки винаходу охоплюють будь-яку одну або більше з групи:

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфеніл]окси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)феніл]окси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфеніл]окси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфеніл]окси]-N-(1-етил-1H-піразол-3-іл)-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфенокси]-N-(1-етил-1H-піразол-3-іл)-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)феніл]окси]-N-(1-етил-1H-піразол-3-іл)-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]бензамід;

3-[2-флуор-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-ізопропіл-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-ізопропіл-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-ізопропіл-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[2-хлор-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)фенокси]-N-(1-етил-1H-піразол-3-іл)-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-1H-піразол-3-ілбензамід; та

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензамід;

та/або

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(5-метил-1,3-тіазол-2-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-[4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл]бензамід;

3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-[4-(піперидин-1-ілкарбоніл)фенокси]бензамід;

3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-[4-(морфолін-4-ілкарбоніл)фенокси]бензамід;

3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[4-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]фенокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[4-(7-азабіцикло[2,2,1]гепт-7-илкарбоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[2-флуор-4-(піперидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[2-флуор-4-(морфолін-4-ілкарбоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[2-флуор-4-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[4-(7-азабіцикло[2,2,1]гепт-7-илкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[2-флуор-4-[(2-метилазетидин-1-іл)карбоніл]фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[2-флуор-4-[(3-метоксіязетидин-1-іл)карбоніл]фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[2-флуор-4-[(3-ізопропоксиазетидин-1-іл)карбоніл]фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[4-[(2-метилазетидин-1-іл)карбоніл]фенокси]-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензамід;

3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[4-[(3-метоксіязетидин-1-іл)карбоніл]фенокси]-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензамід;

3-[4-(циклобутилсульфоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-

3-[4-(циклобутилсульфоніл)феноксиг]-5-[1S]-2-гідрокси-1-метилетоксиг]-N-(1-метил-1H-піразол-3-

іл)бензамід;

3-[4-(циклопропілсульфоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід; або

її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з ще одним аспектом конкретні сполуки винаходу охоплюють будь-яку одну або більше з групи:

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфеніл]оксид-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфеніл]оксид-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]оксид-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)феніл]оксид-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]оксид-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід; або

її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з ще одним аспектом конкретні сполуки винаходу охоплюють будь-яку одну або більше з групи:

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфеніл]оксид-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]оксид-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфеніл]оксид-N-(1-етил-1H-піразол-3-іл)-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]оксидбензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфенокси]-N-(1-етил-1H-піразол-3-іл)-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)феніл]оксид-N-(1-етил-1H-піразол-3-іл)-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]оксидбензамід;

3-[2-флуор-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)феноксид]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-ізопропіл-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-ізопропіл-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)феноксид]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-ізопропіл-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[2-хлор-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)феноксид]-N-(1-етил-1H-піразол-3-іл)-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]бензамід;

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)феноксид]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-1H-піразол-3-ілбензамід; та

3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)феноксид]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензамід; або

її сіль, проліки чи сольват.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано

3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-[4-(1,2,4-оксадіазол-3-іл)феноксид]бензамід; або

її сіль, проліки чи сольват.

Сполуки винаходу можна застосовувати у формі проліків. Проліками є біопередник або фармацевтично прийнятна сполука, здатна до розщеплення в організмі з утворенням сполуки винаходу (як-то естер або амід сполуки винаходу, особливо здатний до гідролізу in-vivo естер). Різні форми проліків відомі у рівні техніки. Приклади таких похідних проліків, дивись:

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

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

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

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

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

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

Вміст вищенаведених документів уведено тут як посилання.

Приклади проліків є такими. Здатними до гідролізу in-vivo естерами сполук винаходу, що містять карбоксил або гідроксил, є, наприклад, фармацевтично прийнятні естери, які гідролізуються в організмі людини чи тварини з утворенням вихідної кислоти або спирту. Придатні фармацевтично прийнятні естери для карбоксилу охоплюють C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксиметилкові естери, наприклад, метоксиметилкові, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алканоліоксиметилкові естери, наприклад, півалоліоксиметилкові, фталідилкові естери, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкоксикарбонілокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілові естери, наприклад, 1-циклогексилкарбонілоксиметилкові; 1,3-діоксолан-2-онілметилкові естери, наприклад, 5-метил-1,3-діоксолан-2-онілметилкові; та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксикарбонілоксиметилкові естери.

Здатні до гідролізу in-vivo естери сполук винаходу, що містять гідроксил, охоплюють неорганічні естери, як-то фосфатні естери (охоплюючи фосфорамідні циклічні естери) та α-ацилоксіалкілові етери та споріднені сполуки, які у результаті гідролізу in-vivo естеру розкладаються з утворенням вихідного гідроксилу. Приклади α-ацилоксіалкілових етерів охоплюють ацетоксиметоксильові та 2,2-диметилпропіонілокси-метоксильові. Вибір in-vivo здатних до гідролізу утворюючих естери груп для гідроксилу охоплює алканол, бензоїл, фенілацетил та заміщені бензоїл та фенілацетил, алкоксикарбоніл (з утворенням алкілкарбонатних естерів), діалкілкарбамоїл та N-(діалкіламіноетил)-N-алкілкарбамоїл (з утворенням карбаматів), діалкіламіноацетил та карбоксіацетил.

Придатною фармацевтично прийнятною сіллю сполуки винаходу є, наприклад, кислотна-адитивна сіль

сполуки винаходу, яка є достатньо основною, наприклад, кислотно-адитивна сіль з, наприклад, неорганічною або органічною кислотою, наприклад, гідрохлоридною, гідробромідною, сульфатною, фосфатною, трифлуороцтовою, лимонною або малеїною кислотою. Зрозуміло, що кислотно-адитивну сіль можна утворювати з будь-якою достатньо основною групою, яка може, наприклад, бути у HET-1 або може, наприклад, бути замісником R<sup>2</sup>. На додаток, придатною фармацевтично прийнятною сіллю бензоксазинового похідного винаходу, яке є достатньо кислотним є сіль лужного металу, наприклад, сіль натрію чи калію, сіль лужноземельного металу, наприклад, сіль магнію чи кальцію, сіль амонію, або сіль з органічною основою, яка утворює фізіологічно прийнятний катіон, наприклад, сіль з метиламіном, диметиламіном, триметиламіном, піперидином, морфоліном або трис-(2-гідроксietил)аміном.

Наступною особливістю винаходу є фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I), визначену вище, або її сіль, сольват або пролік, разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем чи носієм.

Згідно з ще одним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I), визначену вище, для застосування як медикаменту.

Крім того згідно з винаходом запропоновано сполуку формули (I) для застосування в отриманні медикаменту для лікування хвороби, опосередкованої GLK, зокрема, діабету типу 2.

Сполуку зручно формувати як фармацевтичну композицію для застосування таким чином.

Згідно з ще одним аспектом заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування опосередкованої GLK хвороби, особливо діабету, застосуванням ефективної кількості сполуки формули (I) або її солі, сольвату або проліків до ссавця, який потребує такого лікування.

Певні хвороби, які можна лікувати сполукою або композицією винаходу, охоплюють: зниження глікози у крові у цукровому діабеті типу 2 без серйозного ризику гіпоглікемії (та можливо для лікування типу 1), дисліпідемії, ожиріння, резистентності до інсуліну, метаболічного синдрому X, порушеної толерантності до глікози.

Як сказано вище, таким чином система GLK/GLKRP може бути описаною як можлива «діабетична» ціль (корисність при діабеті та ожирінні). Таким чином, згідно з ще одним аспектом винаходу запропоновано застосування сполуки формули (I) або її солі, сольвату або проліків в отриманні медикаменту для застосування у комбінованому лікуванні або попередженні діабету та ожиріння.

Згідно з ще одним аспектом винаходу запропоновано застосування сполуки формули (I) або її солі, сольвату або проліків в отриманні медикаменту для застосування у лікуванні або попередженні ожиріння.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано спосіб комбінованого лікування ожиріння та діабету застосуванням ефективної кількості сполуки формули (I) або її солі, сольвату або проліків до ссавця, який потребує такого лікування.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано спосіб лікування ожиріння застосуванням ефективної кількості сполуки формули (I) або її солі, сольвату або проліків до ссавця, який потребує такого лікування.

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

Композиції винаходу можуть бути у формі, придатній для перорального застосування (наприклад, як таблетки, пілолі, тверді або м'які капсули, водні або масляні суспензії, емульсії, дисперсивні порошки або гранули, сиропи або еліксири), для місцевого застосування (наприклад, як креми, мазі, гелі, або водні чи масляні розчини або суспензії), для застосування інгаляціями (наприклад, як тонко подрібнений порошок або рідкий аерозоль), для застосування вдиханням (наприклад, як тонко подрібнений порошок) або для парентерального застосування (наприклад, як стерильні водні або масляні розчини для внутрішньовенного, підшкірного або внутрішньом'язового уведення, або як супозиторії для ректального уведення). Дозовані форми, придатні для перорального застосування, є переважними.

Композиції винаходу можна отримувати звичайними способами, застосовуючи звичайні фармацевтичні наповнювачі, добре відомі у рівні техніки. Таким чином, композиції, призначені для перорального застосування, можуть містити, наприклад, один або більше барвників, підсолоджувачів, ароматизаторів та/або консервантів.

Придатні фармацевтично прийнятні наповнювачі для композиції таблеток охоплюють, наприклад, інертні розріджувачі, як-то лактоза, натрій карбонат, кальцій фосфат або кальцій карбонат, гранулятори та дезінтегратори, як-то кукурудзяний крохмаль або алгінова кислота; зв'язуючі, як-то крохмаль; змачувальні засоби, як-то магній стеарат, стеаринова кислота або тальк; консерванти, як-то етил- або пропіл-п-гідроксибензоат, та антиоксиданти, як-то аскорбінова кислота. Композиції таблеток можуть бути непокритими або покритими для модифікації їх руйнування та наступної абсорбції активної складової у шлунково-кишковому тракті або для поліпшення їх стабільності та/або вигляду, у будь-якому випадку застосовуючи звичайні покривальні засоби та способи, добре відомі у рівні техніки.

Композиції для перорального застосування можуть бути у формі твердих желатинових капсул, у яких активну складову змішано з інертним твердим розріджувачем, як-то, кальцій карбонат, кальцій фосфат або каолін, або м'яких желатинових капсул, у яких активну складову змішано з водою або маслом, як-то арахісова олія, рідкий парафін, або оливкова олія.

Водні суспензії загалом містять активну складову у тонко-порошковій формі разом з одним або більше суспендувальними засобами, як-то натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрій алгінат, полівініл-піролідон, камедь трагаканту та камедь акації; диспергувальні або змочувальні засоби, як-то лецитин або продукти конденсації алкіленоксиду з жирними кислотами (наприклад, поліоксетиленостеарат), або продукти конденсації етиленоксиду з довголанцюговими аліфатичними спиртами, наприклад, гептадекаетиленоксисетанолом, або продукти конденсації етиленоксиду з частковими естерами, похідними від жирних кислот та гекситолу, як-то поліоксетилеен-сорбітол-моноолеат, або продукти конденсації етиленоксиду з довголанцюговими аліфатичними спиртами, наприклад,

гептадекаетиленоксидетанолом, або продукти конденсації етиленоксиду з частковими естерами, похідними від жирних кислот та гекситолу, як-то поліоксietiлен-сорбітол-моноолеат, або продукти конденсації етиленоксиду з частковими естерами, похідними від жирних кислот та гекситол-ангiдриди, наприклад, поліетилен-сорбітан-моноолеат. Водні суспензії можуть також містити один або більше консервантів (як-то етил або пропіл  $\alpha$ -гiдроксibenзоат, антиоксиданти (як-то аскорбінова кислота), барвники, ароматизатори, та/або підсолоджувачі (як-то цукроза, сахарин або аспартам).

Масляні суспензії можна формувати суспендувальними активними складовими у рослинному маслі (як-то арахісова олія, оливкова олія, кунжутна олія або кокосова олія) або у мінеральному маслі (як-то рідкий парафін). Масляні суспензії можуть також містити загусник, як-то бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Підсолоджувачі, як-то згадані вище, та ароматизатори можна додавати для створення приємного перорального препарату. Ці композиції можна консервувати додаванням антиоксиданту, як-то аскорбінова кислота.

Дисперсивні порошки та гранули, придатні для отримання водної суспензії додаванням води, загалом містять активну складову разом з диспергувальним або змочувальним засобом, суспендувальним засобом та одним або більше консервантами. Придатні диспергувальні або змочувальні засоби та суспендувальні засоби представлені згаданими вище. Додаткові наповнювачі, як-то підсолоджувачі, ароматизатори та барвники, також можуть бути представлені.

Фармацевтичні композиції винаходу можуть також бути у формі емульсії масло-у-воді. Масляна фаза може бути рослинним маслом, як-то оливкове масло або арахісове масло, або мінеральним маслом, як-то, наприклад, рідкий парафін або суміш будь-чого з цього. Придатними емульгаторами можуть бути, наприклад, природні каледі як-то гiміарабік або каледь трагаканту, природні фосфатиди як-то сої, лецитин, естери або часткові естери похідні від жирної кислоти та гекситолангiдридів (наприклад, сорбітан моноолеат) та продукти конденсації вказаних часткових естерів з етиленоксидом, як-то поліоксietiлен-сорбітан-моноолеат. Емульсії можуть також містити підсолоджувачі, ароматизатори та консерванти.

Сиропи та еліксири можуть бути створеними з підсолоджувачами, як-то гліцерин, пропіленгліколь, сорбітол, аспартам або сахароза, та можуть також містити заспокійливе, консервант, ароматизатор та/або барвник.

Фармацевтичні композиції можуть також бути у формі стерильної водної або масляної суспензії для ін'єкцій, яка може бути створеною відомими способами, застосовуючи один або більше з прийнятних диспергувальних або змочувальних засобів та суспендувальних засобів, які згадані вище. Стерильним препаратом для ін'єкцій може також бути стерильним розчином або суспензією для ін'єкцій у нетоксичному парентеральному прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, розчині у 1,3-бутандіолі.

Композиції для застосування інгаляцією можуть бути у формі звичайного аерозолу в упаковці під тиском для розподілу активного інгредієнту як аерозоль, що містить мілко подрібнену тверду речовину або рідкі краплі. Звичайні аерозольні пропеленти, як-то летючі флуоровані вуглеводні або вуглеводні, можна застосовувати та аерозольним пристроєм легко розподіляти виміряну кількість активного інгредієнту.

Наступна інформація стосовно композицій є у Chapter 25,2 у Volume 5 Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Кількість активного інгредієнту, що є комбінованою з одним або більше наповнювачами для утворення одиничної дозової форми, обов'язково змінюватиметься залежно від хазяїна, якого лікують, та конкретного шляху застосування. Наприклад, композиції для перорального застосування до людей взагалі містять, наприклад, 0,5мг - 2г активної сполуки з прийнятною та зручною кількістю наповнювачів, яка може змінюватися приблизно від 5 до 98мас.%. Дозові одиничні форми взагалі містять приблизно від 1мг до 500мг активного інгредієнту. Наступна інформація стосовно шляхів застосування та режимів дозування є у Chapter 25,3 у Chapter 25,3 у Volume 5 Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Величина дози для терапевтичного або профілактичного застосування сполуки формули (I) звичайно змінюватиметься згідно з природою та суворістю станів, віком та статтю тварини або пацієнта та шляхом застосування, згідно з добре відомими медичними нормами.

У застосуванні сполук формули (I) для терапевтичної або профілактичної мети їх слід взагалі застосовувати так, щоб отримати добову дозу у межах, наприклад, 0,5мг-75мг на кг маси тіла, якщо необхідно, у поділених дозах. Взагалі слід застосовувати нижчі дози, коли застосовують парентеральний шлях. Таким чином, наприклад, для внутрішньовенного застосування застосовуватимуть дозу у межах, наприклад, 0,5мг-30мг на кг маси тіла. Подібним чином, для застосування інгаляцією застосовуватимуть дозу у межах, наприклад, 0,5мг-25мг на кг маси тіла. Пероральне застосування є однак переважним.

Підвищення активності GLK, описане тут, можна практикувати як окрему терапію або у комбінації з одною або більше іншими субстанціями та/або типами лікувань для показань, які лікують. Такого спільного лікування можна досягти шляхом одночасного, послідовного чи роздільного застосування індивідуальних компонентів лікування. Одночасне лікування може бути одиничними таблетками або окремими таблетками. Наприклад, у лікуванні цукрового діабету, хемотерапія може охоплювати такі головні категорії лікування:

- 1) Інсулін та аналоги інсуліну;
- 2) Засоби посилення секреції інсуліну, охоплюючи сульфонілсечовини (наприклад, глібенкламід, гліпізид), регулятори обідньої глюкози (наприклад, репаглінід, натеглінід);
- 3) Засоби, що поліпшують інкреторну дію (наприклад, інгібітори дипептидилпептидази IV, та агоністи GLP-1);
- 4) Засоби сенсiбілізації інсуліну, охоплюючи агоністи PPAR $\gamma$  (наприклад, піоглітазон та розиглітазон), та засоби з комбінованою активністю стосовно PPAR $\alpha$  та  $\gamma$ ;
- 5) Засоби, що модулюють баланс глюкози у печінці (наприклад, метформін, фруктоза 1, інгібітори 6 бiсфосфатази, інгібітори глікоген-фосфорилази, інгібітори глікоген-синтази-кінази);
- 6) Засоби зменшення поглинання глюкози з кишковика (наприклад, акарбоза);

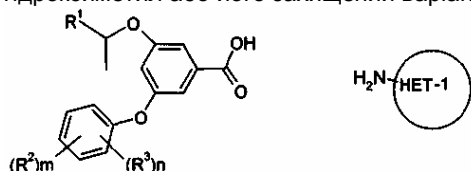
- 7) Засоби, що попереджають перепоглинання глюкози нирками (інгібітори SGLT);
- 8) Засоби для лікування ускладнень подовженої гіперглікемії (наприклад, інгібітори альдоз-редуктази);
- 9) Засоби проти ожиріння (наприклад, сибутрамін та орлістат);
- 10) Антидисліпідемічні засоби як-то, інгібітори HMG-CoA-редуктази (наприклад, статини); агоністи PPAR $\alpha$  (фібрати, наприклад, гемфіброзил); секвестранти жовчної кислоти (холестирамін); інгібітори поглинання холестерину (рослинні етаноли, синтетичні інгібітори); інгібітори поглинання жовчної кислоти (IBAT) та нікотинова кислота та аналоги (ніацин та композиції з уповільненим вивільненням);
- 11) Антигіпертензивні засоби як-то,  $\beta$ -блокатори (наприклад, атенолол, індерал); інгібітори ACE (наприклад, лізиноприл); антагоністи кальцію (наприклад, ніфедипін); антагоністи рецептор ангіотензину (наприклад, кандесартан), антагоністи та діуретичні засоби (наприклад, фуросемід, бензтіазид);
- 12) Модулятори гемостазу як-то, антитромботики, активатори фібринолізу та антитромбоцитарні засоби; антагоністи тромбіну; інгібітори фактору Ха; інгібітори фактору VIIa); антитромбоцитарні засоби (наприклад, аспірин, клопідогрель); антикоагулянти (гепарин та аналоги низької молекулярної маси, гірудин) та варфарин;
- 13) Засоби, які антагонізують дію глюкагону; та
- 14) Антизапальні засоби, як-то нестероїдні антизапальні ліки (наприклад, аспірин) та стероїдні антизапальні засоби (наприклад, кортизон).

Згідно з ще одним аспектом заявленого винаходу запропоновано індивідуальні сполуки, утворені як кінцеві продукти у нижченаведених прикладах та їх солі, сольвати та проліки.

Сполуку винаходу, або її сіль можна отримувати будь-яким способом, відомим як прийнятний для отримання таких сполук або структурно споріднених сполук. Функціональні групи можна захищати та позбавляти захисту, застосовуючи звичайні способи. Приклади захисних груп, як-то захисних груп для аміно- та карбокси-груп (а також засоби створення та кінцевого зняття захисту), дивись T.W. Greene та P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Second Edition, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Способи синтезу сполукою формули (I) запропоновані як наступна особливість винаходу. Таким чином, згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано спосіб отримання сполуки формули (I), який має етапи а)-d) (де змінні визначені вище для сполуки формули (I) якщо не вказане інше):

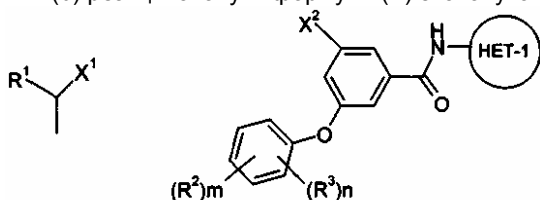
(a) реакція кислоти формули (III) або її активованого похідного зі сполукою формули (IV), де R<sup>1</sup> - гідроксиметил або його захищений варіант;



(III)

(IV); або

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

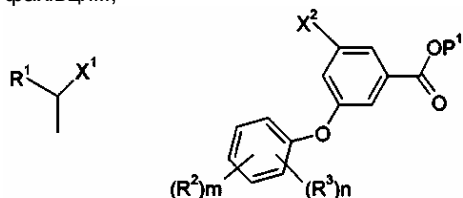


(V)

(VI)

де X<sup>1</sup> - відщеплювана група, а X<sup>2</sup> - гідроксил, або X<sup>1</sup> - гідроксил, а X<sup>2</sup> - відщеплювана група, та де R<sup>1</sup> - гідроксиметил або його захищений варіант;

етап (b) можна також проводити, застосовуючи інтермедіатний естер формули (VII), де P<sup>1</sup> - захисна група, яку описано далі, а потім гідролізом естеру та утворенням аміду способами, описаними та добре відомими фахівцям;

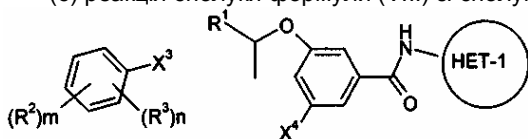


(VII)

(VIII)

або

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

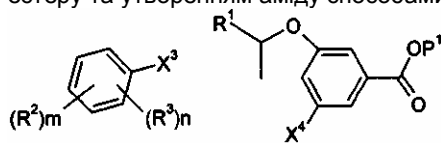


(VIII)

(IX)



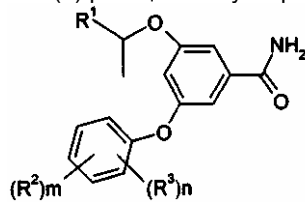
де  $X^3$  - відщеплювана група або металоорганічний реагент, а  $X^4$  - гідроксил, або  $X^3$  -гідроксил, а  $X^4$  - відщеплювана група або металоорганічний реагент, та де  $R^1$  - гідроксиметил або його захищений варіант; етап (с) можна також проводити, застосовуючи інтермедіатний естер формули (X), а потім гідролізом естеру та утворенням амиду способами, описаними та добре відомими фахівцям;



(VIII)

(X)

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



(XI)

(XII)

де  $X^5$  - відщеплювана група; та де  $R^1$  - гідроксиметил або його захищений варіант; а далі, за необхідністю:

- i) перетворення сполуки формули (I) у ще одну сполуку формули (I);
- ii) видалення будь-якої захисної групи; та/або
- iii) утворення її солі, проліків або сольвату.

Придатними відщеплюваними групами  $X^1$ - $X^5$  для етапів b)-d) є будь-які відщеплювані групи, відомі у рівні техніки для цих типів реакцій, наприклад, галоген, алкоксил, трифлуорметансульфонілоксил, метансульфонілоксил, або п-толуолсульфонілоксил; або група (як-то гідроксигрупа), яку можна перетворити у відщеплювану групу (як-то окситрифенілфосфоній) на місці.

Придатними значеннями для  $R^1$  як захищеного гідроксилу є будь-які придатні захищені гідроксили, відомі у рівні техніки, наприклад, етери, як-то метиловий етер, або силілетери, як-то  $-OSi[(1-4C)алкіл]_3$  (де кожний (1-4C)алкіл незалежно вибрано з групи: метил, етил, пропіл, ізопропіл, та трет-бутил). Прикладами таких триалкілсилілів є триметилсиліл, триетилсиліл, триізопропілсиліл та трет-бутилдиметилсиліл. Крім того придатні силілові етери є етерами, що містять феніл та заміщені феніли, як-то  $-Si(PhMe_2)$  та  $-Si(TolMe_2)$  (де Tol= метилбензол). Крім того придатні значення для захисних груп гідроксилу надано далі.

Сполуки формул (III)-(XII) комерційно доступні, або відомі у рівні техніки, або їх можна отримувати способами, відомими у рівні техніки, які показано, наприклад, у нижченаведених прикладах. Наступну інформацію про способи створення таких сполуки, надано у наших публікаціях WO 03/000267, WO 03/015774 та WO 03/000262 та посиланнях там. Взагалі треба розуміти, що будь-який зв'язок арил-О або алкіл-О можна утворювати нуклеофільним заміщенням або каталізом металом, як варіант, у присутності придатної основи.

Приклади перетворення сполуки формули (I) у ще одну сполуку формули (I), добре відомі фахівцям, охоплюють взаємоперетворення функціональних груп, як-то гідроліз, гідрування, гідрогеноліз, окиснення або відновлення, та/або наступна функціоналізація стандартними реакціями, як-то амідне або каталізоване металом сполучення, або реакції нуклеофільного заміщення;

Прикладом може бути видалення  $R^3$ -хлор, наприклад, реакцією з воднем при атмосферному або підвищеному тиску, у придатному розчиннику, як-то ТГФ/метанол або етанол.

Специфічні умови реакції для вище реакції є такими, де коли  $P^1$  - захисна група,  $P^1$  - переважно  $C_{1-4}$ алкіл, наприклад, метил або етил:

Етап а) - реакції сполучення аміногрупи з карбоною кислотою з утворенням амиду добре відомі у рівні техніки. Наприклад,

(i), застосовуючи прийнятну реакцію сполучення, як-то реакцію карбодіамідного сполучення, яку проводять з ДМАЕК (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіамід гідрохлорид) у присутності диметиламінопіридину (ДМАП) у придатному розчиннику, як-то дихлорметан (ДХМ), хлороформ або диметилформамід (ДМФ) при кімнатній температурі; або

(ii) реакцію, у якій карбоксильна група активується до хлорангідриду реакцією з оксалілхлоридом у присутності придатного розчинника, як-то ДХМ. Хлорангідрид може тоді реагувати зі сполукою формули (IV) у присутності основи, як-то триетиламін або піридин, у придатному розчиннику, як-то хлороформ або ДХМ, при температурі між  $0^\circ C$  та  $80^\circ C$ .

Етап b) - сполуки формули (V) та (VI) можуть реагувати разом у придатному розчиннику, як-то ДМФ або тетрагідрофуран (ТГФ), з основою, як-то натрій гідрид або калій трет-бутоксид, при температурі у межах  $0-200^\circ C$ , як варіант, застосовуючи мікрохвильове нагрівання або каталіз металом, як-то паладій(II)ацетатом, паладієм на вугіллі, купрум(II)ацетатом або купрум(I)йодидом; альтернативно, сполуки формули (V) та (VI) можуть реагувати разом у придатному розчиннику, як-то ТГФ або ДХМ, з придатним фосфіном, як-то трифенілфосфін, та азодикарбоксилатом, як-то діетилазодикарбоксилат; етап b) можна також було б проводити, застосовуючи попередник естеру формули (VII), як-то арил-нітрил або трифлуорметил-похідне, а потім перетворенням у карбонову кислоту та утворенням амиду, як описано вище;

Етап с) - сполуки формули (VIII) та (IX) можуть реагувати разом у придатному розчиннику, як-то ДМФ або ТГФ, з основою, як-то натрій гідрид або калій трет-бутоксид, при температурі у межах  $0-200^\circ C$ , як варіант, застосовуючи мікрохвильове нагрівання або каталіз металом, як-то паладій(II)ацетатом, паладієм на вугіллі,

купрум(II)ацетатом або купрум(I)йодидом; етап с) можна також було б проводити, застосовуючи попередник естеру формули (X), як-то арил-нітрил або трифлуорметил-похідне, а потім перетворенням у карбонову кислоту та утворенням амідів, як описано вище;

Етап d) - реакцію сполуки формули (XI) зі сполукою формули (XII) можна проводити у полярному розчиннику, як-то ДМФ або неполярному розчиннику, як-то ТГФ з сильною основою, як-то натрій гідрид або калій трет-бутоксид при температурі між 0 та 200°C, як варіант, застосовуючи мікрохвильове нагрівання або каталіз металом, як-то паладій(II)ацетатом, паладієм на вугіллі, купрум(II)ацетатом або купрум(I)йодидом.

Деякі інтермедіати формул (III), (VI), (VII), (IX) та/або (XI), можна вважати, є новими і вони утворюють незалежний аспект винаходу.

Деякі інтермедіати формул (III), (IX) та/або (XI), де R<sup>1</sup> - метоксиметил, можна вважати, є новими і вони утворюють незалежний аспект винаходу.

При отриманні може бути сприятливим застосовувати захисну групу для функціональної групи у молекулі. Захисні групи можна видаляти будь-яким зручним способом, який описано у літературі або відомий фахівцям як прийнятний для видалення потрібної захисної групи, так способи вибирають для ефективного видалення захисної групи з мінімальним порушенням груп будь-де у молекулі.

Специфічні приклади захисних груп наведені нижче для зручності, де "нижчий" показує, що група переважно має 1-4 атоми карбону. Буде зрозумілим, що ці приклади не є повними. Де наведені нижче специфічні приклади способів для видалення захисних груп, вони подібним чином не є повними. Застосування захисних груп та способи зняття захисту, не згадані особливо, є у рамках винаходу.

Карбоксильною захисною групою може бути залишок утворюючого естер аліфатичного або ароматичного спирту або силанолу (вказаний спирт або силанол переважно містить 1-20 атоми карбону). Приклади карбоксильних захисних груп охоплюють (1-12C)алкіли (наприклад, ізопропіл, т-бутил); нижчі алкокси-нижчі алкіли (наприклад, метоксиметил, етоксиметил, ізобутоксиметил; нижчі аліфатичні ацилокси-нижчі алкіли, (наприклад, ацетоксиметил, пропінілоксиметил, бутирилоксиметил, півалоілоксиметил); нижчі алкоксикарбонілокси-нижчі алкіли (наприклад, 1-метоксикарбонілоксиметил, 1-етоксикарбонілоксиметил); арил-нижчі алкіли (наприклад, п-метоксибензил, о-нітробензил, п-нітробензил, бензгідріл та фталідил); три(нижчий алкіл)силіли (наприклад, триметилсиліл та т-бутилдиметилсиліл); три(нижчий алкіл)силіл-нижчі алкіли (наприклад, триметил-силілетил); та (2-6C)алкеніли (наприклад, аліл та вінілетил).

Способи, особливо прийнятні для видалення карбоксильних захисних груп охоплюють, наприклад, каталізований кислотами, металами або ферментами гідроліз.

Приклади гідроксильних захисних груп охоплюють нижчі алкеніли (наприклад, аліл); нижчі алканолі (наприклад, ацетил); нижчі алкоксикарбоніли (наприклад, т-бутоксикарбоніл); нижчі алкенілоксикарбоніли (наприклад, алілоксикарбоніл); арил-нижчі алкоксикарбоніли (наприклад, бензоілоксикарбоніл, п-метоксибензілоксикарбоніл, о-нітробензілоксикарбоніл, п-нітробензілоксикарбоніл); три-нижчий алкіл/арилсиліли (наприклад, триметилсиліл, т-бутилдиметилсиліл, т-бутилдифенілсиліл); арил-нижчі алкіли (наприклад, бензил); та триарил-нижчі алкіли (наприклад, трифенілметил).

Приклади аміно захисних груп охоплюють форміл, аралкіли (наприклад, бензил та заміщений бензил, наприклад, п-метоксибензил, нітробензил та 2,4-диметоксибензил, та трифенілметил); ди-п-анізилметил та фурилметил; нижчий алкоксикарбоніл (наприклад, т-бутоксикарбоніл); нижчий алкенілоксикарбоніл (наприклад, алілоксикарбоніл); арил-нижчі алкоксикарбоніли (наприклад, бензілоксикарбоніл, п-метоксибензілоксикарбоніл, о-нітробензілоксикарбоніл, п-нітробензілоксикарбоніл); триалкілсиліл (наприклад, триметилсиліл та т-бутилдиметилсиліл); алкіліден (наприклад, метиліден); бензиліден та заміщені бензиліденові групи.

Способи, прийнятні для видалення гідрокси- та аміно-захисних груп охоплюють, наприклад, каталізований кислотами, основами, металами або ферментами гідроліз, або фотолітично для груп, як-то о-нітробензілоксикарбоніл, або з флуорид-іонами для силілів.

Наприклад, метилетерні захисні групи для гідроксидів можуть бути видаленими три-метилсиліліодидом. Трет-бутилово-етерна захисна група для гідроксиду може бути видалена гідролізом, наприклад, застосуванням гідрохлоридної кислоти у метанолі.

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

Аралкоксиметили можна вводити у амідну групу реакцією останньої груп з прийнятним аралкоксиметилхлоридом та видаляти каталітичним гідруванням. Алкоксиметили, триалкіл/арилсиліли та триалкіл/силілоксиметили можна вводити реакцією амідів з прийнятним хлоридом та видаленням з кислотою; або у випадку силілу, флуоридіонами. Алкоксифеніли та алкоксибензили легко уводять арилуванням або алкілуванням прийнятним галогенідом та видаляють окисненням церій амоній нітратом. Під кінець, алк-1-еніли можна вводити реакцією амідів з прийнятним альдегідом та видаляти кислотою.

Наступні приклади не обмежують рамок цієї заявки на патент. Кожна представлена сполук представляє конкретний та незалежний аспект винаходу. У наступних необмежувальних прикладах, якщо не визначено інше:

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

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

(iii) виходи наведені тільки для ілюстрації та не є обов'язково максимально досяжними;

(iv) структури кінцевих продуктів формули (I) підтверджені ядерним (взагалі протонним) магнітним резонансом (ЯМР) з силою поля (для протона) 300 або 400 МГц, та мас-спектроскопією; значення хімічного зсуву протонного магнітного резонансу вимірювали на дельта-шкалі та мультиплетність піків показана так: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квінтет; br, широкий; m, мультиплет; b, широкий; q, квінтет, quin, квінтет;

(v) інтермедіати не були взагалі повністю охарактеризовані, а чистоту оцінювали тонко-шаровою хроматографією (ТШХ), високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ), інфрачервоним (IR) або ЯМР аналізом;

(vi) Очищення хроматографією загалом стосується флеш-колонкової хроматографії, на силікагелі якщо не вказане інше. Колонкову хроматографію загалом проводили, застосовуючи попередньо упаковані силікагелем патрони (від 4г до 400г), як-то Redisep™ (доступні, наприклад, від Presearch Ltd, Hitchin, Herts, UK) або Biotage (Biotage UK Ltd, Hertford, Herts, UK), елювали, застосовуючи насос та систему збору фракцій;

(vii) мас-спектри (MS) отримували на системі PX-MS де складова ВЕРХ мала загалом обладнання Agilent 1100 або Waters Alliance HT (2790 & 2795) та працювала на колонці Phenomenex Gemini C18 5мкм, 50×2мм (або подібне) елюючи кислотним елюентом (наприклад, застосовуючи градієнт 0-95% суміші вода/ацетонітрил з 5% 1% мурашиної кислоти у суміші 50:50 вода:ацетонітрил (v/v); або, застосовуючи еквівалентний розчинник з метанолом замість ацетонітрилу), або основний елюент (наприклад, застосовуючи градієнт 0-95% суміші вода/ацетонітрил з 5% 0,1% аміаку-880 в ацетонітрилі); а MS-складова мала загалом спектрометр Waters ZQ. Хроматограми для позитивного та негативного електророзпилення (I EP) та інтенсивності основних піків, та хроматограми за поглинанням УФ при 220-300nm отримують, а значення для m/z надано, загалом, тільки для іонів, як показують вихідну масу, якщо не вказане інше значення - (M-H)<sup>+</sup>;

(viii) Придатні мікрохвильові реактори охоплюють "Smith Creator", "CEM Explorer", "Biotage Initiator sixty" та "Biotage Initiator eight".

Скорочення

ДХМ дихлорметан;

ДЕАД діетилазодикарбоксилат;

ДІАД діізопропілазодикарбоксилат;

ДІІПА N,N-Діізопропілетиламін;

ДМСО диметилсульфоксид;

ДМФ диметилформамід;

ДМАЕК 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлорид;

АТУГ О-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній гексафлуорфосфат;

ВЕРХ високоефективна рідинна хроматографія;

ГПМЦ гідроксипропілметилцелюлоза;

PX-MS рідинна хроматографія/мас-спектроскопія;

NMP N-метил-2-піролідон;

ЯМР спектроскопія ядерного магнітного резонансу;

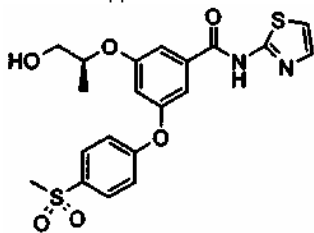
ТГФ тетрагідрофуран;

ТФОК трифлуороцтова кислота;

MgSO<sub>4</sub> магній сульфат.

Усі назви сполук походили від комплексу обчислювального устаткування ACD NAME.

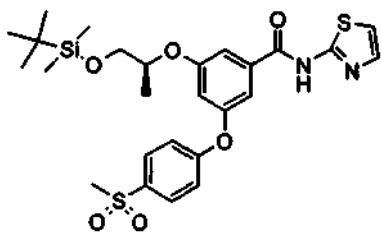
Посилальний приклад 1: 3-[(1S)-2-Гідрокси-1-метилетокси]-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід



Тетра-н-бутил амоній флуорид (1,0М у ТГФ, 0,832мл, 0,832ммоль) додавали до розчину 3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду (425мг, 0,756ммоль) у ТГФ (5мл) та реакційну суміш перемішували протягом 1,5 годин. Наступну порцію тетра-н-бутиламоній флуориду (0,83мл) у ТГФ додавали та реакційну суміш перемішували протягом ще 1,5 годин. Реакційну суміш далі розбавляли діетиловим етером (40мл) та 1М водною гідрохлоридною кислотою (20мл) та водні шари знов екстрагували діетиловим етером (20мл). Комбіновані органічні шари сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали. Очищення колонковою хроматографією, елюючи 50%-100% етилацетату у гексанах, дала заголовну сполуку як піну (200мг, 60%).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,30 (d, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,92 (d, 2H). m/z 467 (M-H)<sup>+</sup>

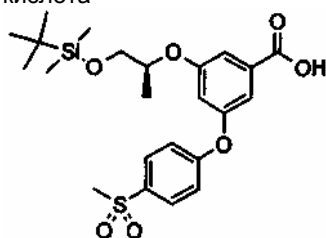
3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-5-[4-(метилсульфоніл)-фенокси]-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід



АТУГ (513мг, 1,35ммоль) додавали до 3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]бензойної кислоти (520мг, 1,08ммоль), а потім додавали ДМФ (5мл), діізопропілетиламін (0,48мл) та 2-амінотіазол (135мг, 1,35ммоль) та реакційну суміш перемішували під аргоном протягом 4 годин. Розчинник випарювали та залишок розчиняли у насиченому водному натрій гідрокарбонаті (30мл) та етилацетаті (50мл). Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим водним амоній хлоридом (30мл) далі сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали. Очистка колонковою хроматографією, елюючи сумішшю 1:2-2:1 етилацетат:гексани, дала заголовну сполуку як безбарвне масло (425мг, 70%).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 0,02 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 1,30 (d, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,94 (d, 2H). m/z 561 (M-H)<sup>-</sup>

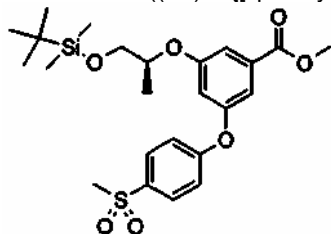
3-((1S)-2-(Трет-бутил(диметил)силіл)окси)-1-метилетокси)-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]бензойна кислота



Літій гідроксид моногідрат (346мг, 8,24ммоль) додавали до розчину метил 3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]бензоату (3,70г, 7,49ммоль) у ТГФ (50мл) та воді (10мл) та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Наступну порцію літій гідроксид моногідрату (346мг, 8,24ммоль) далі додавали та реакційну суміш гріли при 45°C протягом 1,5 годин. ТГФ далі випарювали та водні шари екстрагували діетиловим етером (10мл). Залишкові водні шари підкислювали 5% за масою/об'ємом водною лимонною кислотою та екстрагували (2×50мл) етилацетатом та комбіновані органічні шари сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали для отримання заголовної сполуки як смоли (2,54г, 71%).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-DMSO): 0,00 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,22 (d, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,94 (d, 2H). m/z 479 (M-H)<sup>-</sup>

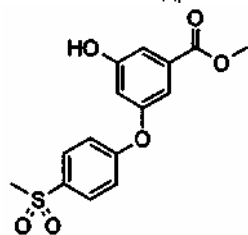
Метил 3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]бензоат



(2R)-1-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]пропан-2-ол (2,18г, 11,47ммоль) додавали до розчину метил 3-гідрокси-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]бензоату (2,76г, 8,57ммоль) у безводному ДХМ (100мл), а потім додавали трифенілфосфін на полімерній підкладці (3,0ммоль/г (Fluka), 8,57г, 25,71ммоль) та DIAD (3,37мл, 17,1ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин перед фільтруванням крізь діатомову землю та випарюванням. Очистка колонковою хроматографією, елюючи сумішшю 1:4-1:2 етилацетат:гексани, дала заголовну сполуку як безбарвне масло (3,70г, 87%).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 0,03 (m, 6H), 0,84 (s, 9H), 1,33 (d, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,48 (dd, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,92 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,92 (d, 2H). m/z 493 (M-H)<sup>-</sup>

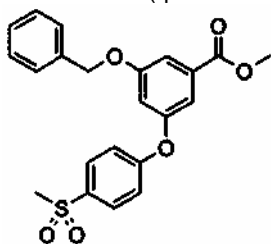
Метил 3-гідрокси-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]бензоат



Метил 3-(фенілметил)окси-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]бензоат (3,50г, 8,50ммоль) розчиняли у ТГФ (60мл), а потім додавали 10% паладій на вугіллі (500мг). Реакційну суміш далі поміщали в атмосферу водню способом вакуумування-заповнення. Реакційну суміш далі перемішували інтенсивно протягом 4 годин, а потім фільтрували та випарювали, що дало заголовну сполуку як безбарвне масло (2,75г, 100%).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,07 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,96 (d, 2H).  
m/z 321 (M-H)<sup>-</sup>

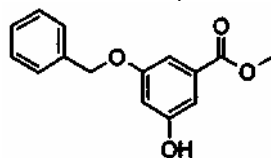
Метил 3-(фенілметил)окси-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]бензоат



Калій карбонат (3,21г, 23,2ммоль) додавали до розчину метил 3-гідрокси-5-[[фенілметил]окси]бензоату (3,00г, 11,6ммоль) у ДМФ (30мл), а потім додавали 1-флуор-4-(метилсульфоніл)бензол (2,02г, 11,6ммоль) та реакційну суміш гріли при 120°C протягом 3 годин. Розчинник далі видаляли у вакуумі та залишок переносили у насичений водний натрій гідрокарбонат (50мл) та етилацетат (150мл). Органічний шар відокремлювали, промивали 1М водною гідрохлоридною кислотою (50мл) далі сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та випарювали. Очистка колонковою хроматографією, елюючи сумішшю 1:4-1:1 етилацетат: гексани, дала заголовну сполуку як безбарвне масло (3,50г, 73%).

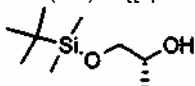
$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,07 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,87 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,38 (m, 6H), 7,56 (s, 1H), 7,90 (d, 2H). m/z 411 (M-H)<sup>-</sup>

Метил 3-гідрокси-5-[[фенілметил]окси]бензоат



При перемішуванні до розчину метил 3,5-дигідроксибензоату (5,95ммоль) у ДМФ (6л) додавали калій карбонат (9ммоль), та суспензію перемішували при зовнішній температурі під аргоном. До цього повільно додавали бензилбромід (8,42ммоль) протягом 1 години, зі слабкою екзотермічністю, та реакційну суміш перемішували протягом ночі при зовнішній температурі. Реакційну суміш гасили обережно розчином амоній хлориду (5л), а потім водою (35л). Водну суспензію екстрагували ДХМ (1×3л та 2×5л). Комбіновані екстракти промивали водою (10л) та сушили протягом ночі ( $\text{MgSO}_4$ ). Розчин випарювали у вакуумі, та сирий продукт хроматографували 3 партіями (флеш-колонка, 3×2кг силікагелю, елюючи сумішшю з градієнтом: від гексану, що містить 10% ДХМ, до чистого ДХМ, до ДХМ, що містить 50% етилацетату) для позбавлення від вихідного матеріалу. Сирий елюент далі хроматографували партіями по 175г (Amicon BPERX, 5кг нормально-фазового силікагелю, елюючи сумішшю ізогексан, що містить 20об.% етилацетату) з утворенням потрібної сполуки (21% виходу):  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -DMSO): 3,8 (s, 3H), 5,1 (s, 2H), 6,65 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,3-7,5 (m, 5H), 9,85 (br s, 1H).

(2R)-1-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]пропан-2-ол

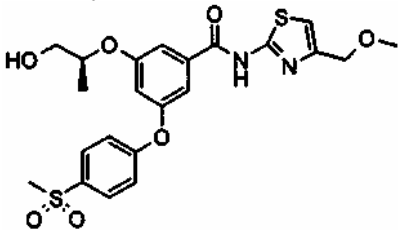


Трет-бутил(диметил)силілхлорид (5,90г, 39,5ммоль) додавали до розчину (2R)-пропан-1,2-діолу (3,00г, 39,5ммоль) у ДХМ (100мл), а потім діізопропілетиламін (7,10г, 55,3ммоль) та реакційну суміш перемішували під аргоном протягом 72 годин. Реакційну суміш розбавляли діетиловим етером (500мл) та водою (140мл) та органічний шар відокремлювали далі сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та випарювали. Очистка колонковою хроматографією, елюючи сумішшю 1:15-1:10 етилацетат: гексан, дала заголовну сполуку як безбарвне масло (6,00г, 80%).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,10 (m, 6H), 0,92 (s, 9H), 1,14 (d, 3H), 2,42 (d, 1H), 3,38 (dd, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,82 (m, 1H).

Дані узгоджуються з літературними (J. Org. Chem., 1998, 53, 2300).

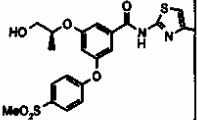
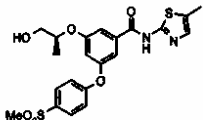
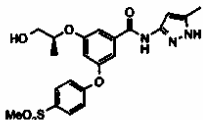
Посилальний приклад 2: 3-[(1S)-2-Гідрокси-1-метилетокси]-N-[4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл]-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]бензамід



ТФОК (2мл) додавали до розчину 3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-N-[4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл]-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]бензаміду (325мг, 0,536ммоль) у ДХМ (4мл) та воді (1мл) та реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш підлучували до pH7-8 насиченим водним натрій гідрокарбонатом та далі екстрагували ДХМ (2 x 20мл). Комбіновані органічні шари сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та випарювали та очищали колонковою хроматографією, елюючи сумішшю 50%-100% етилацетату у гексанах, для отримання заголовної сполуки як білої піни (147мг, 56%).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,15 (d, 3H), 2,12 (br s, 1H), 2,95 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,44 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 9,63 (br s, 1H). m/z 491 (M-H)<sup>-</sup>

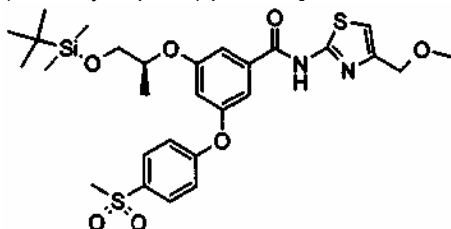
Наступні сполуки синтезували аналогічним чином з прийнятних захищених етерів:

Приклад	СТРУКТУРА	m/z	ЯМР
2a		463 (M+H) <sup>+</sup> 461 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,29 (d, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,13 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 10,40 (br s, 1H)
Ref Eg 2b		463 (M+H) <sup>+</sup> 461 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,30 (d, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 10,95 (br s, 1H)
2c <sup>s</sup>		446 (M+H) <sup>+</sup> 444 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,29 (d, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 4,75 (m, 2H), 4,54 (m, 1H), 6,60 (br s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 9,04 (br s, 1H)

<sup>s</sup>ТФОК:ДХМ:вода (2:2:1, 5мл загального об'єму) було застосовувало, та продукт очищали колонковою хроматографією, елюючи сумішшю 1:20-1:10 метанол:ДХМ

Попередник для послідовного прикладу 2 отримували як описано нижче:

3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-N-[4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл]-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]бензамід



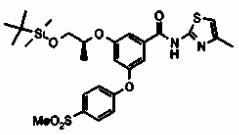
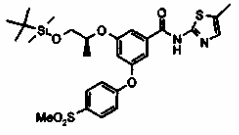
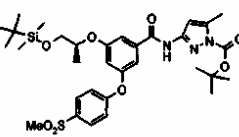
АТУГ (446мг, 1,17ммоль) додавали до 3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]бензойної кислоти (450мг, 0,94ммоль), а потім додавали ДМФ (4,5мл), ДНПА (0,42мл) та 4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-амін (160мг, 1,11ммоль) та реакційну суміш перемішували під аргоном протягом 4 годин. Розчинник випарювали та залишок розчиняли у насиченому водному натрій гідрокарбонаті (30мл) та етилацетаті (50мл). Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим водним амоній хлоридом (30мл) далі сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали. Очистка колонковою хроматографією, елюючи сумішшю 1:2-2:1 етилацетат:гексани, дала заголовну сполуку як безбарвне масло (325мг, 56%).

m/z 607 (M+H)<sup>+</sup>, 605 (M-H)<sup>-</sup>

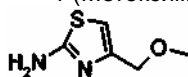
Синтез

3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]бензойної кислоти описано вище у прикладі 1.

Подібним чином отримували попередники для прикладів 2a-2c, застосовуючи прийнятний амін:

Структура	m/z	ЯМР
	577 (M+H) <sup>+</sup> 575 (M-H) <sup>-</sup>	
	577 (M+H) <sup>+</sup> 575 (M-H) <sup>-</sup>	
	660 (M+H) <sup>+</sup> 658 (M-H) <sup>-</sup>	

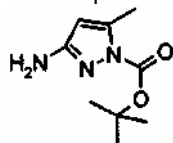
Потрібний амін для посилального прикладу 2 отримували так:  
4-(Метоксиметил)-1,3-тіазол-2-амін



Натрій гексаметилдисилазид (1,0М у ТГФ, 0,67мл, 0,67ммоль) додавали до розчину 4-(хлорметил)-1,3-тіазол-2-аміну (J. Indian Chem. Soc. 1960, 37, 241; 100мг, 0,67ммоль) у метанолі (5мл), а потім перемішували під аргоном при зовнішній температурі протягом 72 годин. Розчинник далі видаляли при зниженому тиску та залишок переносили у насичений водний натрій гідрокарбонат (20мл) та етилацетат (50мл). Органічний шар відокремлювали і далі сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали. Очистка колонковою хроматографією, елюючи сумішшю 80%-100% етилацетату у гексанах, дала заголовну сполуку як безбарвне масло (20мг, 21%).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 3,42 (s, 3H), 4,31 (s, 2H), 5,05 (br s, 2H), 6,42 (s, 1H).

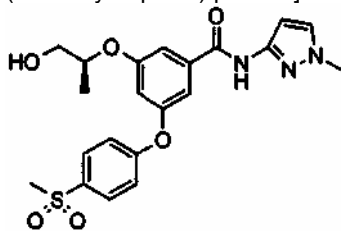
Потрібний амін для прикладу 2с отримували так: трет-бутил 3-аміно-5-метил-1H-піразол-1-карбоксилат



5-Метил-1H-піразол-3-амін (800мг, 8,25ммоль) розчиняли у ДМФ (10мл) при 0°C та обробляли натрій гідридом (336мг, 8,25ммоль), а потім перемішували протягом ще 30 хвилин. Нагрівали ди-трет-бутил дикарбонат (1,80г, 8,25ммоль) і далі повільно додавали через шприц протягом 5 хвилин, та реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом ще 1 години. Реакційну суміш переносили у насичений водний натрій гідрокарбонат (50мл) та етилацетат (100мл). Органічний шар відокремлювали, далі сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали. Очистка колонковою хроматографією, елюючи сумішшю 50%-100% етилацетату у гексанах, дала заголовну сполуку як безбарвне масло (380мг, 23%).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,62 (s, 9H), 2,43 (s, 3H), 3,87 (br s, 2H), 5,60 (s, 1H).

Посилальний приклад 3: 3-[(1S)-2-Гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-[4-(метилсульфоніл)фенікси]бензамід



іТриметилсилілідрид (11,1мл, 76,3ммоль) додавали до розчину 3-[(1S)-2-метокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-[4-(метилсульфоніл)фенікси]бензаміду (7,00г, 15,3ммоль) у безводному ацетонітрилі (100мл) під аргоном протягом 21 годин. Воду (40мл) додавали для гасіння реакції та ацетонітрил видаляли у вакуумі. Залишок розбавляли етилацетатом (200мл) та 1М водною гідрохлоридною кислотою. Органічний шар відокремлювали та промивали 10% за масою/об'ємом водним натрій тіосульфат пентагідратом для видалення залишкового йоду. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали і очищали колонковою хроматографією, елюючи сумішшю 3%-5% метанол у ДХМ, з утворенням заголовної сполуки як білої піни (5,70г, 84%). Перекристалізація з гарячого етанолу (125мг/мл) дала заголовну сполуку як безбарвні голки (87% виходу). Т.пл. 126-132°C.

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,33 (d, 3H), 2,10 (t, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,57 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 7,15 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,43 (s, 1H). m/z 444 (M-H)<sup>-</sup>

Наступні сполуки отримували подібним чином:

Посил. приклад	СТРУКТУРА	m/z	ЯМР
3a <sup>§</sup>		464 (M+H) <sup>+</sup> 462 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,31 (d, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 10,35 (br s, 1H)
3b <sup>§§</sup>		432 (M+H) <sup>+</sup> 430 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (D <sub>6</sub> -DMSO): 1,23 (d, 2H), 3,20 (s, 3H, перекрито водою), 3,45-3,58 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 6,58 (br s, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 10,84 (br s, 1H)

<sup>§</sup>Очистка колонковою хроматографією, елюючи сумішшю 7:3 етилацетат:гексани до чистого етилацетату

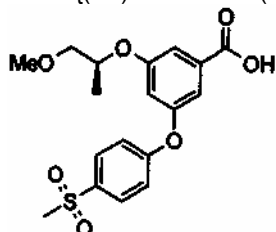
<sup>§§</sup>Очистка колонковою хроматографією, елюючи сумішшю 0-15% метанол в етилацетаті

Вихідні матеріали, потрібні для отримання посилальних прикладів 3 & 3a отримували так:

3-[(1S)-2-Метокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-[4-(метилсульфоніл)-фенокси]бензамід & 3-[(1S)-2-метокси-(1-метилетил)окси]-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]-N-(3-метил-1,2,4-тіадіазол-5-іл)бензамід ДІІПА (2,5 еквіваленти) додавали до суспензії 3-[(1S)-2-метокси-(1-метилетил)окси]-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]окси]бензойної кислоти (1 еквівалент), АТУГ (1,25 еквіваленти) та прийнятного аміну (1,25 еквіваленти) у ДМФ (20мл). Вихідна суспензія розчинялася до темно-оранжевого розчину. Утворену суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 2 годин. ДМФ видаляли у вакуумі, та залишок азеотропували з толуолом. Воду додавали та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракти комбінували та промивали послідовно 1М гідрохлоридною кислотою, насиченим розчином натрій гідрокарбонату та розсолем. Розчин сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, та випарювали у вакуумі з утворенням сирого продукту, який хроматографували (50% етилацетату в ізогексані) з утворенням потрібної сполуки (40-70% виходу).

Структура	m/z	ЯМР
	460 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1,2 (d, 3H), 3,2 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,75 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,9 (d, 2H), 10,85 (br s, 1H)
	478 (M+H) <sup>+</sup> 476 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1,2 (d, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 13,5 (br s, 1H)

3-[(1S)-2-Метокси-(1-метилетил)окси]-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]окси]бензойна кислота

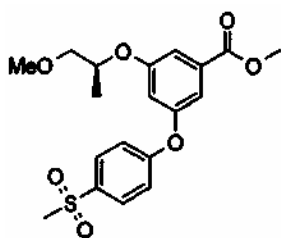


Розчин метил 3-[(1S)-2-метокси-(1-метилетил)окси]-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-окси]бензоату (60,9ммоль) у ТГФ (400мл) обробляли розчином 1М натрій гідроксиду (125ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 13 годин при зовнішній температурі. Більшість органічного розчинника видаляли у вакуумі та залишковий розчин розбавляли водою (150мл). Утворений водний розчин підкислювали до pH4 розчином 1М лимонної кислоти, та екстрагували етилацетатом (2×100мл). Екстракти комбінували, промивали розсолем, сушили (MgSO<sub>4</sub>), та випарювали з утворенням потрібної сполуки (83% виходу).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-DMCO): 1,2 (d, 3H), 3,2 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,9 (d, 2H). m/z 479 (M-H)<sup>-</sup>

Метил 3-[(1S)-2-метокси-(1-метилетил)окси]-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]окси]бензоат

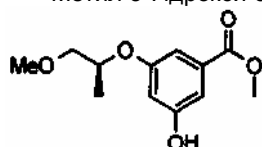




Суспензію метил 3-гідрокси-5-[(1S)-2-метокси-(1-метилетил)окси]бензоату (154ммоль), боронової кислоти (1,1 еквіваленти), купрум(II) ацетату (1,1 еквіваленти), триетиламіну (5 еквіваленти) та тільки що активованих молекулярних сит 4Å (200г) у ДХМ (500мл) перемішували при зовнішній температурі та у зовнішній атмосфері протягом 2 діб. Реакційну суміш фільтрували, ДХМ видаляли у вакуумі та залишкове масло розподіляли між етилацетатом та 1-2М гідрохлоридною кислотою. Етилацетатні шари відокремлювали, промивали водним натрій гідрокарбонатом та розсоллом, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), та випарювали до залишку, який хроматографували на силікагелі (з 20-60% етилацетату в ізогексані як елюент) з утворенням потрібного естеру (58% виходу).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -ДМСО): 1,2 (d, 3H), 3,2 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,65 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,9 (d, 2H)

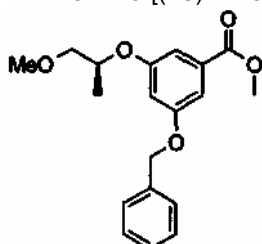
Метил 3-Гідрокси-5-[(1S)-2-метокси-(1-метилетил)окси]бензоат



Метил 3-[(1S)-2-метокси-(1-метилетил)окси]-5-[[фенілметил]окси]бензоат (50,0г, 0,152ммоль) розчиняли у суміші ТГФ:етанол (600мл) та колбу вакуумували та продували азотом (3 рази). 10% Паладій на вугіллі (5,0г) додавали та колбу вакуумували та під кінець продували воднем. Реакційну суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 20 годин до завершення реакції. Реакційну суміш вакуумували та продували азотом (3 рази). Каталізатор відфільтровували, та фільтрат концентрували у вакуумі з утворенням потрібної сполуки (36,7г).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -ДМСО): 1,2 (d, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,55 (m, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 9,8 (s, 1H).

Метил 3-[(1S)-2-метокси-(1-метилетил)окси]-5-[[фенілметил]окси]бензоат



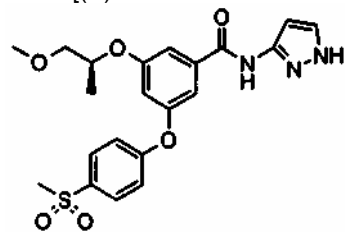
До розчину метил 3-гідрокси-5-[[фенілметил]окси]бензоату (77,4ммоль) у ТГФ додавали трифенілфосфін на полімерній підкладці (51,7г 3ммоль/г завантаження, 155ммоль) та (R)-(-)-1-метокси-2-пропанол (102ммоль). Розчин при перемішуванні продували аргонном та охолоджували у льодяній бані. Розчин ДІАД (116ммоль) додавали краплями через шприц протягом 10 хвилин. Розчин перемішували протягом 20 хвилин та фільтрували, промиваючи залишок ТГФ (500мл). Фільтрат та промивки комбінували, та випарювали з утворенням потрібної сполуки, яку застосовували без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -ДМСО): 3,26 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,63 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,30-7,47 (m, 5H). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР також містив сигнали, сумісні з невеликою кількістю біс(1-метилетил)гідразин-1,2-дикарбоксилату.

Синтез метил 3-гідрокси-5-[[фенілметил]окси]бензоату описано вище у посилальному прикладі 1.

Вихідний матеріал, потрібний для отримання прикладу 3b отримували так:

3-[(S)-2-метокси-1-метилетокси]-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]-N-1H-піразол-3-ілбензамід

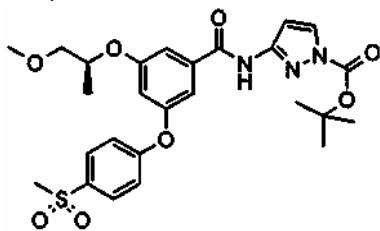


ТФОК (0,5мл) додавали до розчину трет-бутил 3-[(3-[(1S)-2-метокси-1-метилетокси]-5-[4-(метилсульфоніл)фенокси]бензоїл)аміно]-1H-піразол-1-карбоксилату (180мг, 0,330ммоль) у безводному ДХМ (3мл) та реакційну суміш перемішували під аргонном протягом 3 годин. Наступну порцію ТФОК (0,2мл) далі додавали та реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин перед тим, як розчинник видаляли у вакуумі. Залишок переносили в етилацетат (30мл) та насичений водний натрій гідрокарбонат (15мл) та залишок далі знов випарювали з сумішшю ДХМ/гексани з утворенням заголовної сполуки як безбарвної піни (145мг, 100%).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -ДМСО): 1,27 (d, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,60 (m, 2H, частково перекрито HOD), 4,78 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 10,86 (s, 1H). m/z

444 (M-H)<sup>-</sup>

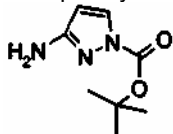
трет-бутил 3-({3-[(1S)-2-метокси-1-метилетокси]-5-[4-(метилсульфоніл)фенікси]бензоїл)аміно)-1H-піразол-1-карбоксилат



АТУГ (375мг, 1,17ммоль) додавали до 3-[(1S)-2-метокси-(1-метилетил)окси]-5-[(4-(метилсульфоніл)феніл)окси]бензойної кислоти (300мг, 0,79ммоль), а потім додавали ДМФ (5мл), ДІІПА (0,35мл) та трет-бутил 3-аміно-1H-піразол-1-карбоксилат (155мг, 0,85ммоль) та реакційну суміш перемішували під аргоном протягом 4 годин. Розчинник випарювали та залишок розчиняли у насиченому водному натрій гідрокарбонаті (30мл) та етилацетаті (50мл). Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим водним амоній хлоридом (30мл) далі сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали. Очистка колонковою хроматографією, елюючи сумішшю 50% етилацетату у гексанах, дала заголовну сполуку як безбарвне масло (185мг, 43%).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,37 (d, 3H), 1,63 (s, 9H), 3,09 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,58 (br s, 1H). m/z 544 (M-H)<sup>-</sup>

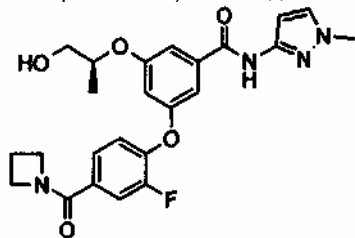
трет-бутил 3-аміно-1H-піразол-1-карбоксилат



1H-Піразол-3-амін (428мг, 5,15ммоль) розчиняли у ДМФ (5мл) при 0°C та обробляли натрій гідрид (206мг, 5,15ммоль), а потім перемішували протягом ще 30 хвилин. Нагрітий ди-трет-бутил дикарбонат (1,12г, 5,15ммоль) далі повільно додавали через шприц протягом 5 хвилин та реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом ще 2 годин. Реакційну суміш переносили у насичений водний натрій гідрокарбонат (50мл) та етилацетат (100мл). Органічний шар відокремлювали, далі сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали. Очистка колонковою хроматографією (елюючи сумішшю 1:1 етилацетат: гексани до чистого етилацетату) дала заголовну сполуку як білий твердий продукт (117мг, 18%).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,62 (s, 9H), 4,00 (br s, 2H), 5,81 (d, 1H), 7,82 (d, 1H).

Приклад 4: 3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід

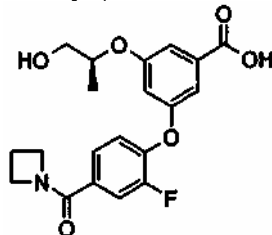


ДІІПА (93мг, 0,72ммоль; 4,0 еквіваленти) додавали до суспензії 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]бензойної кислоти (70мг), АТУГ (144ммоль; 2,1 еквіваленти) та 1-метил-1H-піразол-3-амін (26мг, 0,27ммоль, 1,5 еквіваленти еквіваленти) у ДМФ (2мл). Утворену суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 16 годин. ДМФ видаляли у вакуумі, додавали воду та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракти комбінували, промивали розсолем, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, та випарювали у вакуумі з утворенням сирого продукту, який хроматографували, елюючи сумішшю 0-100% етилацетату в ізогексані, з утворенням потрібної сполуки (45мг).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-DMCO): 1,22 (d, 3H), 2,24 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,03 (m, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,83 (t, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,78 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 10,83 (br s, 1H). m/z 469 (M+H)<sup>+</sup>

Матеріал можна кристалізувати з суміші етилацетату, толуолу та ізогексану після очистки хроматографією (на силікагелі та далі/або на нейтральному оксиді алюмінію) та, де необхідно, обробляти активованим вугіллям; т.пл. 142°C.

3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]бензойна кислота

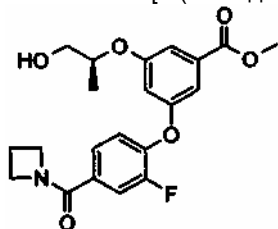


Метил 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]бензоат (100мг,

0,25ммоль) розчиняли у ТГФ (2,0мл та воді (0,2мл) та додавали твердий літій гідроксид (21мг, 0,5ммоль). Утворену суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 16 годин. Воду (10мл) додавали та суміш частково концентрували у вакуумі та далі екстрагували етилацетатом. Водні ліквори підкислювали 1М гідрохлоридною кислотою та знов екстрагували етилацетатом (2×10мл). Екстракти комбінували, промивали розсоллом, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, та випарювали у вакуумі з утворенням сирого продукту, який застосовували без подальшої очистки (70мг).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-DMCO): 1,16 (d, 3H), 2,24 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,82 (t, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), COOH не спростерігали. m/z 390 (M+H)<sup>+</sup>

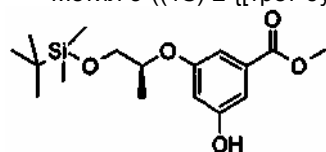
Метил 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]бензоат



До порції метил 3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-5-гідроксибензоату (102мг, 0,3ммоль) та 1-(3,4-дифлуорбензоїл)азетидин (71мг, 0,36ммоль) у ДМФ (2,0мл) додавали калій карбонат (207мг, 1,5ммоль) та перемішували суміш і гріли при 160°C у реакторі 'Smith Creator Microwave' протягом 120 хвилин. Суміші давали досягти зовнішньої температури та тиску і далі розподіляли між етилацетатом (2×25мл) та водою (25мл). Органічний шар відокремлювали, промивали розсоллом, сушили (MgSO<sub>4</sub>), та випарювали у вакуумі з утворенням сирого продукту, який застосовували без подальшої очистки (100мг).

m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>

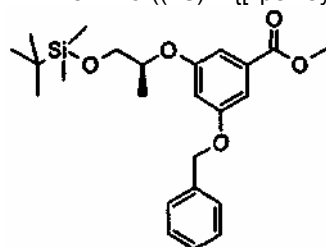
Метил 3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-5-гідроксибензоат



Метил 3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-5-[(фенілметил)окси]бензоат (1000мг, 2,33ммоль) розчиняли у метанолі (30мл) та додавали 10% паладій на вугіллі (100мг). Суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 36 годин, фільтрували, випарювали у вакуумі та хроматографували, 0-100% етилацетату в ізогексані, з утворенням метил 3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-5-гідроксибензоату (750мг). Матеріал застосовували без подальшої очистки.

m/z 341 (M+H)<sup>+</sup>

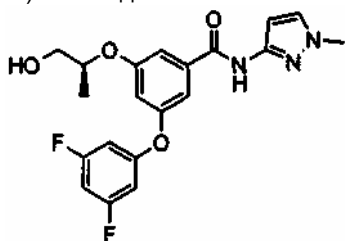
Метил 3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-5-[(фенілметил)окси]бензоат



(2R)-1-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]пропан-2-ол (3,31г, 17,4ммоль) додавали до розчину метил 3-гідрокси-5-[(фенілметил)окси]бензоату (3,00г, 11,6ммоль) у ТГФ (50мл) при 0°C, а потім додавали трифенілфосфін (4,57г, 17,4ммоль), далі ДІАД (3,43мл, 17,4ммоль) та реакційну суміш гріли до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш гасили водою (100мл) та діетиловим етером (400мл) та органічний шар відокремлювали, далі сушили (MgSO<sub>4</sub>) та випарювали. Очистка колонковою хроматографією, елюючи сумішшю 1:15-1:5 етилацетат:гексан, дала заголовну сполуку як безбарвне масло (4,00г, 80%).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 0,03 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 1,29 (d, 3H), 3,63 (dd, 1H), 3,78 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,44 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,77 (m, 1H), 7,40 (m, 7H)

Приклад 5: 3-[(3,5-Дифлуорфеніл)окси]-5-(((1S)-2-гідрокси-1-метилетил)окси)-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід



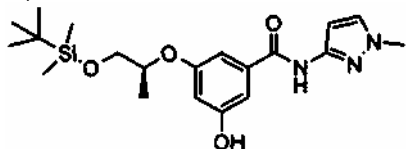
Розчин 3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетилокси)-5-гідрокси-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду (202мг, 0,5ммоль), 3,5-дифлуорфенілборонової кислоти (156мг, 1,0ммоль), купрум(II) ацетату (182мг, 1,0ммоль), триетиламіну (252мг, 2,5ммоль) та тільки що активованих молекулярних сит 4Å (1,5г) у

ДХМ (10мл) перемішували при зовнішній температурі у зовнішній атмосфері протягом 64 годин. Реакційну суміш фільтрували, промивали ДХМ (2×10мл), випарювали у вакуумі та залишкове масло розподіляли між етилацетатом (25мл) та 1М гідрохлоридною кислотою (10мл). Етилацетатні шари відокремлювали, промивали послідовно водним розчином натрій гідрокарбонату та розсоллом, сушили (MgSO<sub>4</sub>), та випарювали до залишку, який хроматографували препаративною ВЕРХ на зворотньо-фазовій C18, застосовуючи 5-95% ацетонітрил (+0,2% ТФОК) у воді (+0,2% ТФОК) як елюент з утворенням заголовної сполуки (45мг).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-ДМСО): 1,27 (d, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,61 (m, 1H), 5,06 (br s, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,85 (dd, 2H), 6,89, (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 10,89, (br s, 1H). m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>, 402 (M-H)<sup>-</sup>

Вихідний матеріал для прикладу 5 отримували як описано нижче:

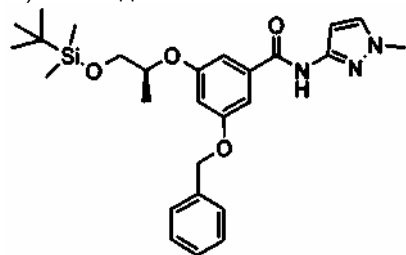
3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетилокси)-5-гідрокси-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід



3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетилокси)-5-(фенілметил)окси-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід (1,8г, 3,64ммоль) розчиняли у метанолі (50мл) та колбу вакуумували та продували азотом (3 рази). 10% Паладій на вугіллі (0,2г) додавали та колбу вакуумували та під кінець продували воднем. Реакційну суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 16 годин до завершення реакції. Реакційну суміш вакуумували та продували азотом (3 рази). Каталізатор відфільтровували та фільтрат концентрували у вакуумі з утворенням потрібної сполуки (1,45г).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-ДМСО): 0,02 (d, 6H), 0,83 (s, 9H), 1,18 (d, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,51 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 9,58 (br s, 1H), 10,59 (brs, 1H). m/z 406 (M+H)<sup>+</sup>

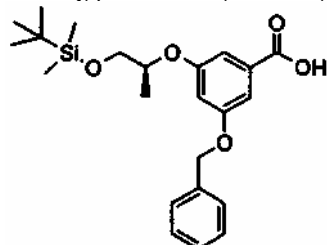
3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетилокси)-5-(фенілметил)окси-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід



ДІПА (4,06г, 23,4ммоль) додавали до суспензії 3-((фенілметил)окси)-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси) бензойної кислоти (2,43г, 5,84ммоль), 1-метил-1H-піразол-3-аміну (0,85г, 8,76ммоль) та АТУГ (4,66г, 12,3ммоль) у ДМФ (50мл) та перемішували при зовнішній температурі протягом 16 годин. Утворену суміш частково концентрували у вакуумі, виливали у воду (100мл) та екстрагували діетиловим етером (2×50мл). Екстракти промивали водою та розсоллом далі сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували до непрозорої смоли, яка частково кристалізувалася. Сирий продукт очищали колонковою хроматографією, елюючи сумішшю 0-100% етилацетату в ізогексані, з утворенням заголовної сполуки як безбарвного масла (1,87г).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-ДМСО): 0,02 (d, 6H), 0,84 (s, 9H), 1,21 (d, 3H), 3,68 (d, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,58 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,56 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,29-7,46 (m, 5H), 7,57 (m, 1H), 10,74 (br s, 1H). m/z 496 (M+H)<sup>+</sup>

3-((фенілметил)оксид)-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)бензойна кислота



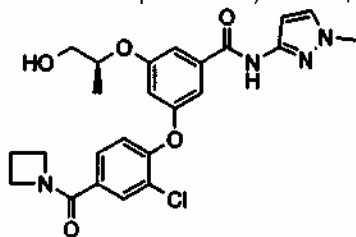
Метил 3-((1S)-2-[[трет-бутил (диметил)сил іл]окси]-1-метилетокси)-5-[[фенілметил)-окси]бензоату (3,0г, 6,98ммоль) розчиняли у ТГФ (50мл) та воді (10мл) та додавали літій гідроксид моногідрат (586мг, 13,95ммоль). Утворену суміш гріли з перемішуванням при 45°C протягом 2 годин, далі при зовнішній температурі протягом 16 годин та при 45°C протягом ще 4 годин. Воду (40мл) додавали та розчинник видаляли у вакуумі. Утворений розчин підкислювали обережно 1М лимонною кислотою (2 еквіваленти), промивали водою та розсоллом далі сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали у вакуумі з утворенням заголовної сполуки як безбарвної смоли (2,58г).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-ДМСО): 0,02 (d, 6H), 0,84 (s, 9H), 1,17 (d, 3H), 3,66 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,56 (brs, 1H), 7,10 (brs, 1H), 7,17 (brs, 1H), 7,25-7,44 (m, 5H), 7,60 (br s, 1H).

Синтез метил 3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-5-[[фенілметил)окси]бензоат описано вище у прикладі 4.

Приклад 6: 3-[[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфеніл]окси]-5-[[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]-N-(1-

метил-1Н-піразол-3-іл)бензамід



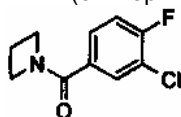
До суміші 3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетилокси)-5-гідрокси-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензаміду (215мг, 0,53ммоль) та 1-(3-хлор-4-флуорбензоїл) азетидин (135мг, 0,63ммоль) у ДМФ (2,0мл) додавали калій карбонат (146мг, 1,06ммоль) та перемішували суміш і гріли при 160°C у реакторі 'Smith Creator Microwave' протягом 120 хвилин. Суміші давали досягти зовнішньої температури та тиску і далі концентрували у об'єм. Очистка колонковою хроматографією, елюючи сумішшю 0-20% метанол у ДХМ, дала заголовну сполуку (130мг).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,22 (d, 3H), 2,14 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,84 (t, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,78 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 10,84 (br s, 1H).  $m/z$  485/487 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

Подібним чином отримували приклад 6а, застосовуючи 3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетилокси)-5-гідрокси-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензамід та прийнятний амід:

Приклад	СТРУКТУРА	m/z	ЯМР
6а		473, 475 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$	$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО): 1,22 (d, 3H), 2,94 (s, 6H), 3,52 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,56 (m, 1H), 4,84 (t, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,75(m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 10,84 (brs, 1H)

Потрібні амід для синтезу прикладів 6 та 6а отримували з 3-хлор-4-флуорбензойної кислоти так:  
1-(3-Хлор-4-флуорбензоїл)азетидин



До розчину 3-хлор-4-флуорбензойної кислоти (1,74г, 10,0ммоль) у ДХМ (50мл) додавали оксалілхлорид (1,05мл, 12,0ммоль) та ДМФ (1 краплю). Суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 16 годин та ДХМ та надлишок оксалілхлориду випарювали у вакуумі. Залишковий хлорангідрид та азетидин гідрохлорид (1,12г, 12ммоль) переносили у ДХМ (25мл) та додавали до суміші триетиламін (4,18мл, 30ммоль), що перемішували при зовнішній температурі протягом 2 годин. ДХМ випарювали у вакуумі та залишок розподіляли між етилацетатом (100мл) та 1Н гідрохлоридною кислотою (50мл). Етилацетатні шари промивали послідовно насиченим водним натрій гідрокарбонатом та розсолем, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), та випарювали. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/ізогексан з утворенням заголовної сполуки (1,64г).

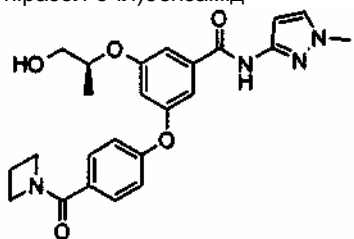
$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,4 (m, 2H), 4,244 (m, 4H), 7,2 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,7 (m, 1H).

Подібним чином отримували також амід, потрібний для прикладу 6а:

СТРУКТУРА	m/z	ЯМР
	202, 204 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$	$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $d_6$ -ДМСО): 2,90 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 7,42 (m, 2H), 7,62 (dd, 1H)

Синтез 3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетилокси)-5-гідрокси-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензаміду описано вище у прикладі 5.

Приклад 7: 3-[[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)феніл]окси]-5-[[[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]-окси]-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензамід



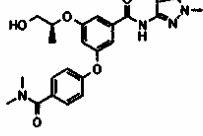
3-[[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфеніл]окси]-5-[[[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]-окси]-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензамід (104мг, 0,215ммоль) розчиняли у метанолі (3мл) та ТГФ (3мл). Триетиламін (65мг, 0,644ммоль) додавали та колбу вакуумували та продували азотом (3 рази). 10% Паладій на вугіллі (25мг)

додавали та колбу вакуумували та під кінець продували воднем. Реакційну суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 16 годин до завершення реакції. Реакційну суміш вакуумували та продували азотом (3 рази). Каталізатор відфільтровували, фільтрат концентрували у вакуумі та розчиняли в етилацетаті (10мл), промивали водою (2×10мл, насиченим водним розчином натрій хлориду (10мл) та сушили (MgSO<sub>4</sub>) з утворенням заголовної сполуки (95мг).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-DMSO): 1,22 (d, 3H), 2,24 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,02 (m, 2H), 4,30 (br s, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,84 (t, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,66 (d, 2H), 10,83 (br s, 1H). m/z 451 (M+H)<sup>+</sup>

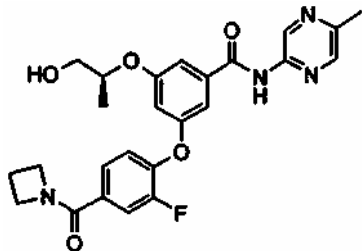
Матеріал можна кристалізувати з суміші етилацетату та толуолу після очистки хроматографією (на силікагелі та далі/або на нейтральному оксиді алюмінію) та, де необхідно, обробляти активованим вугіллям; т.пл. 131°C.

Подібним чином посилальний приклад 7а отримували з 3-хлор-4-[(3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси)-5-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]карбоніл]феніл)окси]-N,N-диметилбензаміду:

Посил. приклад	СТРУКТУРА	m/z	ЯМР
7а		439 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1,22 (d, 3H), 2,95 (s, 6H), 3,51 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,56 (m, 1H), 4,83 (t, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,56 (m, 1H), 10,82 (br s, 1H)

Синтези хлор-попередників описані вище у прикладі 6 та 6а.

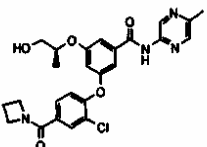
Приклад 8: 3-[[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфеніл]окси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензамід



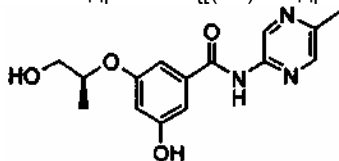
Калій карбонат (182мг, 1,32ммоль) додавали до суміші 3-гідрокси-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензаміду (200мг, 0,66ммоль) та 1-(3,4-дифлуорбензоїл)азетидину (137мг, 0,69ммоль) в ацетонітрилі (5,0мл) та перемішували суміш і гріли при 160°C у реакторі 'Smith Creator Microwave' протягом 4 годин. Суміші давали досягти зовнішньої температури та тиску та концентрували у вакуумі. Залишкове масло розподіляли між етилацетатом (50мл) та водою (50мл). Етилацетатні шари відокремлювали, промивали розсолем, сушили (MgSO<sub>4</sub>), та випарювали до залишку, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом 50-100% етилацетату в ізогексані, з утворенням потрібної сполуки (34мг).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,31 (d, 3H), 2,36 (quin, 2H), 2,57 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,20-4,40 (brm, 4H), 4,56 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). m/z 481 (M+H)<sup>+</sup>

Наступну сполуку отримували аналогічним чином.

Приклад	Структура	m/z	ЯМР
8а		497, 499 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,30 (d, 3H), 2,38 (quin, 2H), 2,53 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 4,20-4,40 (brm, 4H), 4,58 (m, 1H), 6,74 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,40 (brs, 1H), 9,50 (s, 1H).

3-Гідрокси-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензамід

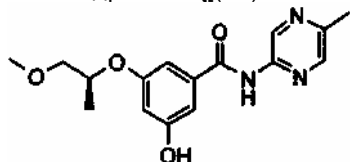


Триметилсилілідрид (6,06мл, 42,75ммоль) додавали до розчину 3-гідрокси-5-[(1S)-1-метил-2-(метилокси)етил]окси]-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензаміду (2,71г, 8,55ммоль) у безводному ацетонітрилі (150мл) та перемішували протягом 24 годин. Метанол (30мл) додавали для гасіння реакції та перемішували протягом

10 хвилин. 10% за масою/об'ємом водний натрій тіосульфат пентагідрат (20мл) додавали до суміші та органічні розчинники видаляли у вакуумі. Залишок доводили до pH5 1М гідрохлоридною кислотою та додавали етилацетат (80мл). Жовтий твердий продукт (1,4г) відокремлювали фільтруванням. Водний фільтрат знов екстрагували етилацетатом (2×80мл) та комбіновані органічні шари сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та розчинники видаляли у вакуумі. Цей залишок комбінували з жовтим твердим продуктом, отриманим вище та очищали колонковою хроматографією, елюючи сумішшю 5%-10% метанол у ДХМ, з утворенням заголовної сполуки (1,70г)

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-ДМСО): 1,21 (d, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,40-3,60 (m, 2H), 4,45 (sex, 1H), 4,80 (t, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,21 (s, 2H), 9,63 (s, 1H), 10,80 (brs, 1H). m/z 304 (M+H)<sup>+</sup>

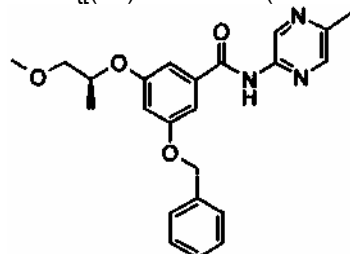
3-Гідрокси-5-[[[(1S)-1-метил-2-(метилокси)етил]окси]-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензамід



3-[[[(1S)-1-Метил-2-(метилокси)етил]окси]-N-(5-метилпіразин-2-іл)-5-[[фенілметил)-окси]бензаміду (4,5г, 11ммоль) розчиняли в етанолі (35мл) та ТГФ (35мл) та колбу вакуумували та продували аргонем (3 рази). 10% Паладій на вугіллі (0,45г) додавали та колбу вакуумували і під кінець продували воднем. Реакційну суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 20 годин до завершення реакції. Реакційну суміш вакуумували та продували азотом (3 рази). Каталізатор відфільтровували крізь целіт, та фільтрат концентрували у вакуумі з утворенням потрібної сполуки (3,21г).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-ДМСО): 1,23 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 10,89 (br s, 1H). m/z 318 (M+H)<sup>+</sup>

3-[[[(1S)-1-Метил-2-(метилокси)етил]окси]-N-(5-метилпіразин-2-іл)-5-[[фенілметил)окси]бензамід

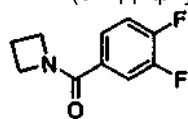


ДМФ (2 краплі) додавали до розчину 3-[[[(1S)-1-метил-2-(метилокси)етил]окси]-5-[[фенілметил)окси]бензойної кислоти (6,0г, 19,0ммоль) та оксалілхлорид (1,99мл, 22,8ммоль) у ДХМ (40мл) Суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 2 годин та ДХМ та надлишок оксалілхлориду випарювали у вакуумі. Залишковий хлорангідрид розчиняли у ДХМ та додавали краплями до 2-аміно-5-метилпіразину [Tett lett. 2002, 9287-90] (2,28г, 19,8ммоль) та піридину (2,56мл, 38ммоль) у ДХМ (40мл), при 0°C. Перемішували при зовнішній температурі протягом 24 годин. ДХМ випарювали у вакуумі, та залишок розподіляли між етилацетатом (100мл) та 1 Н гідрохлоридною кислотою (50мл). Етилацетатні шари промивали послідовно насиченим водним натрій гідрокарбонатом (50мл) та розсолем (50мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), та випарювали у вакуумі. Залишок хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом 30-100% етилацетату в ізогексані, з утворенням потрібної сполуки (7,6г)

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,32 (d, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,50-3,62 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,32-7,46 (m, 5H), 8,13 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,55 (s, 1H). m/z 408 (M+H)<sup>+</sup>

Арилфлуорид, застосовуваний для отримання прикладу 8 отримували як описано нижче:

1-(3,4-Дифлуорбензоіл)азетидин

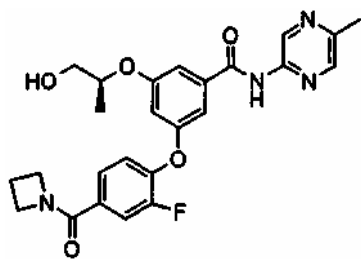


Оксалілхлорид (1,05мл, 12,0ммоль) додавали до розчину 3,4-дифлуорбензойної кислоти (1,58г, 10ммоль) у ДХМ (50мл), що містить ДМФ (1 краплю). Реакційну суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 16 годин, далі випарювали до сухого стану. Залишок знов розчиняли у ДХМ (25мл) та додавали азетидин гідрохлорид (1,12г, 12,0ммоль), а потім триетиламін (4,18мл, 30,0ммоль). Суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 2 годин, далі концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між етилацетатом та 1 Н гідрохлоридною кислотою, органічну фазу промивали насиченим водним розчином натрій гідрокарбонату, а потім розсолем, сушили (MgSO<sub>4</sub>), та концентрували у вакуумі. Заголовну сполуку кристалізували з суміші етилацетат/гексан з утворенням білого кристалічного твердого продукту (1,0г).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 2,4 (m, 2H), 4,3 (m, 4H), 7,2 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,5 (t, 1H).

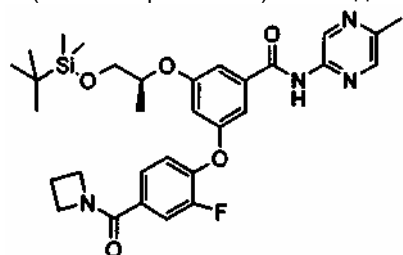
Арилфлуорид застосовуван для отримання прикладу 8а описано у прикладі 6а Альтернативно приклад 8 можна отримувати таким чином:

Приклад 8: 3-[[[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфеніл]окси]-5-[[[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензамід



Суміш 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензаміду (3,6г, 5,96ммоль) у метанолі (60мл) та 1М гідрохлоридну кислоту (60мл) перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Летючі продукти видаляли у вакуумі та залишок доводили до pH6 насиченим водним розчином натрій гідрокарбонату, далі екстрагували етилацетатом (3×100мл). Комбіновані органічні шари промивали водою (100мл), розсолем (100мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та розчинники видаляли у вакуумі. 10% Метанол в етилацетаті додавали та білий твердий продукт відфільтровували. Це кристалізували з суміші етилацетат/метанол з утворенням потрібної сполуки. (1,24г, т.пл. 172°C. Дані у згоді зі зразками, отриманими альтернативними шляхами.

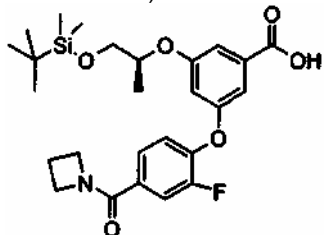
3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензамід



1-Хлор-N,N,2-триметил-1-пропеніламін (0,86г, 6,56ммоль) додавали до розчину 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)бензойної кислоти (3г, 5,96ммоль) у ДХМ (100мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. 2-Аміно-5-метилпіразин (1,3г, 11,9ммоль) та піридин (0,94мл, 11,9ммоль) додавали та реакційну суміш перемішували протягом ще 30 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі. Воду (100мл) додавали та суміш екстрагували етилацетатом (3×50мл). Екстракти комбінували та промивали водою (100мл), розсолем (100мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, та випарювали у вакуумі з утворенням сирого продукту, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом 50-100% етилацетату в ізогексані, з утворенням потрібної сполуки (3,6г).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 0,00 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 1,30 (d, 3H), 2,32 (quin, 2H), 2,51 (s, 3H), 3,60-3,80 (m, 2H), 4,20439 (brn, 4H), 4,45 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,48 (s, 1H). m/z 595 (M+H)<sup>+</sup>

3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)бензойна кислота

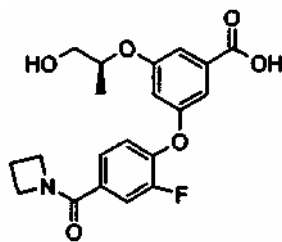


Суміш 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]бензойної кислоти (9,8г, 0,025моль), т-бутилдиметилсилілхлориду (11,3г, 0,075моль) та імідазолу (17,08г, 0,25моль) у ДМФ (100мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Воду (100мл) додавали та суміш екстрагували діетиловим етером (3×100мл). Екстракти комбінували та промивали водою (3×100мл), розсолем (100мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, та випарювали у вакуумі з утворенням золотистого масла. Насичений водний розчин натрій гідрокарбонату (100мл) та діетиловий етер (100мл) додавали та перемішували протягом 30 хвилин. Водні шари підкислювали 1М розчином лимонної кислоти та екстрагували діетиловим етером (3×100мл). Екстракти комбінували, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, та випарювали у вакуумі та сирий продукт хроматографували на силікагелі, елюючи етилацетатом, з утворенням потрібної сполуки. (6,32г).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 0,00 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 1,27 (d, 3H), 2,35 (quin, 2H), 3,60-3,80 (m, 2H), 4,20-4,38 (brn, 4H), 4,46 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,47 (d, 1H). m/z 504 (M+H)<sup>+</sup>

3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]бензойна кислота



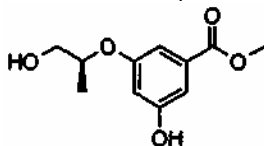


Суспензію метил 3-гідрокси-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]бензоату (10,65г, 0,047ммоль), цезій карбонату (30,71г, 0,094ммоль) та 1-(3,4-дифлуорбензоїл)азетидину (9,28г, 0,047ммоль) у диметилацетаміді (80мл) гріли при 120°C протягом 22 годин. Реакційну суміш охолоджували та додавали воду (60мл), а потім літій гідроксид моногідрат (1,97г, 0,047ммоль) у воді (45мл). Реакційну суміш перемішували протягом ще 24 годин. Воду (100мл) додавали та суміш екстрагували етилацетатом (3×50мл) для видалення будь-якого естеру. Водні шари підкислювали та екстрагували етилацетатом (5×50мл). Екстракти комбінували та промивали водою (100мл), розсолем (100мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, та випарювали у вакуумі з утворенням жовтої рідини. Суміш діетиловий етер/етилацетат (3:1) додавали та розчин промивали водою (100мл), розсолем (100мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали у вакуумі з утворенням потрібної сполуки. (9,8г)

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,28(d, 3H), 2,35 (quin, 2H), 3,71 (m, 2H), 4,30 (brm, 4H), 4,54 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,48 (dd, 1H).

m/z 390 (M+H)<sup>+</sup>

Метил 3-гідрокси-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]бензоат



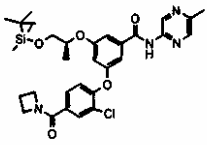
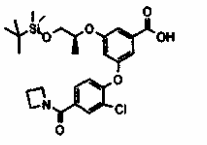
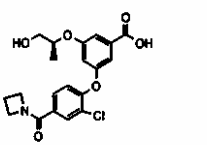
Триметилсилілідрид (115мл, 0,79ммоль) додавали до розчину метил 3-гідрокси-5-[(1S)-2-метокси-(1-метилетил)окси]бензоату (38,01г, 0,158ммоль) в ацетонітрилі (500мл) та перемішували протягом 24 годин. Метанол (300мл) додавали та реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин. 10% за масою/об'ємом водний натрій тіосульфат пентагідрат (100мл) додавали до суміші та перемішували протягом 20 хвилин. Реакційну суміш нейтралізували насиченим водним розчином натрій гідрокарбонату, органічні розчинники видаляли у вакуумі та продукт екстрагували етилацетатом (4×100мл). Комбіновані органічні шари сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та розчинники видаляли у вакуумі. Сирий матеріал кристалізували з етилацетату з утворенням заголовної сполуки (16,80г)

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-DMCO): 1,18 (d, 3H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,35 (sex, 1H), 4,80 (t, 1H), 6,57 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 9,75 (s, 1H); m/z 304 (M+H)<sup>+</sup>

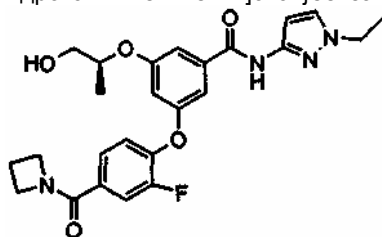
Отримання метил 3-гідрокси-5-[(1S)-2-метокси-(1-метилетил)окси]бензоат описано у прикладі 3.

Аналогічний спосіб можна застосовувати в отриманні прикладу 8а з 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензаміду. Потрібний продукт можна далі виділяти з наступним очищенням на силікагелі, елюючи сумішшю 5% метанол в етилацетаті, та кристалізацією з суміші етилацетат/ізогексан, т.пл. 133°C.

3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензамід отримували з метил 3-гідрокси-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]бензоату аналогічно 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензаміду, але замінюючи 1-(3,4-дифлуорбензоїл)азетидин 1-(3-хлор-4-флуорбензоїл)азетидином.

Структура	m/z	ЯМР
	609 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 0,00 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 1,30 (d, 3H), 2,35 (quin, 2H), 2,55 (s, 3H), 3,60-3,80 (m, 2H), 4,25 (brm, 4H), 4,50 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,43 (brs, 1H), 9,51 (s, 1H).
	520 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 0,00 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,28 (d, 3H), 2,35 (quin, 2H), 3,60-3,80 (m, 2H), 4,20-4,38 (brm, 4H), 4,46 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,70 (s, 1H).
	406 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,35(d, 3H), 2,38 (quin, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,30 (brm, 4H), 4,52 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,78 (m, 1H).

Приклад 9: 3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфеніл]окси-N-(1-етил-1H-піразол-3-іл)-5-([(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси)бензамід



Суспензію 3-([(1S)-2-([(1,1-диметилетил)(диметил)силіл]окси)-1-метилетил]окси)-N-(1-етил-1H-піразол-3-іл)-5-гідроксибензаміду (200мг, 0,477ммоль), калій карбонату (132мг, 2,0еквів.) та 1-(3,4-дифлуорбензоїл)азетидину (113мг, 1,2еквів.) в ацетонітрилі (2мл) гріли у мікрохвильовому реакторі при 160°C протягом 15 годин. Реакційну суміш гасили етилацетат/водний розчин амоній хлориду та водну фазу екстрагували (x2) етилацетатом. Органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок далі хроматографували, елюючи етилацетатом, з утворенням продукту як білої піни (135мг, 59%).

Заголовну сполуку можна кристалізувати наступним способом:

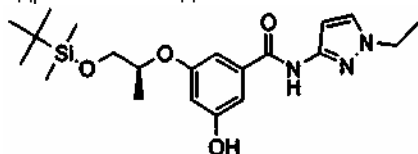
Зразок розчиняли в етилацетаті, склянці, що містить цей розчин, давали стояти всередині іншої закритої склянки, що містить толуол до утворення кристалів. Кристали фільтрували та промивали толуолом та далі ізогексаном. Т.пл. 124°C.

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,3 (d, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,95 (t, 1H), 2,4 (m, 2H), 3,7 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 4,25 (s, br, 2H), 4,35 (s, br, 2H), 4,55 (m, 1H), 6,75 (d, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,3 (s, 1H). m/z 481 (M-H)<sup>-</sup> 80%

Наступні сполуки отримували аналогічним чином з 3-([(1S)-2-([(1,1-диметилетил)(диметил)силіл]окси)-1-метилетил]окси)-N-(1-етил-1H-піразол-3-іл)-5-гідроксибензаміду та прийнятого арилфлуориду.

Приклад	Структура	m/z	ЯМР
9a		499 (M+H) <sup>+</sup> , 497 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,29 (d, 3H), 1,45 (t, 3H), 2,01 (br. s, 1H), 2,38 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,07 (q, 2H), 4,26 (br. s, 2H), 4,36 (br. s, 2H), 4,55 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,38 (br. s, 1H)
9b		491 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,3 (d, 3H), 1,35 (t, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,95 (t, 1H), 3,15 (q, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,8 (t, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 8,3 (br. s, 1H)
9c		487 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,30 (d, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,99 (t, 1H), 3,10 (br. s, 6H), 3,75 (m, 2H), 4,08 (q, 2H), 4,55 (m, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 8,35 (br. s, 1H).
9d		497 (M+H) <sup>+</sup> , 495 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,28 (d, 3H), 1,47 (t, 3H), 1,89-2,00 (brm, 4H), 3,50 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,76 (brm, 2H), 4,07 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 8,35 (brs, 1H).
9e		513, 515 (M+H) <sup>+</sup> , 511, 513 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,29 (d, 3H), 1,47 (t, 3H), 1,87-1,99 (brm, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,75 (brm, 2H), 4,07 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,33 (brs, 1H).

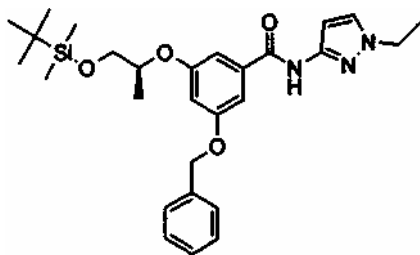
3-(((1S)-2-((1,1-Диметилетил)(диметил)силіл)окси)-1-метилетил)окси-N-(1-етил-1H-піразол-3-іл)-5-гідроксибензамід



Розчин 3-(((1S)-2-((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)-1-метилетил)окси-N-(1-етил-1H-піразол-3-іл)-5-[[фенілметил)окси]бензаміду (2,40г, 4,71ммоль) та ТГФ (80мл) вакуумували та продували аргоном (×3). Паладій на вугіллі (10%, 422мг) додавали та реакційну суміш вакуумували та під кінець продували воднем. Реакційну суміш перемішували при зовнішній температурі під воднем протягом 16 годин. Pd/C відфільтровували та концентрували у вакуумі з утворенням продукту як безбарвного масла (1,87г, 95%).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 0,01 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 1,27 (d, 3H), 1,49 (t, 3H), 3,64 (dd, 1H), 3,78 (dd, 1H), 4,10 (q, 2H), 4,43 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,61 (br. s, 1H). m/z 420 (M+H)<sup>+</sup>, 418 (M-H)<sup>-</sup>.

3-(((1S)-2-((1,1-Диметилетил)(диметил)силіл)окси)-1-метилетил)окси-N-(1-етил-1H-піразол-3-іл)-5-[[фенілметил)окси]бензамід

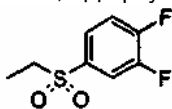


ДІПА (3,11мл, 18,03ммоль) додавали до розчину 3-((фенілметил)окси)-5-((1S)-2-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)-1-метилетокси) бензойної кислоти (3,00г, 7,21ммоль), АТУГ (3,41г, 9,01ммоль) та 1-етил-1H-піразол-3-аміну [Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.), 11, 1975, 212] (1,20г, 10,8ммоль) у ДМФ (10мл). Утворену суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 3 годин. ДМФ видаляли у вакуумі. Розчинник випарювали та залишок розчиняли у 5% за масою/об'ємом лимонної кислоти (50мл), етилацетаті (30мл) та діетиловому етері (30мл) та органічний шар далі промивали насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$  (30мл) та розсолем (30мл). Органічний шар відокремлювали, далі сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та випарювали. Очистка колонковою хроматографією, елюючи сумішшю 1:5-1:2 етилацетат:гексани, дала заголовну сполуку як безбарвне масло (2,40г, 65%).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,01 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 1,24 (d, 3H), 1,42 (t, 3H), 3,62 (dd, 1H), 3,75 (dd, 1H), 4,01 (q, 2H), 4,40 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,33 (m, 6H), 8,38 (br. s, 1H).  $m/z$  510 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 508 ( $\text{M}-\text{H}$ ).

Арилфлуориди, застосовувані в отриманні прикладів 9, 9a та 9c були описані у попередніх прикладах. Арилфлуорид, застосовуваний в отриманні прикладу 9b отримували як описано нижче:

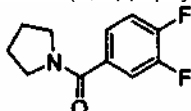
3,4-Дифлуорфенілетилсульфон



До розчину 4-етилсульфаніл-1,2-дифлуорбензолу (1,50г) у ДХМ (50мл) додавали 75% м-хлорпербензойної кислоти (2,97г) та суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 16 годин. Суміш промивали послідовно насиченим калій карбонатом (20мл) та розсолем (30мл), далі сушили магній сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Утворене прозоре масло хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю 0-50% етилацетату в ізогексані, та виділяли швидше витікаючий продукт (0,90г). Потрібний 3,4-дифлуорфенілетилсульфон застосовували без подальшого опису.

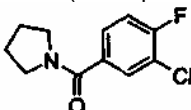
Арилфлуориди, застосовувані в отриманні прикладів 9d-е отримували аналогічно 1-(3,4-дифлуорбензоїл)азетидину, описаному у прикладі 8, застосовуючи прийнятний амін.

1-(3,4-Дифлуорбензоїл)піролідін



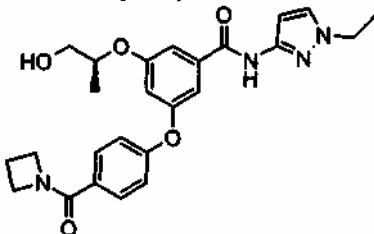
$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,8-2,1 (m, 4H), 3,4 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,4 (t, 1H).

1-(3-Хлор-4-флуорбензоїл)піролідін



$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 1,8 (m, 4H), 3,4 (t, 2H), 3,5 (t, 2H), 7,4 (t, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,7 (d, 1H).  $m/z$  228, 230 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

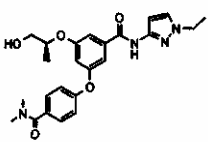
Приклад 10: 3-[[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)феніл]окси]-N-(1-етил-1H-піразол-3-іл)-5-[[[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]бензамід



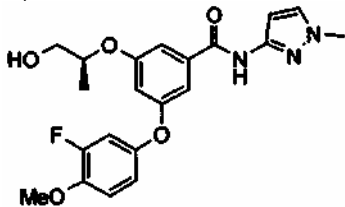
Розчин 3-[[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфеніл]окси]-N-(1-етил-1H-піразол-3-іл)-5-[[[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]бензаміду (246мг, 0,504ммоль) та триетиламіну (0,42мл, 3,02ммоль) у ТГФ (6мл) та метанолі (6мл) вакуумували та продували аргонем (x3). Паладій на вугіллі (10мас.%, 52мг) додавали та реакційну суміш вакуумували та під кінець заповнювали воднем. Реакційну суміш перемішували при зовнішній температурі під воднем протягом 2 годин. Pd/C відфільтровували та суміш розподіляли між етилацетатом та 1M гідрохлоридною кислотою. Органічну фазу сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) та фільтрат концентрували у вакуумі з утворенням продукту (170мг, 73%).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,25 (d, 3H), 1,45 (t, 3H), 2,35 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,1 (q, 2H), 4,3 (m, 4H), 4,6 (m, 1H), 6,8 (m, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 8,6 (s, 1H).  $m/z$  464 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

Наступну сполуку синтезували аналогічним чином з відповідного арилхлориду.

Приклад	Структура	m/z	ЯМР
10a		453 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,30 (d, 3H), 1,45 (t, 3H), 3,10 (br. s, 6H), 3,73 (m, 2H), 4,08 (q, 2H), 4,55 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 8,60 (br. s, 1H).

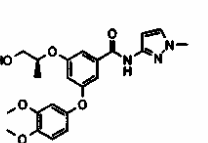
Приклад 11: 3-(3-флуор-4-метоксифенокси)-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід



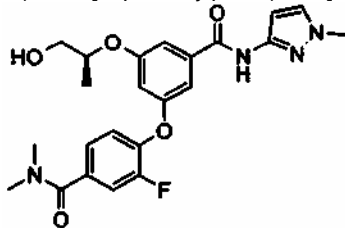
Розчин 3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силт]окси]-1-метилетилокси)-5-гідрокси-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду (0,30г, 0,74ммоль), 3-флуор-4-метоксифенілборонової кислоти (255мг, 1,5ммоль), купрум(II) ацетату (0,202г, 1,11ммоль), триетиламіну (0,517мл, 3,71ммоль) та тільки що активованих молекулярних сит 4A (1г) у ДХМ (40мл) перемішували при зовнішній температурі та у зовнішній атмосфері протягом 2 діб. Реакційну суміш фільтрували крізь целіт, промивали ДХМ (2×10мл), ДХМ видаляли у вакуумі. Залишок розподіляли між етилацетатом та насиченим розчином натрій гідрокарбонату, органічний шар промивали розсолем, сушили (MgSO<sub>4</sub>) та концентрували у вакуумі. 3,5М гідрохлоридну кислоту (0,5мл) додавали до розчину залишкового масла, розчиненого у метанолі (5мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, далі розчин нейтралізували насиченим розчином натрій гідрокарбонату. Реакційну суміш розбавляли водою (10мл) та екстрагували етилацетатом (20мл). Органічний шар промивали розсолем, сушили (MgSO<sub>4</sub>), та концентрували у вакуумі. Залишок хроматографували на силікагелі, елюючи етилацетатом, з утворенням потрібної сполуки (95мг).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,24 (d, 3H), 2,2 (brs, 1H), 3,6-3,8 (m, 5H), 3,9 (s, 3H), 4,4-4,6 (m, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,8 (m, 3H), 6,95 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 8,6 (brs, 1H); m/z 416 (M+H)<sup>+</sup>

Подібним чином, як описано вище, наступну сполуку отримували також з 3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силт]окси]-1-метилетилокси)-5-гідрокси-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду та прийнятної боронової кислоти:

11a		428 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,25 (d, 3H), 3,7-3,8 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 4,5 (sex, 1H), 6,6 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,7 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 8,5 (brs, 1H)
-----	-------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Приклад 12: 3-Флуор-4-[(3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси)-5-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]карбоніл]феніл]окси]-N,N-диметилбензамід



Калій карбонат (276мг) додавали до розчину 3-гідрокси-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду (291мг) та 3,4-дифлуор-N,N-диметилбензаміду (204мг) в ацетонітрилі (3,5мл) та перемішували суміш і гріли при 160°C у реакторі 'Smith Creator Microwave' протягом 15 годин. Суміші давали повернутися до зовнішньої температури та тиску, ацетонітрил випарювали, а залишок хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю 0-5% метанол в етилацетаті, з утворенням потрібної сполуки (63мг).

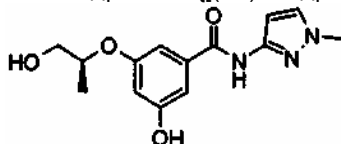
<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-DMCO): 1,22 (d, 3H), 2,94 (s, 6H), 3,49 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,54 (m, 1H), 4,83 (t, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 10,83 (br s, 1H). m/z 457 (M+H)<sup>+</sup>

Наступні сполуки отримували подібним чином з 3-гідрокси-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду та прийнятного арилфлуориду.

Приклад	Структура	m/z	ЯМР
12a		478 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -ДМСО): 1,04 (t, 3H), 1,22 (d, 3H), 2,81 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,56 (m, 1H), 4,87 (t, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 10,87 (br s, 1H)
12b		483 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -ДМСО): 1,22 (d, 3H), 1,83 (s, br, 4H), 3,44 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,56 (m, 1H), 4,83 (t, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,56 (m, 2H), 10,84 (s, br, 1H)
12c *			
12d *			

\* Приклади 12c та 12d утворені хіральним розділенням діастереомерної суміші у прикладі 12a. Розділення проводили на системі Gilson semi prep (головна частина 200мл) застосовуючи колонку Merck 50мм 16um Chirose Bond C2 NCB та елюючи сумішшю трет-бутил-метиловий етер/етанол (85/15) при швидкості потоку 80мл/хвилини. Приклад 12c був першим ізомером, що елювався (час утримання 16,08 хвилин), а Приклад 12d - другим (час утримання 20,88 хвилин).

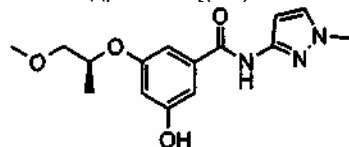
3-Гідрокси-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси)-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід



До розчину 3-гідрокси-5-[(1S)-2-метокси-(1-метилетил)окси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду (10,0г) в ацетонітрилі (200мл), в атмосфері аргону, додавали йодтриметил-силан (23,8мл) та утворену суміш перемішували протягом 16 годин. Метанол (30мл) далі додавали та суміш перемішували протягом 15 хвилин, далі додавали насичений калій карбонат (30мл) та натрій тіосульфат (0,5г) та суміш перемішували протягом 2 годин. Аце-тонітрил видаляли у вакуумі, залишок розчиняли у воді (150мл) та екстрагували етилацетатом протягом 16 годин. Етилацетат видаляли у вакуумі та залишок хроматографували на силікагелі (елюючи сумішшю 0-5% метанол в етилацетаті) з утворенням потрібної сполуки (7,1г).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-ДМСО): 1,20 (d, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,45 (m, 1H), 4,79 (t, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 9,58 (s, 1H), 10,60 (br s, 1H). m/z 292 (M+H)<sup>+</sup>

3-Гідрокси-5-[(1S)-2-метокси-(1-метилетил)окси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід

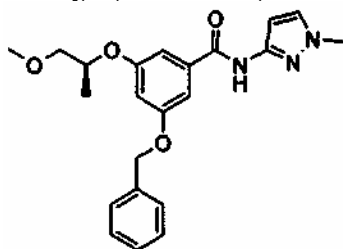


До розчину 3-[(1S)-2-метокси-(1-метилетил)окси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-[(фенілметил)окси]бензаміду (7,07г) у ТГФ (50мл) та метанолі (50мл) додавали 10% паладій на вугіллі (727мг) як кашку у ТГФ (1мл) та метанолі (1мл). Суміш поміщали у вакуум та перемішували в атмосфері водню протягом 70 годин. Суміш фільтрували крізь діатомову землю, та діатомову землю промивали метанолом (2×100мл), а потім випарювали у вакуумі. Залишки розчиняли в етилацетаті (10мл), обробляли ізогексаном (40мл), твердий продукт відфільтровували та промивали ізогексаном (50мл) для отримання потрібної сполуки (5,17г), яку застосовували без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-ДМСО): 1,22 (d, 3H), 3,28 (s, 3H, перекрито водою), 3,38-3,53 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,65 (m,

1H), 6,44 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 9,63 (br s, 1H), 10,60 (s, 1H). m/z 306 (M+H)<sup>+</sup>, 304 (M-H)<sup>-</sup>

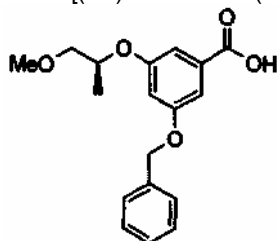
3-[(1S)-2-Метокси-(1-метилетил)окси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-[(фенілметил)окси]бензамід



Розчин 3-[(1S)-2-Метокси-(1-метилетил)окси]-5-[(фенілметил)окси]бензойної кислоти (8,73г) у ДХМ (150мл) охолоджували до 0°C. Оксалілхлорид (4,81мл) та ДМФ (0,15мл) повільно додавали з перемішуванням. Суміші давали нагрітися до зовнішньої температури та перемішували протягом 16 годин, після чого органічні фази видаляли у вакуумі, а залишки азеотропували з толуолом (75мл). Сирий матеріал розчиняли у ДХМ (75мл) та повільно додавали при перемішуванні до суспензії 1-метил-1H-піразол-3-аміну (3,35г) та ДІІПА (14,4мл) у ДХМ (75мл). Суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 18 годин і органічні фази випарювали у вакуумі та залишок розчиняли в етилацетаті (150мл). Органічні фази промивали 1M водною гідрохлоридною кислотою (100мл) та розсоллом (50мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) перед випарюванням у вакуумі з утворенням сирого матеріалу. Це хроматографували на 200г колонці Biotage Flash 75 SiO<sub>2</sub> (елюючи сумішшю 30 до 90% етилацетату в ізогексані), та випарювали у вакуумі для отримання потрібної сполуки (7,07г).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-ДМСО): 1,23 (d, 3H), 3,28 (s, 3H, перекрито водою), 3,40-3,52 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 6,56 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,32-7,47 (br m, 5H), 7,58 (m, 1H), 10,73 (s, 1H). m/z 396 (M+H)<sup>+</sup>

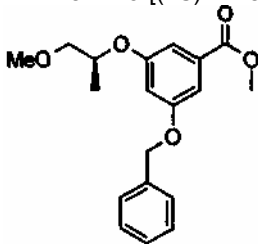
3-[(1S)-2-Метокси-(1-метилетил)окси]-5-[(фенілметил)окси]бензойна кислота



Розчин метил 3-[(1S)-2-метокси-(1-метилетил)окси]-5-[(фенілметил)окси]бензоату (77,4ммоль) у суміші ТГФ (232мл) та метанолу (232мл) обробляли 2M розчином натрій гідроксиду (232ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при зовнішній температурі. Утворений розчин розбавляли водою (250мл) та більшість органічного розчиннику видаляли у вакуумі. Утворену суспензію промивали діетиловим етером (3×200мл) та органічні промивки викидали. Утворений водний розчин підкислювали до pH4 розчином 2M гідрохлоридної кислоти та екстрагували етилацетатом (2×200мл). Екстракти комбінували, промивали розсоллом, сушили (MgSO<sub>4</sub>), та випарювали з утворенням потрібної сполуки (99% виходу).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-ДМСО): 1,20 (d, 3H), 3,46 (m, 2H), 4,64 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,83 (app t, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,30-7,49 (m, 5H), 12,67 (brs, 1H)

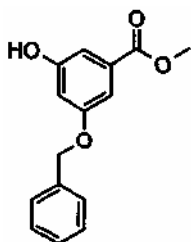
Метил 3-[(1S)-2-метокси-(1-метилетил)окси]-5-[(фенілметил)окси]бензоат



До розчину метил 3-гідрокси-5-[(фенілметил)окси]бензоату (77,4ммоль) у ТГФ додавали трифенілфосфін на полімерній підкладці (51,7г 3ммоль/г завантаження, 155ммоль) та (R)-(-)-1-метокси-2-пропанол (102ммоль). Розчин при перемішуванні продували аргонем та охолоджували у льодяній бані. Розчин ДІАД (116ммоль) додавали краплями через шприц протягом 10 хвилин. Розчин перемішували протягом 20 хвилин та фільтрували, промиваючи залишок ТГФ (500мл). Фільтрат та промивки комбінували та випарювали з утворенням потрібної сполуки, яку застосовували без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-ДМСО): 3,26 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,63 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,30-7,47 (m, 5H). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР також містив сигнали, сумісні з невеликою кількістю біс(1-метилетил)гідразин-1,2-дикарбоксилату.

Метил 3-гідрокси-5-[(фенілметил)окси]бензоат

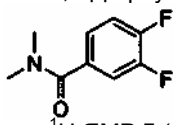


При перемішуванні до розчину метил 3,5-дигідроксибензоату (5,95моль) у ДМФ (6л) додавали калій карбонат (9моль) та суспензію перемішували при зовнішній температурі під аргоном. До цього додавали бензилбромід (8,42моль) повільно протягом 1 години, зі слабкою екзотермічністю, та реакційну суміш перемішували протягом ночі при зовнішній температурі. Реакційну суміш гасили обережно розчином амоній хлориду (5л), а потім водою (35л). Водну суспензію екстрагували ДХМ (1×3 л та 2×5л). Комбіновані екстракти промивали водою (10л) та сушили протягом ночі (MgSO<sub>4</sub>). Розчин випарювали у вакуумі, та сирий продукт хроматографували 3 партіями (флеш-колонка, 3×2кг силікагелю, елюючи сумішшю з градієнтом: від гексану, що містить 10% ДХМ, до чистого ДХМ, до ДХМ, що містить 50% етилацетату) для позбавлення від вихідного матеріалу. Сирий елюент далі хроматографували партіями по 175г (Amicon ВЕРХ, 5кг нормально-фазового силікагелю, елюючи сумішшю ізогексан, що містить 20об.% етилацетату) з утворенням потрібної сполуки (21% виходу).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-DMCO): 3,8 (s, 3H), 5,1 (s, 2H), 6,65 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,3-7,5 (m, 5H), 9,85 (br s, 1H).

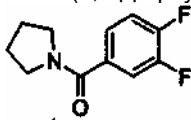
Арилфлуориди, застосовувані в отриманні прикладів 12, 12b отримували аналогічно 1-(3,4-дифлуорбензоїл)азетидину, як описано у прикладі 8 реакцією прийнятої бензойної кислоти з прийнятим аміном.

3,4-Дифлуор-N,N-диметилбензамід



<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 2,9-3,2 (m, 6H), 7,2 (m, 2H), 7,3 (m, 1H). m/z 186 (M+H)<sup>+</sup>.

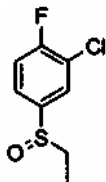
1-(3,4-Дифлуорбензоїл)піролідин



<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,8-2,1 (m, 4H), 3,4 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,4 (t, 1H).

Арилфлуорид, застосовуваний в отриманні прикладу 12a отримували як описано нижче.

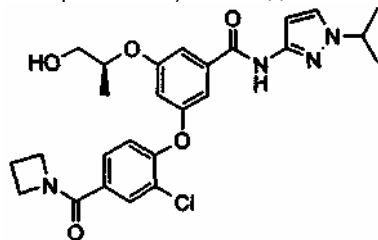
2-Хлор-4-(етилсульфініл)-1-флуорбензол



До розчину 2-хлор-4-етансульфаніл-1-флуорбензолу (2,40г) у ДХМ (100мл) додавали 75% м-хлорпербензойну кислоту (4,35г) та суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 16 годин. Суміш промивали послідовно насиченим калій карбонатом (30мл) та розсолем (30мл), далі сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували у вакуумі. Утворений залишок хроматографували на силікагелі (елюючи сумішшю 0-50% етилацетату в ізогексані) та повільніше витікаючий продукт виділяли (1,26г).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-DMCO): 1,01 (t, 3H), 2,80 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H)

Приклад 13: 3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетоксї-N-(1-ізопропіл-1H-піразол-3-іл)бензамід



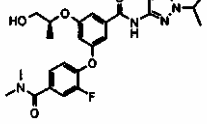
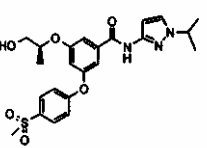
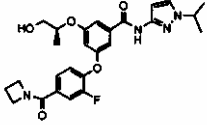
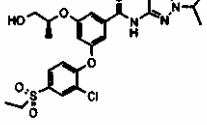
Калій карбонат (182мг, 1,32ммоль) додавали до суміші 3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-5-гідрокси-N-(1-ізопропіл-1H-піразол-3-іл)бензаміду (350мг, 0,81ммоль) та 1-(3-Хлор-4-флуорбензоїл)азетидину (181мг, 0,85ммоль) в ацетонітрилі (5мл) та перемішували суміш і гріли при 160°C у реакторі 'Smith Creator Microwave' протягом 15 годин. Суміші давали досягти зовнішньої температури та тиску та концентрували у вакуумі.. Залишкове масло розподіляли між етилацетатом (50мл) та водою (50мл). Етилацетатні шари відокремлювали, промивали розсолем, сушили (MgSO<sub>4</sub>), та випарювали до залишку, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом 50-100% етилацетату в ізогексані, з



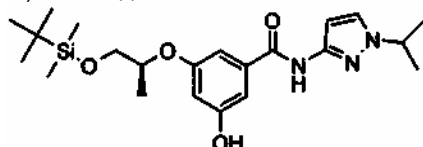
утворенням потрібної сполуки (331мг).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,28 (d, 3H), 1,46 (d, 6H), 2,05 (brs, 1H), 2,38 (quin, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,20440 (brm, 5H), 4,55 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,39 (brs, 1H). m/z 513, 515 (M+H)<sup>+</sup>

Подібно описаному вище були також отримані наступні сполуки:

Приклад	Структура	m/z	ЯМР
13a		485 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,30 (d, 3H), 1,46 (d, 6H), 2,49 (t, 1H), 3,06 (s, 6H), 3,71 (m, 2H), 4,36 (sept, 1H), 4,55 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 8,69 (brs, 1H).
13b		474 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,31 (d, 3H), 1,46 (d, 6H), 2,15 (brs, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 4,35 (sept, 1H), 4,55 (sex, 1H), 6,79 (m, 2H), 7,12 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,41 (brs, 1H).
13c		497 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,28 (d, 3H), 1,46 (d, 6H), 2,08 (brt, 1H), 2,38 (quin, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,20-4,40 (brm, 5H), 4,54 (m, 1H), 6,73 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,38 (brs, 1H).
13d		522, 524 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,30 (m, 6H), 1,45 (d, 6H), 2,86 (t, 1H), 3,15 (q, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,35 (sept, 1H), 4,56 (sex, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,78 (brs, 1H).

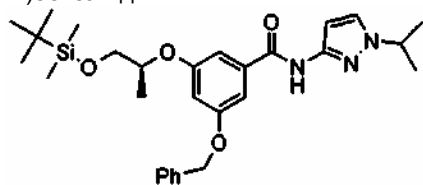
3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-5-гідрокси-N-(1-ізопропіл-1H-піразол-3-іл)бензамід



Розчин 3-(бензилокси)-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-N-(1-ізопропіл-1H-піразол-3-іл)бензаміду (1,97г, 3,77ммоль) та ТГФ (70мл) вакуумували та продували аргонем (×3). Паладій на вугіллі (10мас.%, 400мг) додавали та реакційну суміш вакуумували та під кінець продували воднем. Реакційну суміш перемішували при зовнішній температурі під воднем протягом 16 годин. Pd/C відфільтровували та концентрували у вакуумі з утворенням продукту як безбарвного масла (1,58г, 97%).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 0,02 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 1,27 (d, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 3,63 (dd, 1H), 3,77 (dd, 1H), 4,41 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,78 (br. s, 1H). m/z 434 (M+H)<sup>+</sup>, 432 (M-H)<sup>-</sup>.

3-(Бензилокси)-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-N-(1-ізопропіл-1H-піразол-3-іл)бензамід

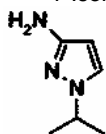


ДІПА (3,11мл, 18,03ммоль) додавали до розчину 3-((фенілметил)окси)-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси) бензойної кислоти (3,00г, 7,21ммоль), АТУГ (3,12г, 8,21ммоль) та 1-ізопропіл-1H-піразол-3-аміну (1,13г, 9,01ммоль) у ДМФ (10мл). Утворену суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 16 годин. ДМФ видаляли у вакуумі. Розчинник випарювали та залишок розчиняли у 5% за масою/об'ємом лимонній кислоті (50мл) та етилацетаті (30мл) та діетиловому етері (30мл) та органічний шар далі промивали насиченим водним розчином натрій гідрокарбонату (30мл) та розсолем (30мл).

Органічний шар відокремлювали, далі сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали. Очистка колонковою хроматографією, елюючи сумішшю 1:4-1:3 етилацетат:гексани, дала заголовну сполуку як безбарвне масло (2,40г, 65%).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 0,01 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 1,24 (d, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 3,64 (dd, 1H), 3,78 (dd, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,35 (m, 6H), 8,32 (br. s, 1H). m/z 524 (M+H)<sup>+</sup>, 522 (M-H)<sup>-</sup>.

1-Ізопропіл-1H-піразол-3-амін

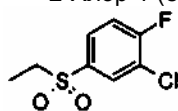


2-Хлоракрилонітрил (3,41мл, 42,59ммоль) додавали при кімнатній температурі при перемішуванні до розчину N-ізопропілгідразин гідрохлориду (4,71г, 42,6ммоль), калій карбонату (11,8г, 85,2ммоль) у воді (50мл). Реакційну суміш гріли до 45°C протягом 4 годин перед охолодженням до кімнатної температури. Водні шари далі екстрагували етилацетатом (5×30мл) та комбіновані органічні шари сушили (MgSO<sub>4</sub>), обробляли активованим вугіллем, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією, елюючи сумішшю 67%-100% етилацетату у гексанах, для отримання заголовної сполуки (3,08г, 58%) як 6:1 суміш аутентичного продукту до оєгізомерного продукту як масло. Матеріал застосовували без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,42 (m, 6H), 3,58 (br. s, 2H), 4,25 (sept, 1H), 5,58 (d, 1H), 7,15 (d, 1H).

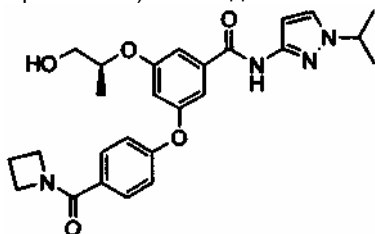
Арилфлуориди, застосовувані для отримання прикладу 13, 13а, 13b описані у попередніх прикладах. 4-Флуорфенілметилсульфон, застосовуваний в отриманні прикладу 13с, є комерційно доступним. Арилфлуорид, застосовуваний для отримання прикладу 13d, отримували як описано нижче.

2-Хлор-4-(етилсульфоніл)-1-флуорбензол



До розчину 2-хлор-4-етансульфаніл-1-флуорбензолу (2,40г) у ДХМ (100мл) додавали 75% м-хлорпербензойну кислоту (4,35г) та суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 16 годин. Суміш промивали послідовно насиченим калій карбонатом (30мл) та розсолем (30мл), далі сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували у вакуумі. Утворений залишок хроматографували на силікагелі (елюючи сумішшю 0-50% етилацетату в ізогексані) та швидше витікаючий продукт виділяли (0,99г). <sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-DMCO): 1,08 (t, 3H), 3,36 (q, 2H), 7,69 (t, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,10 (dd, 1H).

Приклад 14: 3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-ізопропіл-1H-піразол-3-іл)бензамід



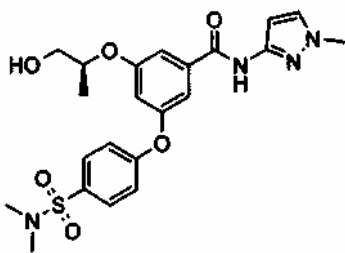
3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-ізопропіл-1H-піразол-3-іл)бензамід (0,33г, 0,644ммоль) розчиняли у метанолі (4мл) та ТГФ (4мл) та колбу вакуумували і продували аргонем (3 рази). 10% Паладій на вугіллі (0,033г) додавали та колбу вакуумували і під кінець продували воднем. Реакційну суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 20 годин. Реакційну суміш вакуумували та продували азотом (3 рази). Каталізатор відфільтровували крізь целіт, та фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок хроматографували на силікагелі елюючи сумішшю з градієнтом 0-100% етилацетату в ізогексані з утворенням потрібної сполуки (0,15г);

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,30 (d, 3H), 1,45 (d, 6H), 2,20 (brs, 1H), 2,35 (quin, 2H), 3,71 (m, 2H), 4,20440 (brm, 5H), 4,54 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,63 (d, 2H), 8,49 (brs, 1H); m/z 479 (M+H)<sup>+</sup>

Подібно описаному вище отримували також наступну сполуку:

Приклад	Структура	m/z	ЯМР
14a		488 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,30 (m, 6H), 1,45 (d, 6H), 2,15 (brs, 1H), 3,11 (q, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,37 (sept, 1H), 4,56 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 7,11 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,86 (d, 2H), 8,40 (brs, 1H).

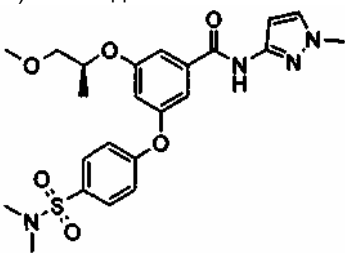
Приклад 15: 3-[4-[(Диметиламіно)сульфонал]фенікси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід



До розчину 3-{4-[(диметиламіно)сульфоніл]фенокси}-5-[(1S)-2-метокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду (500мг, 1,0ммоль) в ацетонітрилі (30мл) додавали краплями йодтриметилсилан (0,73мл, 1,0г, 5,1ммоль). Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Водний розчин натрій гідрокарбонату (насичений, 5мл) додавали повільно та утворену суміш концентрували при зниженому тиску. Воду (50мл) додавали та суміш екстрагували етилацетатом (50мл). Органічний шар промивали розсолем (50мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) та випарювали для отримання сирого продукту. Це очищали флеш-хроматографією (елюючи сумішшю зі збільшуваним градієнтом 60-100% етилацетату в ізогексані) для отримання чистої заголовної сполуки (216мг, 45%).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 1,23 (s, 3H), 2,61 (s, 6H), 3,53 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,57 (m, 1H), 4,84 (t, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,30 (t, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 10,85 (br s, 1H);  $m/z$  475 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

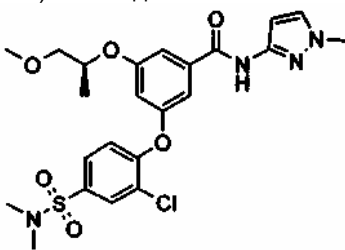
3-{4-[(Диметиламіно)сульфоніл]фенікси}-5-[(1S)-2-метокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід



До розчину 3-{2-хлор-4-[(диметиламіно)сульфоніл]фенокси}-5-[(1S)-2-метокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду (1,0г, 1,9ммоль) у метанолі (20мл) та ТГФ (20мл) додавали триетиламін (1,5мл) та 10% паладій на вугіллі (100мг). Утворену суміш перемішували в атмосфері водню протягом 20 годин. Суміш фільтрували крізь целіт та випарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли у ДХМ (100мл) та промивали 2М гідрохлоридною кислотою (100мл). Органічну фазу відокремлювали, а водну реекстрагували ДХМ (100мл). Комбіновані органічні екстракти сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) та випарювали для отримання заголовної сполуки (300мг, 32%).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 1,23 (d, 3H), 2,60 (s, 6H), 3,27 (s, 3H, перекрито водою), 3,43-3,54 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,75 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 10,84 (s, 1H);  $m/z$  489 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

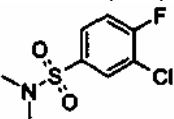
3-{2-Хлор-4-[(диметиламіно)сульфоніл]фенокси}-5-[(1S)-2-метокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід



До розчину 3-гідрокси-5-[(1S)-2-метокси-(1-метилетил)окси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду (152мг, 0,50ммоль) в ацетонітрилі (3,5мл) додавали калій карбонат (345мг, 2,5ммоль) та 3-хлор-4-флуор-N,N-диметилбензолсульфонамід (237мг, 1,0ммоль) та суміш гріли у мікрохвильовці при 160°C протягом 2 годин. Суміші фільтрували та випарювали. Залишок очищали флеш-хроматографією (елюючи сумішшю зі збільшуваним градієнтом 60-100% етилацетату в ізогексані) для отримання заголовної сполуки (1,8г, 98%).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 1,24 (d, 3H), 2,65 (s, 6H), 3,27 (s, 3H, перекрито водою), 3,42-3,54 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,72-4,81 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,91 (m, 1H), 10,84 (s, 1H);  $m/z$  523, 525 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

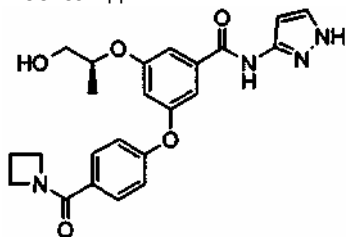
3-Хлор-4-флуор-N,N-диметилбензолсульфонамід



Розчин 2М диметиламіну у ТГФ (5,9мл, 12ммоль) розбавляли ДХМ (25мл) та охолоджували до 0°C. ДІІПА (2,8мл) додавали, а потім та 3-хлор-4-флуорбензолсульфонілхлорид (2,5г, 11ммоль) у ДХМ (25мл). Утворений суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин. Воду (5мл) та додавали 1М гідрохлоридну кислоту (16мл). Органічну фазу відокремлювали та випарювали при зниженому тиску для отримання заголовної сполуки (2,4г, 94%).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 2,64 (s, 6H), 7,68 (t, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,94 (m, 1H).

Приклад 16: 3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)Фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетоксид-N-1H-піразол-3-ілбензамід

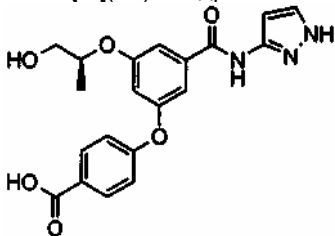


Суспензію 4-{3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетоксид]-5-[(1H-піразол-3-іламіно)карбоніл]фенокси}бензойної кислоти (130мг, 0,327ммоль), АТУГ (156мг, 0,41ммоль), азетидин гідрохлорид (38мг, 0,41ммоль) та ДІІПА (0,143мл; 0,82ммоль) у ДМФ (2мл) перемішували при зовнішній температурі протягом 16 годин. Воду додавали до реакційної суміші та екстрагували етилацетатом (3×30мл). Органічні фази комбінували, промивали розсолем та сушили ( $\text{MgSO}_4$ ). Фільтрат концентрували у вакуумі та залишок хроматографували, елюючи сумішшю 0-50% метанол у ДХМ, з утворенням прозорого масла, що дало піну у високому вакуумі (65мг, 46%).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 1,2 (d, 3H), 2,2 (s, 2H), 2,95 (s, 6H), 3,2 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 4,3 (m, 2H), 4,6 (m, 1H), 4,80 (t, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 10,8 (s, 1H).  $m/z$  437 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 435 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^+$ .

4-{3-[(1S)-2-Гідрокси-1-метилетоксид]-5-[(1H-піразол-3-іламіно)карбоніл]фенокси}бензойну кислоту отримували як описано нижче:

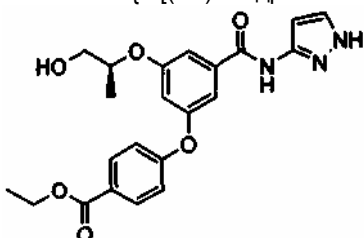
4-{3-[(1S)-2-Гідрокси-1-метилетоксид]-5-[(1H-піразол-3-іламіно)карбоніл]фенікси}бензойна кислота



Розчин етил 4-{3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетоксид]-5-[(1H-піразол-3-іламіно)карбоніл]фенокси}бензоату (175мг, 0,4ммоль) у ТГФ (5мл) та вод (1мл) обробляли 1N натрій гідроксид розчин (3мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. На завершення, розчинник видаляли у вакуумі та 1N лимонну кислоту додавали до pH3-4. Білий осад збирали фільтруванням та сушили у вакуумі з утворенням білого твердого продукту (138мг, 85%).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 1,2 (d, 3H), 3,25 (s, 3H перекрито водою пік), 3,5 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,80 (t, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,8 (app s, 1H), 7,1 (d, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 8,0 (d, 2H), 10,8 (s, 1H).  $m/z$  398 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 396 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^+$  95%

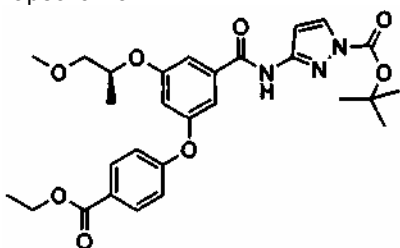
Етил 4-{3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетоксид]-5-[(1H-піразол-3-іламіно)карбоніл]-фенокси}бензоат



Триметилсилілідрид (0,27мл) додавали краплями під аргонем до розчину трет-бутил 3-({3-[4-(етоксикарбоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-метокси-1-метилетоксид]бензоїл}аміно)-1H-піразол-1-карбоксилат (167мг, 0,38ммоль) в ацетонітрилі (5мл) та перемішували при зовнішній температурі протягом 16 годин. Розчин натрій тіосульфату додавали для гасіння реакції та реакційну суміш екстрагували етилацетатом (3×25мл). Органічні фази комбінували та сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) та фільтрат концентрували у вакуумі з утворенням прозорого масла (180мг), як далі не очищали.

$m/z$  426 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 424 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^+$  88%

трет-бутил 3-({3-[4-(етоксикарбоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-метокси-1-метилетоксид]бензоїл}аміно)-1H-піразол-1-карбоксилат



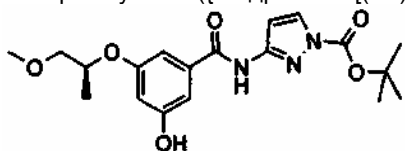
трет-бутил

3-({3-гідрокси-5-[(1S)-2-метокси-1-метилетоксид]бензоїл}аміно)-1H-піразол-1-карбоксилат

(391мг, 1ммоль), етил-4-боронової кислоти бензоату (388мг, 2,0еквів.), купрум(II) ацетату (363мг, 2,0еквів.) та триетиламіну (0,7 мл; 5,0еквів.) суспендували у безводному ДХМ тільки що активованими порошковими молекулярними ситами 4А (са. 1г) протягом 7 годин у зовнішній атмосфері. Реакційну суміш фільтрували крізь діатомову землю промивали ДХМ (×3). Фільтрат концентрували у вакуумі, переносили в етилацетаті та промивали 1М гідрохлоридною кислотою, насиченим водним розчином натрій гідрокарбонату, насиченим розсолем та сушили (MgSO<sub>4</sub>). Фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі та хроматографували (0-50% етилацетату/ізогексан) з утворенням коричневого масла (210мг, 39%).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,3 (d, 3H), 1,4 (t, 3H), 1,6 (s, 9H), 3,4 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 4,35 (q, 2H), 4,5 (m, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,0 (d, 2H), 7,05 (s, 2H), 7,2 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 9,2 (s, br, 1H); m/z 440 (M+H)<sup>+</sup>.

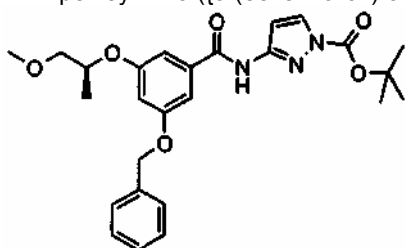
трет-бутил 3-({3-гідрокси-5-[(1S)-2-метокси-1-метилетокси]бензоїл}аміно)-1H-піразол-1-карбоксилат



Розчин трет-бутил 3-({3-(бензилокси)-5-[(1S)-2-метокси-1-метилетокси]бензоїл}аміно)-1H-піразол-1-карбоксилат (23г, 47,8ммоль) у ТГФ (140мл) та етанол (140мл) вакуумували та продували азотом (×3). 10% Паладій на вугіллі (2,3г, 10мас.%) додавали та реакційну суміш вакуумували та під кінець продували воднем. Реакційну суміш перемішували при зовнішній температурі під воднем протягом 16 годин. Pd/C фільтрували крізь діатомову землю та фільтрат концентрували у вакуумі з утворенням білої піни (18г, 97%).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-DMCO): 1,2 (d, 3H), 1,55 (s, 9H), 3,25 (s, 3H перекрито водою пік), 3,4-3,5 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 9,65 (s, 1H), 11,2 (s, br, 1H); m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>.

трет-бутил 3-({3-(бензилокси)-5-[(S)-2-метокси-1-метилетокси]бензоїл}аміно)-1H-піразол-1-карбоксилат



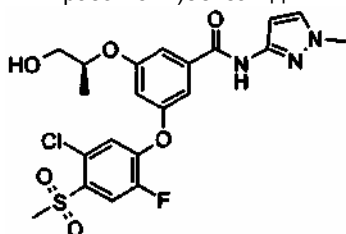
До суспензії 3-[(1S)-2-метокси-(1-метилетил)окси]-5-[[фенілметил]окси]бензойної кислоти (20,7г, 65,6ммоль), АТУГ (31,2г, 82,0ммоль) та трет-бутил 3-аміно-1H-піразол-1-карбоксилат (15,0г, 82,0ммоль) у ДМФ (30мл) додавали ДІІПА (28,5мл, 164ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при зовнішній температурі. Воду (250мл) далі додавали до реакційної суміші та екстрагували діетиловим етером (3×150мл). Органічний шар промивали насиченим розсолем та сушили (MgSO<sub>4</sub>). Фільтрат концентрували у вакуумі та залишок кристалізувався при стоянні. Промивали ізогексан з утворенням жовтих кристалів (23,4г, 73%).

m/z 482 (M+H)<sup>+</sup>.

Отримання трет-бутил 3-аміно-1H-піразол-1-карбоксилат описано у прикладі 3.

Отримання 3-[(1S)-2-метокси-(1-метилетил)окси]-5-[[фенілметил]окси]бензойної кислоти описано у прикладі 12.

Приклад 17: 3-[5-Хлор-2-флуор-4-(метилсульфоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетоксії-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід



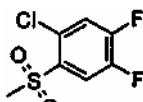
Калій карбонат (1,00г) додавали до розчину 3-гідрокси-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду (1,41г) та 1-хлор-4,5-дифлуор-2-(метилсульфоніл)бензол (0,79г) у NMP (20мл). Суміш гріли до 115°C протягом 3,5 годин та залишали охолоджуватися і виливали у воду (300мл) та екстрагували етилацетатом (2×150мл). Комбіновані органічні фази промивали водою, розсолем та сушили (MgSO<sub>4</sub>) перед випарюванням у вакуумі. Хроматографія на силікагелі, елюючи сумішшю 0-10% метанол в етилацетаті, дала потрібну сполуку (0,86г)

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-DMCO): 1,23 (d, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,45-3,60 (brm, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,58 (m, 1H), 4,85 (t, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 10,84 (brs, 1H); m/z 498, 500 (M+H)<sup>+</sup>, 496, 498 (M-H)<sup>-</sup>.

Отримання 3-гідрокси-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід описано у прикладі 12.

Отримання 1-хлор-4,5-дифлуор-2-(метилсульфоніл)бензол описано нижче:

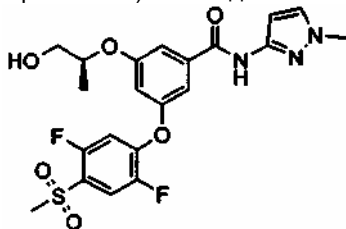
1-Хлор-4,5-дифлуор-2-(метилсульфоніл)бензол



2-Хлор-4,5-дифлуорбензолсульфонілхлорид (300мг) додавали до розчину натрій сульфід (306мг) та натрій гідрокарбонату (153мг) у воді (4мл). Суміш гріли до 150°C у закритій мікрохвильовій склянці протягом 400с та давали охолонути. Суміш обробляли бромцтовою кислотою (253мг) у воді (1мл), та гріли до 150°C протягом 300 с, далі давали охолонути, і осад видаляли фільтруванням та сушили у вакуумі з утворенням потрібної сполуки (132мг). Матеріал застосовували без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-ДМСО): 3,38 (s, 3H), 7,99-8,12 (m, 2H).

Приклад 18: 3-[2,-Дифлуор-4-(метилсульфоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід

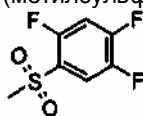


Цезій карбонат (523мг) додавали до розчину 3-гідрокси-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду (234мг) та 1,2,4-трифлуор-5-(метилсульфоніл)бензол (169мг) в ацетонітрилі (5мл) додавали. Суміш гріли у закритій мікрохвильовій склянці до 160°C протягом 7000 ста залишали охолоджуватися і фільтрували та промивали ацетонітрилом (10мл). Фільтрат випарювали у вакуумі та хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю 0-10% метанол в етилацетаті. Це дало неповне розділення, тому суміш очищали препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт 5-95% ацетонітрилу у воді для отримання потрібної сполуки (5,1мг).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-ДМСО): 1,24 (d, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,45-3,59 (brm, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,58 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 10,84 (brs, 1H); m/z 482 (M+H)<sup>+</sup>, 480 (M-H)<sup>-</sup>

Отримання 3-гідрокси-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід описано у прикладі 12.

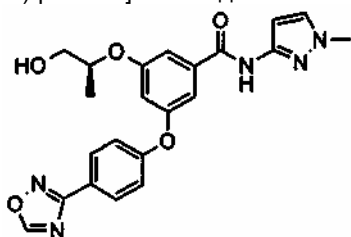
Отримання 1,2,4-трифлуор-5-(метилсульфоніл)бензол описано нижче: 1,2,4-трифлуор-5-(метилсульфоніл)бензол



2,4,5-Трифлуорфеніл сульфонілхлорид (279мг) додавали до розчину натрій сульфід (306мг) та натрій гідрокарбонату (153мг) у воді (4мл). Суміш гріли до 150°C у закритій мікрохвильовій склянці протягом 400 с та давали охолонути. Суміш обробляли бромцтовою кислотою (253мг) у воді (1мл), та гріли до 150°C протягом 300 с далі давали охолонути, і осад видаляли фільтруванням та сушили у вакуумі з утворенням потрібної сполуки (169мг). Матеріал застосовували без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-ДМСО): 3,35 (s, 3H), 7,87-8,01 (m, 2H).

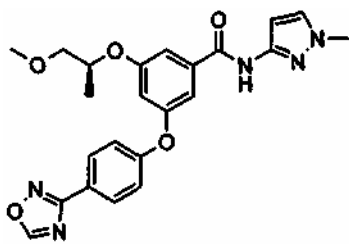
Приклад 19: 3-[(1S)-2-Гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-[4-(1,2,4-оксадіазол-3-іл)фенокси]бензамід



Триметилсилілійодид (0,062мл, 0,434ммоль) додавали до розчину 3-[(1S)-2-метокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-[4-(1,2,4-оксадіазол-3-іл)фенокси]бензаміду (78мг, 0,174ммоль) в ацетонітрилі (2мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (15мл) та гасили додаванням насиченого водного натрій гідрокарбонату (20мл). Органічну фазу промивали насиченим водним розчином тіосульфату (20мл) та сушили (MgSO<sub>4</sub>). Летучі продукти видаляли при зниженому тиску та утворене масло очищали хроматографією на си лікагелі, елюючи сумішшю 0-100% етилацетату в ізогексані, з утворенням заголовної сполуки як безбарвного твердого продукту (64мг).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-ДМСО): 1,22 (d, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,56 (q, 1H), 4,83 (t, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 9,65 (s, 1H), 10,82 (s, 1H); m/z 436 (M+H)<sup>+</sup>.

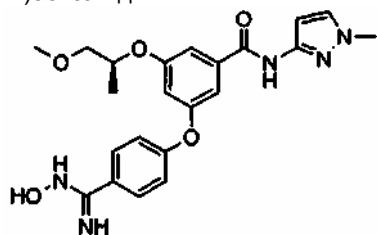
3-[(1S)-2-Метокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-[4-(1,2,4-оксадіазол-3-іл)фенокси]бензамід



3-{4-[(Гідроксіаміно)(іміно)метил]фенокси}-5-[(1S)-2-метокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід переносили у триметил ортоформіат (3мл) та додавали 2 краплі бортрифлуоретерату. Утворений розчин гріли до 55°C у мікрохвильовці СЕМ протягом 80 хвилин. Летючі продукти видаляли при зниженому тиску та утворене масло хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю 0-100% етилацетату в ізогексані, з утворенням потрібної сполуки як білої піни (295мг)

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-ДМСО): 1,23 (d, 3H), 3,40-3,58 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,71 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,18-7,28 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,06 (d, 2H), 9,65 (s, 1H), 10,82 (s, 1H); m/z 450 (M+H)<sup>+</sup>.

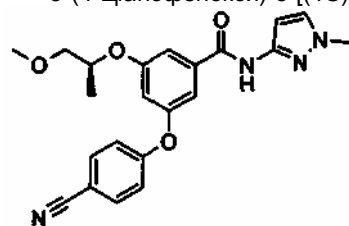
3-{4-[(Гідроксіаміно)(іміно)метил]фенокси}-5-[(1S)-2-метокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід



Гідроксиамін (50мас.% розчин, 1мл) додавали до розчину 3-(4-ціанофенокси)-5-[(1S)-2-метокси-(1-метилетил)окси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду (300мг, 0,74ммоль) в етанолі (3мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Летючі продукти видаляли у вакуумі з утворенням потрібної сполуки як безбарвної піни (325мг).

m/z 440 (M+H)<sup>+</sup>

3-(4-Ціанофенокси)-5-[(1S)-2-метокси-(1-метилетил)окси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід

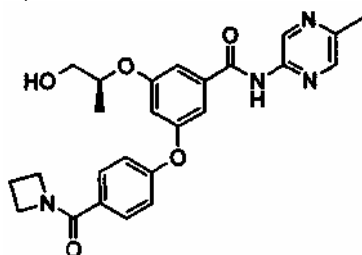


При перемішуванні до розчину 3-гідрокси-5-[(1S)-2-метокси-(1-метилетил)окси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду (0,164ммоль) у ДМФ (1мл) додавали 1М розчин натрій гексаметилдисилазид у ТГФ (0,164ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин перед додаванням 4-флуорбензонітрилу (0,164ммоль) Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, далі гріли до 60°C та перемішували протягом ще 4 годин. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, та обробляли ще 0,2 еквівалентами 4-флуорбензонітрилу та натрій гексаметилдисилазиду, гріли до 70°C та перемішували при цій температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та обробляли ще 0,2 еквівалентами натрій гексаметилдисилазиду, гріли до 70°C, та перемішували при цій температурі протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі та залишкове масло розподіляли між етилацетатом та вод. Водні шари відокремлювали та знов екстрагували етилацетатом. Комбіновані органічні шари промивали розсоллом, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали до залишку, який хроматографували на силікагелі, застосовуючи 0-1% метанол у ДХМ як елюент, з утворенням потрібного продукту (60% виходу).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,35 (d, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,60 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 7,10 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 8,55 (br s, 1H); m/z 407 (M+H)<sup>+</sup>, 405 (M-H)<sup>-</sup>

Синтез 3-гідрокси-5-[(1S)-2-метокси-(1-метилетил)окси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід описано у прикладі 12.

Приклад 20: 3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензамід

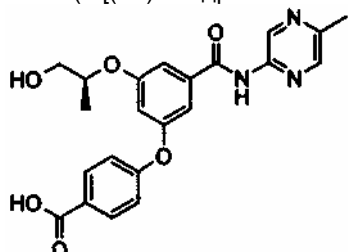


ДІІПА (0,4мл, 2,08ммоль) додавали до суспензії 4-(3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[(5-метилпіразин-2-

іл)аміно]карбоніл}фенокси)бензойної кислоти (110мг, 0,26ммоль), АТУГ (210мг, 0,55ммоль) та азетидин гідрохлорид (49мг, 0,52ммоль) у ДМФ (3мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Воду (30мл) додавали та суміш екстрагували етилацетатом (3×15мл). Комбіновані органічні екстракти промивали розсоллом, сушили (MgSO<sub>4</sub>), та випарювали до залишку, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю 5% метанол в етилацетаті, з утворенням потрібної сполуки (55мг).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,30 (d, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,57 (s, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,20-4,40 (brm, 4H), 4,57 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,64 (d, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,42 (brs, 1H), 9,51 (s, 1H); m/z 463 (M+H)<sup>+</sup>

4-(3-[(1S)-2-Гідрокси-1-метилетокси]-5-[[5-метилпіразин-2-іл)аміно]карбоніл}фенокси)бензойна кислота



Розчин

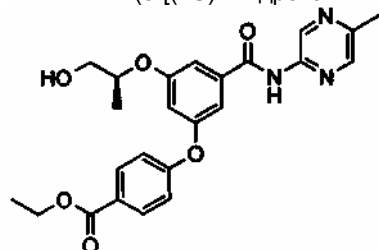
етил

4-(3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[[5-метилпіразин-2-

іл)аміно]карбоніл}фенокси)бензоату (0,4г, 0,88ммоль) у ТГФ (16мл) додавали до розчину літій гідроксид моногідрат (0,19г, 4,43ммоль) у воді (8мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин та ТГФ видаляли у вакуумі. Водні шари підкислювали 1М гідрохлоридною кислотою (10мл), та твердий осад відфільтровували, промивали водою та сушили у вакуумі з утворенням потрібної сполуки (0,22г). Матеріал застосовували без подальшої очистки.

m/z 424 (M+H)<sup>+</sup>

Етил 4-(3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[[5-метилпіразин-2-іл)аміно]карбоніл}фенокси)бензоат



Цезій карбонат (8,45г, 26ммоль) додавали до суміші 3-гідрокси-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси)-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензаміду (4г, 13ммоль) та етил-4-флуорбензоату (2,33г, 13ммоль) у диметилацетаміді (70мл) та перемішували суміш і гріли при 130°C протягом 72 годин. Суміші давали досягти кімнатної температури та етилацетат (100мл) додавали. Суміш промивали водою (5×40мл), розсоллом (40мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, та концентрували у вакуумі. Залишок хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом 50% етилацетату в ізогексані, з утворенням потрібної сполуки (0,18г)

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,33 (d, 3H), 1,40 (t, 3H), 2,62 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 4,39 (q, 2H), 4,60 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 8,05 (d, 2H), 8,18 (m, 1H), 8,98 (brs, 1H), 9,65 (m, 1H). m/z 452 (M+H)<sup>+</sup>

Отримання 3-гідрокси-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси)-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензамід описано у прикладі 8.

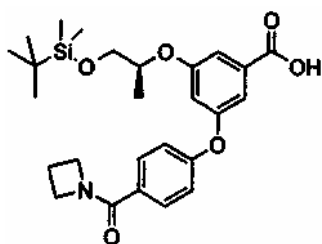
Приклад 20 можна також отримувати від 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-((1S)-2-{трет-бутил(диметил)силіл]окси}-1-метилетокси)-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензамід аналогічним чином для отримання прикладу 8 з 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-((1S)-2-{трет-бутил(диметил)силіл]окси}-1-метилетокси)-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензаміду, описаного вище. Потрібний матеріал виділяли кристалізацією з етилацетату та ізогексану (т.пл. 169°C) та спектроскопічні дані є у згоді з повідомленими раніше.

3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-((1S)-2-{трет-бутил(диметил)силіл]окси}-1-метилетокси)-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензамід можна отримувати з 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-((1S)-2-{трет-бутил(диметил)силіл]окси}-1-метилетокси)бензойної кислоти аналогічним чином для отримання 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-((1S)-2-{трет-бутил(диметил)силіл]окси}-1-метилетокси)-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензаміду з 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-((1S)-2-{трет-бутил(диметил)силіл]окси}-1-метилетокси)бензойної кислоти, описаної у прикладі 8.

Структура	m/z	ЯМР
	576 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 0,0 (d, 6H), 0,85 (s, 9H), 1,3 (d, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 3,65-3,8 (m, 2H), 4,2-4,4 (d, 4H), 4,5 (m, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,05 (2H, d), 7,1 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 9,55 (s, 1H).

3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)Фенокси]-5-((1S)-2-{трет-бутил(диметил)силіл]окси}-1-метилетокси)бензойна кислота



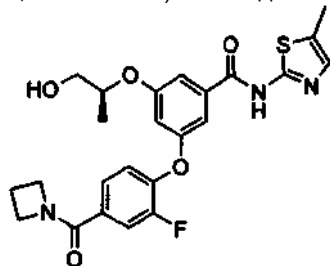


3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)бензойної кислоти (3,08г, 5,93ммоль) розчиняли у метанолі (30мл) та ТГФ (30мл). Триетиламін (2мл) додавали та колбу вакуумували та продували азотом (3 рази). 10% Паладій на вугіллі (200мг) додавали та колбу вакуумували та під кінець продували воднем. Реакційну суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 16 годин РХ-МС показала тільки 26% потрібного продукту. Реакційну суміш вакуумували та продували азотом (3 рази). Каталізатор відфільтровували, та колбу, що містить фільтрат вакуумували та продували азотом (3 рази). Свіжий 10% паладій на вугіллі (200мг) додавали та колбу вакуумували та під кінець продували воднем. Реакційну суміш перемішували при зовнішній температурі протягом ще 16 годин РХ-МС показала завершення реакції. Реакційну суміш вакуумували та продували азотом (3 рази). Каталізатор відфільтровували, фільтрат концентрували у вакуумі та розчиняли у діетилетері (50мл), промивали водою (20мл), 1 Н лимонною кислотою (20мл), насиченим водним розчином натрій хлориду (20мл) та сушили (MgSO<sub>4</sub>) з утворенням заголовної сполуки (2,16г).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 0,0 (d, 6H), 0,85 (s, 9H), 1,25 (d, 3H), 2,35 (m, 2H), 3,6-3,8 (m, 2H), 4,15-4,4 (d, 4H), 4,45 (m, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,0 (d, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,65 (d, 2H); m/z 486 (M+H)<sup>+</sup>

Отримання 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)бензойної кислоти описано у прикладі 8а.

Приклад 21: 3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(5-метил-1,3-тіазол-2-іл)бензамід



Калій карбонат (143мг, 1,04ммоль) додавали до суміші 3-гідрокси-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(5-метил-1,3-тіазол-2-іл)бензаміду (160мг, 0,52ммоль) та 1-(3,4-дифлуорбензоїл)азетидин (102мг, 0,52ммоль) в ацетонітрилі (5,0мл), та перемішували суміш і гріли при 160°C у реакторі 'Smith Creator Microwave' протягом 15 годин. Суміші давали досягти зовнішньої температури та тиску та концентрували у вакуумі. Залишкове масло розподіляли між етилацетатом (50мл) та водою (50мл). Етилацетатні шари відокремлювали, промивали розсолем, сушили (MgSO<sub>4</sub>), та випарювали до залишку, який хрома-тографували на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом 0-10% метанол в етилацетаті, з утворенням потрібної сполуки (30мг)

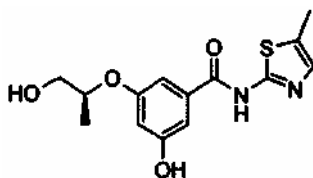
<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,25 (d, 3H), 2,35 (s & m, 5H), 3,75 (m, 2H), 4,20-4,40 (brn, 4H), 4,56 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,50 (d, 1H); m/z 486 (M+H)<sup>+</sup>

Наступні сполуки синтезували аналогічним чином з прийнятного фенолу:

Приклад	Структура	m/z	ЯМР
21a		486 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,25 (d, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 4,20-4,40 (brn, 4H), 4,52 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H)
21b		516 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,30 (d, 3H), 2,38 (quin, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,56 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,51 (m, 1H)

Попередник для прикладу 21 отримували як описано нижче:

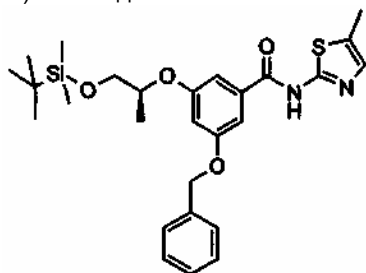
3-Гідрокси-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(5-метил-1,3-тіазол-2-іл)бензамід



Триетиламін (0,11мл, 0,79ммоль) та триетилсилан (4,88мл, 27,3ммоль) додавали до паладій (II) ацетат (56мг, 9моль%) у ДХМ (14мл) в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин далі 3-(бензілокси)-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-N-(5-метил-1,3-тіазол-2-іл)бензаміду (1,4г, 2,73ммоль) у ДХМ (14мл) додавали краплями та перемішували протягом ще 48 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь целіт та фільтрат концентрували у вакуумі з утворенням залишку, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом 50-100% етилацетату в ізогексані, з утворенням потрібної сполуки (0,18г).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-ДМСО): 1,21 (d, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 4,46 (sex, 1H), 4,81 (t, 1H), 6,51 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 9,72 (s, 1H). m/z 309 (M+H)<sup>+</sup>

3-(Бензілокси)-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-N-(5-метил-1,3-тіазол-2-іл)бензамід



ДІІПА (7,5мл) додавали до суспензії 3-((фенілметил)окси)-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси) бензойної кислоти (4,5г, 0,011моль), АТУГ (8,6г, 0,023моль) та 2-аміно-5-метилтіазол (2,46г, 0,022моль) у ДМФ (70мл). Утворену суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 72 годин. ДМФ видаляли у вакуумі. Воду (100мл) додавали та суміш екстрагували етилацетатом (3×50мл). Екстракти комбінували та промивали розсолем (100мл). Розчин сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, та випарювали у вакуумі з утворенням сирого продукту, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом 50-100% етилацетату в ізогексані, з утворенням потрібної сполуки. (1,7г).

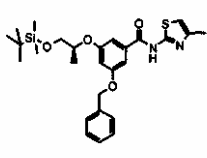
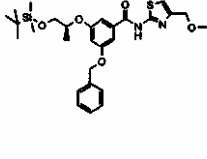
<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 0,03 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 1,30 (d, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,38 (m, 5H), 11,30 (brs, 1H); m/z 513 (M+H)<sup>+</sup>

Отримання 3-((фенілметил)окси)-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси) бензойної кислоти описано у прикладі 5.

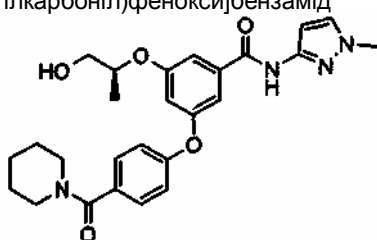
Подібним чином попередники для прикладів 21a та 21b отримували з зняття захисту з прийнятного бензилового етеру:

Структура	m/z	ЯМР
	309 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -ДМСО): 1,21 (d, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 3,40-3,58 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,12 (s, 1H).
	339 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -ДМСО): 1,21 (d, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,41-3,58 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,18 (s, 1H).

Бензилові етери, застосовувані в отриманні прикладів 21a та 21b отримували з 3-((фенілметил)окси)-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси) бензойної кислоти, застосовуючи прийнятний амін:

Структура	m/z	ЯМР
		$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,05 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,26 (d, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 6,54 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,35 (m, 6H).
	543 (M+H) <sup>+</sup>	$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,05 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 1,30 (d, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,40 (m, 5H), 9,85 (brs, 1H).

Приклад 22: 3-[(1S)-2-Гідрокси-1-метилетоксид-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-[4-(піперидин-1-ілкарбоніл)фенокси]бензамід



ДІІПА (0,36мл, 1,95ммоль) додавали до суспензії 4-(3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[[1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]карбоніл]фенокси)бензойної кислоти (200мг, 0,49ммоль), АТУГ (390мг, 1,02ммоль) та піперидин (0,19мл, 1,95ммоль) у ДМФ (3мл) та суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 24 годин. Розчинник випарювали. Воду (30мл) додавали та суміш екстрагували етилацетатом (3x15мл). Комбіновані органічні екстракти промивали розсолем (30мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), та випарювали до залишку, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом 0-20% метанол в етилацетаті, з утворенням потрібної сполуки (167мг).

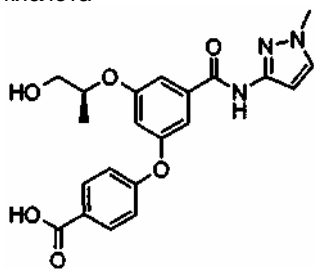
$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,28 (d, 3H), 1,58-1,78 (brm, 6H), 2,15 (brt, 1H), 3,25-3,75 (brm, 4H), 3,76 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,51 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,41 (d, 2H), 8,51 (brs, 1H); m/z 479 (M+H)<sup>+</sup>

Наступні сполуки синтезували аналогічним чином з 4-(3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[[1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]карбоніл]фенокси)бензойної кислоти та прийнятного аміну:

Приклад	Структура	m/z	ЯМР
22a		481 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,29 (d, 3H), 2,10 (brt, 1H), 3,60-3,80 (brm, 10H), 3,80 (s, 3H), 4,51 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,43 (d, 2H), 8,45 (brs, 1H)
22b		494 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,30 (d, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,44 (brm, 4H), 3,50-3,80 (brm, 4H), 3,76 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,54 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,42 (d, 2H), 8,40 (brs, 1H)
22c		451 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 0,63 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 1,30 (d, 3H), 2,15 (t, 1H), 2,87 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 6,46 (brs, 1H), 6,75 (m, 2H), 6,94 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,70 (d, 2H), 9,01 (brs, 1H)
22d		491 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,29 (d, 3H), 1,51 (d, 4H), 1,86 (brm, 4H), 2,80 (m, 2H), 3,75 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,55 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,55 (d, 2H), 8,90 (brs, 1H)

4-(3-[(1S)-2-Гідрокси-1-метилетокси]-5-[[1-(метил-1H-піразол-3-іл)аміно]карбоніл]фенокси)бензойну кислоту отримували як описано нижче:

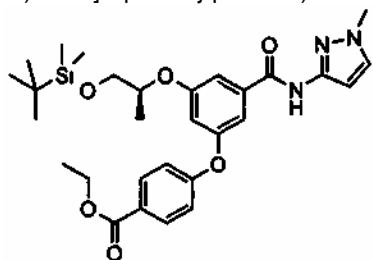
4-(3-[(1S)-2-Гідрокси-1-метилетокси]-5-[[1-(метил-1H-піразол-3-іл)аміно]карбоніл]фенокси)бензойна кислота



Розчин етил 4-(3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-5-[[1-(метил-1H-піразол-3-іл)аміно]карбоніл]фенокси)бензоату (3,78г, 6,84ммоль) у ТГФ (100мл) додавали до розчину літій гідроксид моногідрат (1,44г, 33ммоль) у воді (50мл). Суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 72 годин. 1M гідрохлоридну кислоту додавали до рН2 та суміш перемішували протягом ще 1 годину. ТГФ видаляли у вакуумі та твердий осад відфільтровували, промивали водою та сушили у вакуумі з утворенням потрібної сполуки (3,06г).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-ДМСО): 1,28 (d, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,61 (sex, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,02 (d, 2H), 10,87 (brs, 1H);

Етил 4-(3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-5-[[1-(метил-1H-піразол-3-іл)аміно]карбоніл]фенокси)бензоат



Суспензію 3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-5-гідрокси-N-(1-метил-1H-піразол-

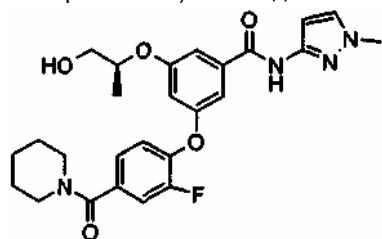
3-іл)бензаміду (4,5г, 0,011моль), 4-етоксикарбонілфенілборонової кислоти (3,24г, 0,016моль), купрум(II) ацетату (3,06г, 0,016моль), триетиламін (7,74мл, 0,055моль) та тільки що активованих молекулярних сит 4Å (13г) у ДХМ (180мл) перемішували при зовнішній температурі та у зовнішній атмосфері протягом 3 діб. Реакційну суміш фільтрували крізь целіт, промивали ДХМ (2×50мл). ДХМ видаляли у вакуумі та залишкове масло розподіляли між етилацетатом (100мл) та вод (100мл), фільтрували та етилацетатні шари промивали розсолем (50мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), та випарювали до залишку, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом 50-100% етилацетату в ізогексані, з утворенням потрібної сполуки (3,78г).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 0,04 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 1,30 (d, 3H), 1,41 (t, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,38 (q, 2H), 4,46 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 8,03 (d, 2H), 8,39 (brs, 1H).

m/z 554 (M+H)<sup>+</sup>

Отримання 3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетилокси)-5-гідрокси-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід описано у прикладі 5.

Приклад 23: 3-[2-Флуор-4-(піперидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетоксії-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід.



ДІІПА (0,36мл, 1,95ммоль) додавали до суспензії 3-флуор-4-(3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетоксії]-5-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]карбоніл)фенокси)бензойної кислоти (209мг, 0,49ммоль), АТУГ (390мг, 1,02ммоль) та піперидин (0,19мл, 1,95ммоль) у ДМФ (3мл), та суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 24 годин. Воду (30мл) додавали та суміш екстрагували діетиловим етером/етилацетат 4:1 (3×20мл). Комбіновані органічні екстракти промивали розсолем (30мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), та випарювали до залишку, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом 0-20% метанол в етилацетаті, з утворенням потрібної сполуки (116мг).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,31 (d, 3H), 1,55-1,78 (brm, 6H), 2,40 (brt, 1H), 3,40-3,90 (brm, 4H), 3,75 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,58 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 8,85 (brs, 1H); m/z 497 (M+H)<sup>+</sup>

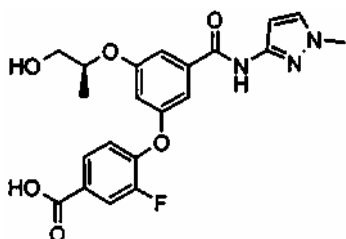
Наступні сполуки синтезували аналогічним чином з 3-флуор-4-(3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетоксії]-5-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]карбоніл)фенокси)бензойної кислоти та прийнятного аміну:

Приклад	Структура	m/z	ЯМР
---------	-----------	-----	-----

23a		499 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,31 (d, 3H), 3,58-3,78 (brm, 10H), 3,81 (s, 3H), 4,55 (sex, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 8,90 (brs, 1H)
23b		512 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,28 (d, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,51 (brm, 4H), 3,71 (m, 9H), 4,51 (m, 1H), 6,71 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 8,78 (brs, 1H)
23c		469 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 0,65 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 1,30 (m, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 6,72 (m, 3H), 6,90 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 9,50 (brs, 1H)
23d		509 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,22 (d, 3H), 1,48 (d, 4H), 1,82 (m, 4H), 3,30 (brs, 1H), 3,65 (d, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,20 (brm, 1H), 4,48 (sex, 1H), 4,60 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 9,11 (brs, 1H)
23e		483 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,25 (d, 3H), 1,40 (brs, 3H), 1,87 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,91 (brs, 1H), 3,67 (d, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,49 (sex, 1H), 4,62 (sex, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 9,18 (brs, 1H)
23f		499 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,27 (d, 3H), 2,62 (brs, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,74 (d, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,12 (brm, 2H), 4,27 (m, 1H), 4,41 (brm, 2H), 4,54 (sex, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,50 (m, 1H).
23 g		527 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,18 (d, 6H), 1,31 (d, 3H), 2,70 (brs, 1H), 3,64 (quin, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,15 (brm, 2H), 4,41 (m, 3H), 4,58 (sex, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 9,20 (brs, 1H).

3-Флуор-4-(3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]карбоніл)фенокси)бензойну кислоту отримували як описано нижче:

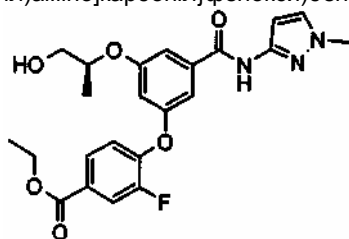
3-Флуор-4-(3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-5-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]карбоніл)фенокси)бензойна кислота



Розчин етил 3-флуор-4-(3-((1S)-2-гідрокси-1-метилетокси)-5-(((1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно)карбоніл)феноксibenзоату (1,8г, 3,94ммоль) у ТГФ (60мл) додавали до розчину літій гідроксид моногідрат (0,83г, 19,7ммоль) у воді (30мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин та ТГФ видаляли у вакуумі. Водні шари екстрагували етилацетатом (100мл) для видалення будь-яких забруднень, далі підкислювали 1М гідрохлоридною кислотою та екстрагували етилацетатом (2×100мл). Комбіновані екстракти сушили (MgSO<sub>4</sub>) та розчинник видаляли у вакуумі з утворенням потрібної сполуки (1,62г).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-DMSO): 1,23 (d, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,58 (sex, 1H), 4,82 (ore, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,81 (m, 2H), 10,82 (brs, 1H); m/z 430 (M+H)<sup>+</sup>

Етил 3-Флуор-4-(3-((1S)-2-гідрокси-1-метилетокси)-5-(((1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно)карбоніл)феноксibenзоат.



Цезій карбонат (8,3г, 25,4ммоль) додавали до суміші 3-гідрокси-5-(((1S)-2-гідрокси-1-метилетил)окси)-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду (3,7г, 12,7ммоль) та етил-3,4-дифлуорбензоату (2,36г, 12,7ммоль) у диметилацетаміді (60мл) та перемішували суміш і гріли при 115°C протягом 3 годин. Суміші давали охолонути до кімнатної температури та етилацетат (100мл) додавали. Суміш промивали водою (5×40мл), розсолем (40мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, та концентрували у вакуумі. Залишок хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю 50% етилацетату в ізогексані, з утворенням потрібної сполуки (1,8г).

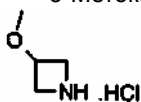
<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,31 (d, 3H), 1,41 (t, 3H), 3,72 (d, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,39 (q, 2H), 4,57 (sex, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,83 (m, 2H), 8,91 (brs, 1H). m/z 458 (M+H)<sup>+</sup>

Отримання 3-гідрокси-5-(((1S)-2-гідрокси-1-метилетил)окси)-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід описано у прикладі 12.

2-Метилазетидин, потрібний для отримання прикладу 23e отримували як описано у JOC, 26, 1961 138.

3-Метоксіязетидин гідрохлорид, потрібний для отримання прикладу 23f отримували так:

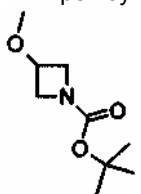
3-Метоксіязетидин гідрохлорид.



Розчин трет-бутил 3-метоксіязетидин-1-карбоксилат (0,32г, 1,71ммоль) у 3М гідроген хлорид в етилацетаті (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Летючі продукти видаляли у вакуумі, етилацетат додавали до залишку далі декантували та залишок сушили у вакуумі з утворенням потрібної сполуки. (0,16г)

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-DMSO): 3,21 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 9,08 (brs, 1H).



трет-бутил 3-метоксіязетидин-1-карбоксилат.



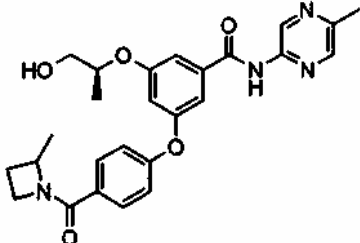
Натрій гідрид (60% дисперсія у маслі) (83мг, 3,46ммоль) додавали до трет-бутил 3-гідроксіязетидин-1-карбоксилату (J Med Chem., 44(1), 2001, 94) (0,3г, 1,73ммоль) у ТГФ (10мл), при 0°C, під аргоном. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин далі додавали йодметан (0,13мл, 4,15ммоль). Після перемішування при 0°C протягом 30 хвилин та при кімнатній температурі протягом 3 годин летючі продукти видаляли у вакуумі. Етилацетат (40мл) додавали та суміш промивали розсолем (40мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, та концентрували у вакуумі з утворенням потрібної сполуки. (0,32г).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,42 (s, 9H), 3,27 (s, 3H), 3,81 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 4,11 (m, 1H).

3-Ізопропоксиазетидин гідрохлорид, застосовуваний в отриманні прикладу 23d, отримували з трет-бутил 3-гідроксіязетидин-1-карбоксил ату аналогічно 3-метоксіязетидин гідрохлориду:

Структура	m/z	ЯМР
		$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,12 (d, 6H), 2,03 (brs, 1H), 3,60 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,50 (m, 1H).
		$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,11 (d, 6H), 1,41 (s, 9H), 3,56 (quin, 1H), 3,81 (m, 2H), 4,07 (t, 2H), 4,27 (m, 1H).

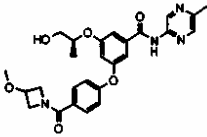
Приклад 24: 3-[(1S)-2-Гідрокси-1-метилетокси]-5-{4-[(2-метилазетидин-1-іл)карбоніл]фенокси}-N-(5-метилпіразин-2-іл)бензамід.



ДІІПА (0,20мл, 1,04ммоль) додавали до суспензії 4-(3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[(5-метилпіразин-2-іл)аміно]карбоніл)фенокси)бензойної кислоти (0,11г, 0,26ммоль), АТУГ (210мг, 0,55ммоль) та 2-метилазетидин (37мг, 0,52ммоль) у ДМФ (3мл) та суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 24 годин. Етилацетат (30мл) додавали та промивали водою (3×20мл), розсолем (20мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та випарювали до залишку, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішню з градієнтом 0-20% метанол в етилацетаті, з утворенням потрібної сполуки (54мг).

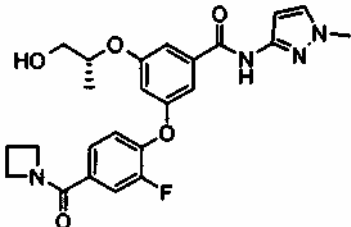
$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,23 (d, 3H), 1,40 (brs, 3H), 1,81 (brm, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 3,65 (d, 2H), 4,01 (m, 1H), 4,46 (sex, 1H), 4,61 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,91 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,56 (d, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,41 (s, 1H); m/z 477 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

Наступну сполуку синтезували аналогічним чином з 4-(3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[(5-метилпіразин-2-іл)аміно]карбоніл)фенокси)бензойної кислоти та прийнятного аміну:

Приклад	Структура	m/z	ЯМР
24a		493 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$	$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,31 (d, 3H), 2,07 (brs, 1H), 2,58 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,57 (brs, 1H), 9,55 (s, 1H);

Отримання 4-(3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[(5-метилпіразин-2-іл)аміно]карбоніл)фенокси)бензойної кислоти описано у прикладі 20.

Приклад 25: 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-Флуорфенокси]-5-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетоксії-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід.



Цезій карбонат (780мг, 2,40ммоль) додавали до суміші 3-гідрокси-5-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду (350мг, 1,2ммоль) та 1-(3,4-дифлуорбензоїл)азетидин (235мг, 1,2ммоль) у диметилацетаміді (5,0мл) та перемішували суміш і гріли при 160°C у реакторі 'Smith Creator Microwave' протягом 2 годин. Суміші давали повернутися до зовнішньої температури та тиску та розподіляли між етилацетатом (50мл) та водою (50мл). Етилацетатні шари відокремлювали, промивали водою (5×50мл) розсолем (50мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) та випарювали до залишку, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішню з градієнтом 0-10% метанол у ДХМ, та далі хроматографували препаративною ВЕРХ на зворотно-фазовій C18, застосовуючи 5-95% ацетонітрил (+0,2% ТФОК) у воді (+0,2% ТФОК) як елюент. А 10% забруднення залишалися. Це суміш (0,12г, 0,26ммоль) розчиняли у ДМФ (3мл) та імідазол (0,123г, 1,79ммоль) та трет-бутилдиметилсилілхлорид (77мг, 0,51ммоль) додавали. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 24 годин вод (30мл) додавали та матеріал екстрагували діетиловим етером (2×50мл).

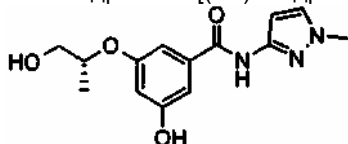


Комбіновані екстракти промивали розсолем (50мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) та випарювали до залишку, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом 0-10% метанол у хлороформі, та далі хроматографували препаративною ВЕРХ на зворотньо-фазовій С18, застосовуючи 5-95% ацетонітрил (+0,2% ТФОК) у воді (+0,2% ТФОК) як елюент. Хроматографі фракції тримали протягом ночі та ацетонітрил видаляли у вакуумі. Водний залишок підлужували насиченим водним розчином натрій гідрокарбонату та екстрагували етилацетатом (2×50мл) та комбіновані екстракти концентрували у вакуумі з утворенням потрібної сполуки. (30мг)

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,23 (d, 3H), 2,28 (quin, 2H), 2,80 (brs, 1H), 3,63 (d, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,22 (Dim, 4H), 4,46 (sex, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,99 (brs, 1H).  $m/z$  469 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

Отримання 3-гідрокси-5-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід описано нижче:

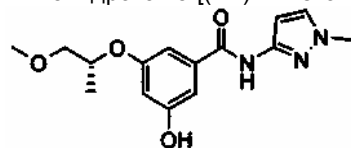
3-Гідрокси-5-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід



Йодтриметилсилан (6,64мл, 47ммоль) додавали до розчину 3-гідрокси-5-[(1R)-2-метокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду (2,86г, 9,38ммоль) в ацетонітрилі (120мл) та утворену суміш перемішували протягом 24 годин. Метанол (30мл) додавали та суміш перемішували протягом 30 хвилин, насичений калій карбонат (30мл) та насичений натрій тіосульфат (30мл) далі додавали та суміш перемішували протягом 20 хвилин. Ацетонітрил видаляли у вакуумі та вод (50мл) додавали. Суміш доводили до рН4 1М гідрохлоридною кислотою, екстрагували етилацетатом (3×100мл) та комбіновані екстракти промивали розсолем (50мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) та випарювали до залишку, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом 0-50% метанол в етилацетаті, з утворенням потрібної сполуки (1,75г).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $d_6$ -DMCO): 1,21 (d, 3H), 3,41-3,58 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,45 (sex, 1H), 4,79 (t, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 9,58 (s, 1H), 10,58 (brs, 1H).  $m/z$  292 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

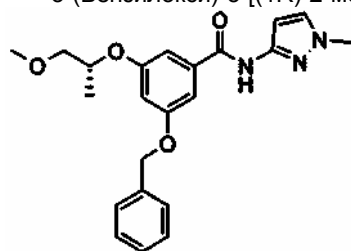
3-Гідрокси-5-[(1R)-2-Метокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід



3-(Бензилокси)-5-[(1R)-2-метокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду (4,23г, 0,011моль) розчиняли в етанолі (35мл) та ТГФ (35мл) та колбу вакуумували та продували аргоном (3 рази). 10% Паладій на вугіллі (0,42г) додавали та колбу вакуумували та під кінець продували воднем. Реакційну суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 20 годин до завершення реакції. Реакційну суміш вакуумували та продували азотом (3 рази). Каталізатор відфільтровували крізь целіт та фільтрат концентрували у вакуумі з утворенням потрібної сполуки (2,86г)

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,25 (d, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,43-3,60 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,54 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 9,11 (brs, 1H).  $m/z$  306 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

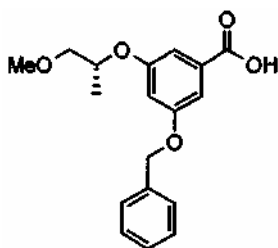
3-(Бензилокси)-5-[(1R)-2-метокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід



ДМФ (2 краплі) додавали до розчину 3-(бензилокси)-5-[(1R)-2-метокси-1-метилетокси]бензойної кислоти (3,79г, 0,012моль) та оксалілхлорид (1,25мл, 0,015моль) у ДХМ (60мл) та перемішували протягом 3 годин, наступні, як органічні фази видаляли у вакуумі. Сир матеріал розчиняли у ДХМ (30мл) та повільно додавали, при 0°C, при перемішуванні до суспензії 1-метил-1H-піразол-3-амін (1,22г, 0,013моль) та триетиламіну (3,5мл, 0,025моль) у ДХМ (30мл). Суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 24 годин та органічні фази випарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (100мл), промивали 1М водною гідрохлоридною кислотою (50мл) та розсолем (50мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та випарювали у вакуумі з утворенням сирого продукту, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю 50% етилацетату в ізогексані, з утворенням потрібної сполуки. (4,23г).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,31 (d, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,45-3,61 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,55 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,73 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,30-7,50 (m, 6H), 8,88 (brs, 1H).  $m/z$  396 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

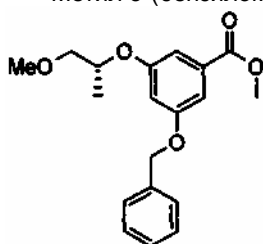
3-(Бензилокси)-5-[(1R)-2-метокси-1-метилетокси]бензойна кислота



Літій гідроксид моногідрат (1,30г, 0,03моль) у воді (40мл) додавали до розчину метил 3-(бензилокси)-5-[(1R)-2-метокси-1-метилетокси]бензоату (4,11г, 0,012моль) у ТГФ (80мл) та реакційну суміш перемішували протягом 20 годин при зовнішній температурі. ТГФ видаляли у вакуумі. Водний залишок доводили до рН3 1М гідрохлоридною кислотою та екстрагували етилацетатом (2×100мл). Комбіновані екстракти промивали розсоллом (50мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, та випарювали з утворенням потрібної сполуки (3,79г).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-DMCO): 1,21 (d, 3H), 3,25 (s, 3H, перекрито водою), 3,45 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,30-7,50 (m, 5H). m/z 315 (M-H)<sup>+</sup>

Метил 3-(бензилокси)-5-[(1R)-2-метокси-1-метилетокси]бензоат

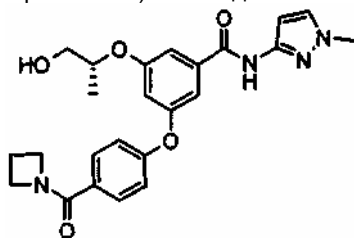


ДІАД (4,6г, 0,029моль) додавали краплями до розчину метил 3-гідрокси-5-[[фенілметил]окси]бензоату (6г, 0,023моль), (8)-(+)-1-метокси-2-пропанол (2,59г, 0,029моль) та трифенілфосфін (7,53г, 0,029моль) у ТГФ (100мл), під аргоном, при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години та при кімнатній температурі протягом 20 годин. Летючі продукти видаляли у вакуумі та ізогексан/етилацетат 2:1 додавали, а потім перемішували протягом 1 години. Білий твердий продукт видаляли фільтруванням та фільтрат випарювали до залишку, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом 0-20% етилацетату в ізогексані, з утворенням потрібної сполуки (5,11г).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,31 (d, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,45-3,60 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,57 (sex, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,76 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,40 (m, 5H). m/z 331 (M+H)<sup>+</sup>.

Отримання метил 3-гідрокси-5-[[фенілметил]окси]бензоат описано у прикладі 1.

Приклад 26: 3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід

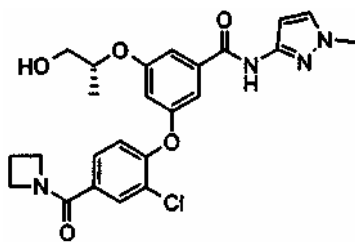


3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфенокси]-5-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду (0,23г, 0,48ммоль (60% чист)) та триетиламіну (0,2мл, 1,44ммоль) розчиняли в етанолі (8мл) та колбу вакуумували та продували аргоном (3 рази). 10% Паладій на вугіллі (23мг) додавали та колбу вакуумували та під кінець продували воднем. Реакційну суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 6 діб до завершення реакції. Реакційну суміш вакуумували та продували азотом (3 рази). Каталізатор відфільтровували крізь целіт та фільтрат концентрували у вакуумі до залишку, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом 0-10% метанол в етилацетаті. Забруднення залишалися на рівні 40%. Це суміш (0,27г, 0,6ммоль) розчиняли у ДМФ (5мл) та імідазол (0,29г, 4,2ммоль) та трет-бутилдиметилсилілхлорид (180мг, 1,2ммоль) додавали. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 20 годин вод (30мл) додавали та суміш екстрагували діетиловим етером (2 x 50мл). Комбіновані екстракти промивали розсоллом (50мл) сушили (MgSO<sub>4</sub>) та випарювали до залишку, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом 0-10% метанол в етилацетаті, та далі хроматографували препаративною ВЕРХ на зворотньо-фазовій C18, застосовуючи 5-95% ацетонітрил (+0,2% ТФОК) у воді (+0,2% ТФОК) як елюент. Хроматографічні фракції тримали протягом ночі та ацетонітрил видаляли у вакуумі. Водний залишок підлужували насиченим водним розчином натрій гідрокарбонату та екстрагували етилацетатом (2×50мл) та комбіновані екстракти концентрували у вакуумі з утворенням потрібної сполуки (28мг).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,32 (d, 3H), 2,38 (quin, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,30 (t, 4H), 4,60 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,68 (d, 2H), 9,28 (brs, 1H). m/z 451 (M+H)<sup>+</sup>

Отримання 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфенокси]-5-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід описано нижче:

3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфенокси]-5-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід

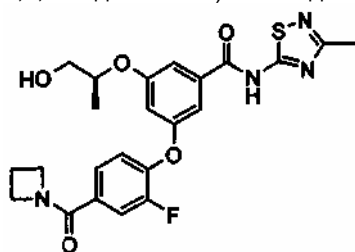


Цезій карбонат (1,12г, 3,44ммоль) додавали до суміші 3-гідрокси-5-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду (500мг, 1,72ммоль) та 1-(3-хлор-4-флуорбензоїл)азетидин (367мг, 1,72ммоль) у диметилацетаміді (5,0мл) та перемішували суміш і гріли при 160°C у реакторі 'Smith Creator Microwave' протягом 2 годин. Суміші давали повернутися до зовнішньої температури та тиску та розподіляли між етилацетатом (50мл) та водою (50мл). Етилацетатні шари відокремлювали, промивали водою (5×50мл) розсолем (50мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) та випарювали до залишку, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом 0-10% метанол в етилацетаті, та далі хроматографували препаративною ВЕРХ на зворотньо-фазовій C18, застосовуючи 5-95% ацетонітрил (+0,2% ТФОК) у воді (+0,2% ТФОК) як елюент. Забруднення залишалися при 40% рівні та це матеріал застосовували сирим на наступному етапі (0,21г).

m/z 485, 487 (M+H)<sup>+</sup>

Отримання 3-гідрокси-5-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід описано у прикладі 25.

Приклад 27: 3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(3-метил-1,2,4-тіадіазол-5-іл)бензамід

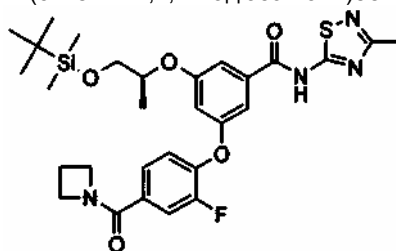


10% Гідрохлоридну кислоту (2мл) додавали до розчину 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси]-N-(3-метил-1,2,4-тіадіазол-5-іл)бензаміду (950мг, 1,58ммоль) у метанолі (20мл). Реакційну суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 1 години, насичений водний розчин натрій гідрокарбонату додавали та метанол випарювали. Водний залишок доводили до pH2 та екстрагували етилацетатом. Екстракти комбінували, промивали розсолем, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали у вакуумі з утворенням сирого продукту, який хроматографували на силікагелі, елюючи етилацетатом, з утворенням потрібної сполуки (400мг), яку перекристалізовували з етилацетату (т.пл. 173°C-175°C).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,3 (d, 3H), 2,4 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 3,75 (d, 2H), 4,2-4,4 (m, 4H), 4,6 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,5 (s, 1H). m/z 487 (M+H)<sup>+</sup>

Отримання 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси]-N-(3-метил-1,2,4-тіадіазол-5-іл)бензамід описано нижче:

3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси]-N-(3-метил-1,2,4-тіадіазол-5-іл)бензамід

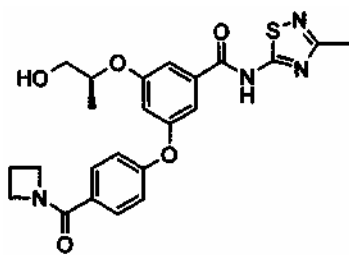


ДІІПА (0,8мл, 4,77ммоль) додавали до суспензії 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси]бензойної кислоти (800мг, 1,59ммоль), АТУГ (787мг, 2,07ммоль) та 5-аміно-3-метил-1,2,4 тіадіазол (549мг, 4,77ммоль) у ДМФ (10мл). Утворену суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 16 годин, додавали воду (150мл) та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракти комбінували, промивали розсолем, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали у вакуумі з утворенням сирого продукту, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю 75% етилацетату в ізогексані, з утворенням потрібної сполуки (950мг).

m/z 601 (M+H)<sup>+</sup>

Отримання 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси]бензойної кислоти описано у прикладі 8.

Приклад 28: 3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(3-метил-1,2,4-тіадіазол-5-іл)бензамід

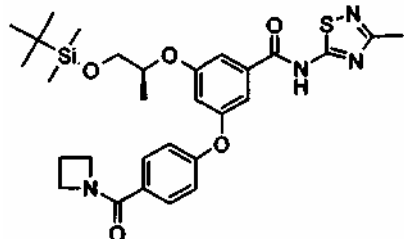


10% Гідрохлоридну кислоту (2мл) додавали до розчину 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-N-(3-метил-1,2,4-тіадіазол-5-іл)бензаміду (580мг, 1,0ммоль) у метанолі (20мл). Реакційну суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 1 години, додавали насичений водний розчин натрій гідрокарбонату та метанол випарювали. Водний залишок доводили до pH2 та екстрагували етилацетатом. Екстракти комбінували, промивали розсоллом, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, та випарювали у вакуумі з утворенням сирого продукту (275мг), який перекристалізовували з етилацетату (т.пл. 159°C-160°C).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,3 (d, 3H), 2,4 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 3,75 (d, 2H), 4,2 - 4,4 (m, 4H), 4,6 (m, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,65 (d, 2H). m/z 468 (M+H)<sup>+</sup>.

Отримання 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-N-(3-метил-1,2,4-тіадіазол-5-іл)бензамід описано нижче:

3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-N-(3-метил-1,2,4-тіадіазол-5-іл)бензамід

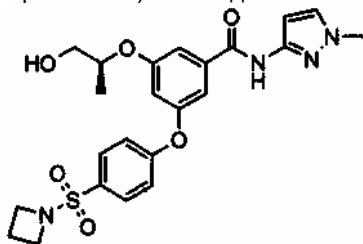


ДІІПА (0,5мл, 3,0ммоль) додавали до суспензії 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)бензойної кислоти (485мг, 1,0ммоль), АТУГ (495мг, 1,3ммоль) та 5-аміно-3-метил-1,2,4-тіадіазол (345мг, 3,0ммоль) у ДМФ (6мл). Утворену суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 16 годин, вод (90мл) додавали та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракти комбінували, промивали розсоллом, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали у вакуумі з утворенням сирого продукту, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю 75% етилацетату в ізогексані, з утворенням потрібної сполуки (580мг).

m/z 583 (M+H)<sup>+</sup>.

Отримання 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)бензойної кислоти описано у прикладі 20.

Приклад 29: 3-[4-(Азетидин-1-ілсульфоніл)фенокси]-5-((1S)-2-гідрокси-1-метилетоксії-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід

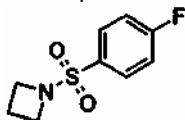


Суспензію 1-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]азетидин (108мг, 0,5ммоль), 3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетилокси)-5-гідрокси-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду (202мг, 0,5ммоль) та цезій карбонат (325мг, 1,0ммоль) у диметилацетаміді (10мл) гріли до 115°C протягом 4-5 годин. Воду додавали до реакційної суміші та екстрагували етилацетатом (3×30мл). Комбіновані органічні екстракти промивали насиченим розсоллом та сушили (MgSO<sub>4</sub>). Фільтрат концентрували у вакуумі та залишок хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю 20-80% етилацетату в ізогексані, з утворенням блідо-жовтого масла, яке спінилося у високому вакуумі (122мг).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-DMCO): 1,20 (d, 3H), 2,0 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 4,6 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,9 (app s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,3 (app s 1H), 7,5 (app s 1H), 7,6 (d, 1H), 7,8 (d, 2H); m/z 487 (M+H)<sup>+</sup>, 485 (M-H)<sup>-</sup>.

Отримання 3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетилокси)-5-гідрокси-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід описано у прикладі 5.

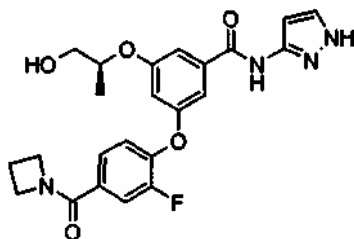
Отримання 1-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]азетидин описано нижче: 1-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]азетидин



Азетидин (0,25г, 4,35ммоль) додавали до розчину натрій гексаметилдисилілазид (0,85г, 4,6ммоль) у ТГФ (10мл) при 0°C та реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин. 4-флуорбензолсульфонілхлорид (0,85г, 4,35ммоль) далі додавали та реакційній суміші давали нагрітися до зовнішньої температури протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок переносили в етилацетаті та вод. Органічний шар відокремлювали та далі сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали з утворенням соскоподібного, жовтого твердого продукту (75мг).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 2,1 (m, 2H), 3,8 (t, 4H), 7,25 (app t, 2H), 7,85 (dd, 2H). m/z 216 (M+H)<sup>+</sup>

Приклад 30: 3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетоксі-N-1H-піразол-3-ілбензамід]

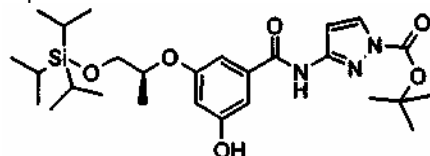


Суспензію трет-бутил 3-[(3-гідрокси-5-[(1S)-1-метил-2-[(триізопропілсиліл)етокси]бензоїл)аміно]-1H-піразол-1-карбоксилат (66мг, 0,12ммоль), 1-(3,4-дифлуорбензоїл)азетидин (24мг, 0,12ммоль) та цезій карбонат (59мг, 0,18ммоль) у ДМФ (2мл) гріли у мікрохвильовці при 150°C протягом 2 годин. Воду додавали до реакційної суміші та екстрагували етилацетатом (3×30мл). Комбіновані органічні шари промивали водою (3×25мл) та насиченим розсолон та далі сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали з утворенням жовто-оранжевого масла. Це очищали препаративною ВЕРХ, елюючи сумішшю 5-95% ацетонітрил у воді (0,2% ТФОК модифікатор), застосовуючи колонку Phenomenex Luna 10u C18(2) 100A (150×21,2мм); з утворенням білої піни (20мг)

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,05 (2H, m), 1,3 (d, 3H), 1,35 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,6 (m, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 8,5 (s br, 1H); m/z 455 (M+H)<sup>+</sup>, 453 (M-H)<sup>-</sup>

Синтез 1-(3,4-дифлуорбензоїл)азетидин описано у прикладі 8, синтез трет-бутил 3-[(3-гідрокси-5-[(1S)-1-метил-2-[(триізопропілсиліл)етокси]бензоїл)аміно]-1H-піразол-1-карбоксилат описано нижче:

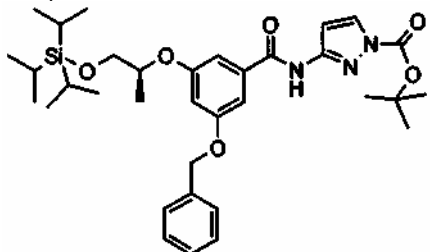
трет-бутил 3-[(3-гідрокси-5-[(1S)-1-метил-2-[(триізопропілсиліл)етокси]бензоїл)аміно]-1H-піразол-1-карбоксилат



Розчин трет-бутил 3-[(3-(бензилокси)-5-[(1S)-1-метил-2-[(триізопропілсиліл)етокси]бензоїл)аміно]-1H-піразол-1-карбоксилат (90мг, 0,144ммоль) у 1:1 суміш ТГФ/етанол вакуумували та продували азотом (×3). 10% Паладій на вугіллі додавали та реакційну суміш вакуумували та продували азотом та далі вакуумували та під кінець продували воднем. Реакційну суміш перемішували при зовнішній температурі в атмосфері водню протягом 6 годин. Паладієвий каталізатор фільтрували крізь діатомову землю. Фільтрат випарювали з утворенням сирого твердого продукту (70мг)

m/z 534 (M+H)<sup>+</sup>, 532 (M-H)<sup>-</sup>

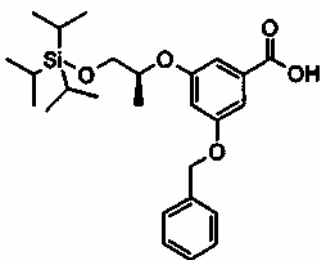
трет-бутил 3-[(3-(бензилокси)-5-[(1S)-1-метил-2-[(триізопропілсиліл)етокси]бензоїл)аміно]-1H-піразол-1-карбоксилат



ДІПА (0,21мл, 1,2ммоль) додавали до розчину 3-(бензилокси)-5-[(1S)-1-метил-2-[(триізопропілсиліл)етокси]бензойної кислоти (220мг, 0,48ммоль), АТУГ (228мг, 0,6ммоль), та трет-бутил 3-аміно-1H-піразол-1-карбоксилат (110мг, 0,6ммоль) у ДМФ (2мл) та реакційну суміш перемішували при зовнішній температурі протягом ночі. Воду додавали до реакційної суміші та екстрагували етилацетатом (3×25мл). Комбіновані органічні екстракти розділяли та промивали 1M гідрохлоридною кислотою, насиченим розчином натрій гідрокарбонату, насиченим розсолон, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 0%-50% етилацетату у гексанах, з утворенням прозорого масла (90мг)

m/z 624 (M+H)<sup>+</sup>, 622 (M-H)<sup>-</sup>

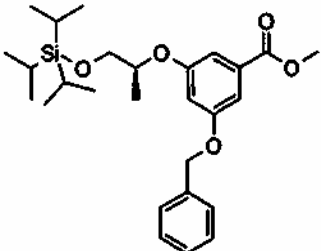
3-(Бензилокси)-5-[(1S)-1-метил-2-[(триізопропілсиліл)етокси]бензойна кислота



Літій гідроксид моногідрат (12,14г, 0,289моль) у воді (100мл) додавали до розчину метил 3-(бензилокси)-5-((1S)-1-метил-2-[(триізопропілсиліл)окси]етокси)бензоату (62г, 0,131моль) у ТГФ (300мл) та гріли до 43°C. Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин, ТГФ видаляли у вакуумі та утворену суміш підкислювали до pH 5 з 10% за масою/об'ємом лимонною кислотою. Це екстрагували етилацетатом (2×300мл) та комбіновані органічні шари сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали для отримання заголовної сполуки (60,2г).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): <sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,05 (s, 18H), 1,05-1,1 (m, 3H), 1,35 (d, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 6,8 (s, 1H), 7,3-7,5 (m, 7H). m/z 457 (M-H)<sup>+</sup>

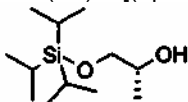
Метил 3-(бензилокси)-5-((1S)-1-метил-2-[(триізопропілсиліл)окси]етокси)бензоат



(2R)-1-[(Триізопропілсиліл)окси]пропан-2-ол (56,1г, 242ммоль) додавали до розчину метил 3-гідрокси-5-[[фенілметил]окси]бензоату (50г, 194ммоль) та трифенілфосфін (63,5г, 242ммоль) у безводному ТГФ (500мл), при до 0°C, а потім додавали ДІАД (47,6мл, 242ммоль) протягом 45 хвилин в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години та давали нагрітисся до кімнатної температури протягом години далі перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. ТГФ випарювали та додавали суміш етилацетату (80мл) та гексану (120мл). Цю суміш перемішували протягом 2 годин та фільтрували. Осад промивали сумішшю етилацетату (20мл) та гексану (180мл) та фільтрат випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією, елюючи сумішшю 1:20-1:10 етилацетатгексани, для отримання заголовної сполуки (65,5г).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,05 (s, 18H), 1,05-1,1 (m, 3H), 1,35 (d, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 4,5 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,2 (s, 1H). 7,3-7,5 (m, 6H). m/z 471 (M-H)<sup>+</sup>

(2R)-1-[(Триізопропілсиліл)окси]пропан-2-ол

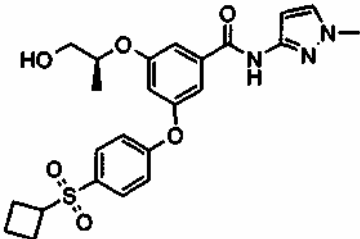


Триізопропілсилілхлорид (83,8мл, 390ммоль) додавали повільно протягом 15 хвилин до розчину (2K)-пропан-1,2-діолу (29,7г, 390ммоль) у ДМФ при 0°C (100мл) тримаючи температуру нижче 15°C. До цього додавали імідазол (66,4г, 975ммоль) та реакційній суміші давали нагрітисся до кімнатної температури та перемішували під аргонем протягом 20 годин. Реакційну суміш гасили 1M гідрохлоридною кислотою/діетиловим етером (300мл/800мл). Органічний шар відокремлювали та промивали 1M гідрохлоридною кислотою, а потім насиченим розсолем. Органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали. Очистка перегонкою при 10мм Hg, 90-104°C, дала заголовну сполуку як безбарвне масло (69,5г).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,05 (s, 18H), 1,05-1,1 (m, 3H), 1,05 (d, 3H), 2,55 (s, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,7 (dd, 1H), 3,85 (m, 1H).

Отримання метил 3-гідрокси-5-[[фенілметил]окси]бензоату описано у прикладі 1. Отримання трет-бутил 3-аміно-1H-піразол-1-карбоксилату описано у прикладі 3.

Приклад 31: 3-[4-(циклобутилсульфоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід

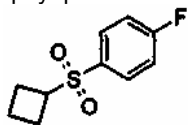


Суспензію 1-(циклобутилсульфоніл)-4-флуорбензолу (100мг, 0,47ммоль), цезій карбонату (162мг, 0,5ммоль) та 3-гідрокси-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-[(1S)-1-метил-2-[(триізопропілсиліл)окси]етокси]бензаміду (210мг, 0,47ммоль) у диметилацетаміді (10мл) гріли при 115°C протягом приблизно 6 годин. Воду додавали до реакційної суміші та екстрагували етилацетатом (3×40мл). Органічну фазу промивали водою (3×30мл), насиченим розсолем та сушили (MgSO<sub>4</sub>). Це випарювали та

залишок хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю 50-100% етилацетату у гексанах, з утворенням прозорого масла, як спінилося у високому вакуумі (65мг).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -ДМСО): 1,20 (d, 3H), 1,9 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,9 (app s, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,3 (app s 1H), 7,5 (app s 1H), 7,6 (d, 1H), 7,8 (d, 2H), 10,83 (br s, 1H);  $m/z$  486 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 484 ( $\text{M}-\text{H}^-$ )

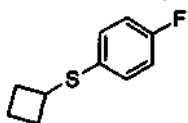
Отримання 1-(циклобутилсульфоніл)-4-флуорбензол описано нижче: 1-(циклобутилсульфоніл)-4-флуорбензол



1-(Циклобутилтіо)-4-флуорбензол (558мг, 3,05ммоль) розчиняли у ДХМ (10мл) та охолоджували до  $-15^\circ\text{C}$ . М-хлорпербензойну кислоту (1,11г, 6,44ммоль) додавали порціями, тримаючи температур між  $-15^\circ\text{C}$  та  $-10^\circ\text{C}$ . Охолоджувальну баню видаляли та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3-4 годин. Реакційну суміш розподіляли між ДХМ (40мл) та вод (40мл). Органічну фазу промивали натрій гідрокарбонат розчин, насиченим розсоллом, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) та утворений розчин випарювали з утворенням білого твердого продукту (578мг).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,0 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 7,2 (t, 2H), 7,9 (m, 2H)

1-(Циклобутилтіо)-4-флуорбензол



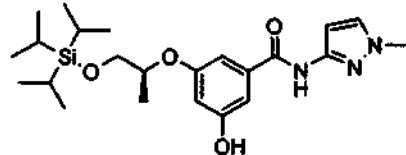
Суспензію 4-флуортіофенолу (0,5г, 3,9ммоль), цезій карбонат (1,39г, 4,3ммоль) та циклобутилброміду (0,58г, 4,3ммоль) у ДМСО (10мл) гріли до  $70^\circ\text{C}$  протягом ночі. Неорганічні солі відфільтровували та фільтрат розподіляли між діетиловим етером та водою. Водні шари далі екстрагували діетиловим етером (3×35мл). Комбіновані екстракти промивали водою (2×30мл), насиченим розсоллом, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та випарювали до блідо-жовтої рідини (0,65г).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,0 (m, 4H), 2,4 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 7,0 (t, 2H), 7,25 (m, 2H).

Синтез

3-гідрокси-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-((1S)-1-метил-2-[(триізопропілсиліл)окси]етокси)бензаміду описано нижче:

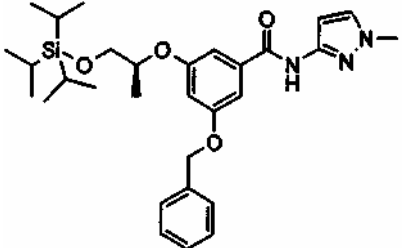
3-Гідрокси-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-((1S)-1-метил-2-[(триізопропілсиліл)окси]етокси)бензамід



10% Паладій на вугіллі додавали до 3-(бензилокси)-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-((1S)-1-метил-2-[(триізопропілсиліл)окси]етокси)бензаміду (21,7г, 40,4ммоль) у безводному ТГФ (480мл) під аргонем. Реакційну суміш дегазували та поміщали під воднем та перемішували протягом 16 годин. Атмосферу замінювали аргонем та суміш фільтрували крізь діатомову землю далі фільтрат випарювали та сушили у високому вакуумі протягом 1 години з утворенням заголовної сполуки (18,2г).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,05 (s, 18H), 1,05-1,1 (m, 3H), 1,3 (d, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 8,7 (s, 1H).  $m/z$  448 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 446 ( $\text{M}-\text{H}^-$ )

3-(Бензилокси)-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-((1S)-1-метил-2-[(триізопропілсиліл)окси]етокси)бензамід

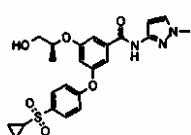


АТУГ (23,5г, 61,8ммоль) додавали до 3-(бензилокси)-5-((1S)-1-метил-2-[(триізопропілсиліл)окси]етокси)бензойної кислоти (23,6г, 51,5ммоль), а потім додавали ДМФ (140мл), та охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . 1-метил-1H-піразол-3-амін (6,00г, 61,8ммоль) додавали, а потім ДІІПА (21,3мл) та реакційну суміш перемішували під аргонем при  $0^\circ\text{C}$  протягом 3 годин. Розчинник випарювали та залишок розчиняли в етилацетаті (500мл) та промивали розчин лимонної кислоти (200мл), натрій гідрокарбонат розчин (150мл), та насиченим розсоллом (2×150мл). Органічний шар відокремлювали та сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та випарювали. Очистка колонковою хроматографією, елюючи сумішшю 1:4-1:1 етилацетат:гексани, дала заголовну сполуку як безбарвне масло (21,7г).



$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,05 (s, 18H), 1,05-1,1 (m, 3H), 1,3 (d, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 6,7 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,35-7,5 (m, 5H), 8,5 (s, 1H).  $m/z$  538 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

Отримання 3-(бензилокси)-5-((1S)-1-метил-2-[(триізопропілсиліл)окси]етокси)бензойної кислоти описано у прикладі 30.

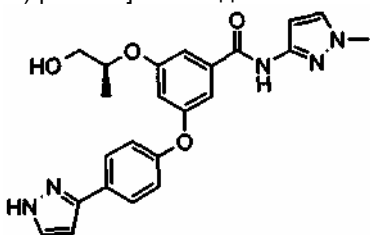
Наступну сполуку отримували аналогічно Приклад 31, від 3-гідрокси-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-((1S)-1-метил-2-[(триізопропілсиліл)окси]етокси)бензамід та 1-(циклопропілсульфоніл)-4-флуорбензол

Приклад	СТРУКТУРА	m/z	ЯМР
31A		472 (M+H) <sup>+</sup> , 470 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,05 (m, 2H), 1,3 (m, 3H), 1,35 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,55 (m, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,85 (app s, 1H), 7,1 (d, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 8,5 (br s, 1H)

1-(Циклопропілсульфоніл)-4-флуорбензол отримували аналогічним чином для отримання 1-(циклобутилсульфоніл)-4-флуорбензолу, описаного у прикладі 31.

Структура	m/z	ЯМР
		<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,05 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 7,2 (t, 2H), 7,9 (m, 2H)
		<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 0,7 (m, 2H), 1,05 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 7,0 (t, 2H), 7,35 (m, 2H)

Приклад 32: 3-[(1S)-2-Гідрокси-1-метилетоксид-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-[4-(1H-піразол-3-іл)феноксид]бензамід

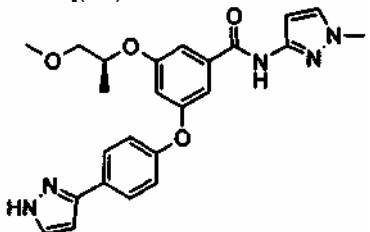


Триметилсилілідрид (0,080мл, 0,559ммоль) додавали до розчину 3-[(1S)-2-метокси-1-метилетоксид]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-[4-(1H-піразол-3-іл)феноксид]бензаміду (50мг, 0,112ммоль) в ацетонітрилі (2мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (15мл) та гасили додаванням насиченого водного натрій гідрокарбонату розчин (20мл). Органічну фазу промивали насиченим водним розчином тіосульфату (20мл) та сушили (MgSO<sub>4</sub>). Летючі продукти видаляли при зниженому тиску та утворене масло очищали хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 0-100% етилацетату в ізогексані, з утворенням заголовної сполуки як безбарвного твердого продукту (40мг).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,21 (d, 3H), 3,59-3,72 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,35-4,47 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,64 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,06-7,13 (m, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,58-7,65 (m, 3H), 9,64 (s, 1H); m/z 434 (M+H)<sup>+</sup>.

Отримання 3-[(1S)-2-метокси-1-метилетоксид]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-[4-(1H-піразол-3-іл)феноксид]бензамід описано нижче:

3-[(1S)-2-Метокси-1-метилетоксид]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-[4-(1H-піразол-3-іл)феноксид]бензамід

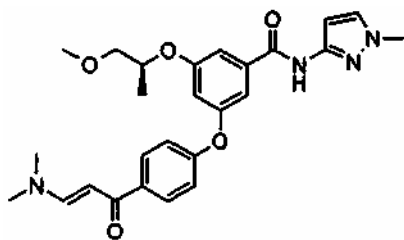


Суміш 3-[4-[(2E)-3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]феноксид]-5-[(1S)-2-метокси-1-метилетоксид]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду (100мг, 0,209ммоль) та гідрозин гідрату (0,204мл, 4,18ммоль) в етанолі (3мл) гріли до 100°C протягом 5 хвилин у мікрохвильовці 'Smith Creator'. Летючі продукти видаляли у вакуумі з утворенням продукту як безбарвної піни (92мг).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,26 (d, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,41 - 3,49 (m, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,48-4,60 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,57-7,72 (m, 3H), 9,42 (s, 1H); m/z 448 (M+H)<sup>+</sup>.

3-[4-[(2E)-3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]феноксид]-5-[(1S)-2-метокси-1-метилетоксид]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід

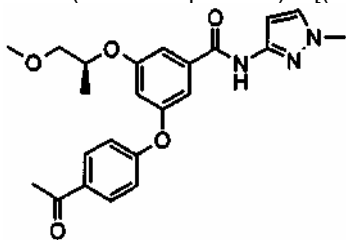




Суміш 3-(4-ацетилфенокси)-5-[(1S)-2-метокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду (812мг, 1,92ммоль) та N,N-диметилфамід диметилацеталь (10,2мл, 77ммоль) гріли до 100°C у мікрохвильовці 'Smith Creator' протягом 140 хвилин. Летючі продукти видаляли при зниженому тиску та утворене масло очищали хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 0-20% метанол у ДХМ, з утворенням потрібного продукту (765мг).

$m/z=479$  (M+H)<sup>+</sup>

3-(4-Аіетилфенокси)-5-[(1S)-2-Метокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід

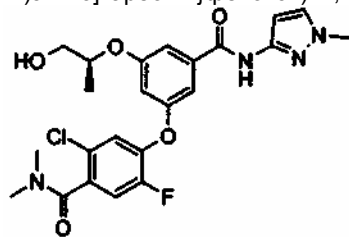


Суміш 3-гідрокси-5-[(1S)-2-метокси-(1-метилетил)окси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду (400мг, 1,31ммоль), PS-BEMP (2-трет-бутиліміно-2-діетиламіно-1,3-диметил-пергідро-1,3,2-діаза-фосфорин, полімер-зв'язаний, завантаження 2,2ммоль/г) (894мг, 1,97ммоль), калій бензоату (210мг, 1,31ммоль) та 4-флуорацетофенону (0,160мл, 1,31ммоль) у NMP (10мл) гріли до 200°C у мікрохвильовці 'Smith Creator' протягом 1 години. Основу на полімері відфільтровували та смоли промивали етилацетатом (100мл). Органічну фазу розподіляли у воді (100мл) при цьому розсіл додали для розділення шарів. Водну фазу промивали двічі етилацетатом (50мл) та далі викидали. Комбіновані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином літій хлориду (2×100мл), 2М розчином натрій гідроксиду (2×100мл), водою (2×100мл), розсолем (100мл) та сушили (MgSO<sub>4</sub>). Летючі продукти видаляли та утворене масло очищали на силікагелі, елюючи сумішшю 0-100% етилацетату в ізогексані, з утворенням потрібного продукту як безбарвної піни (276мг).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,28 (d, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,52 (dd, 1H), 3,58 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,56 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,98-7,08 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,58 (s, 1H);  $m/z$  424 (M+H)<sup>+</sup>

Отримання 3-гідрокси-5-[(1S)-2-метокси-(1-метилетил)окси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід описано у прикладі 12.

Приклад 33: 2-Хлор-5-флуор-4-(3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]карбоніл)фенокси)-N,N-диметилбензамід



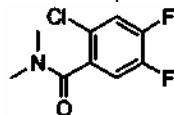
Суспензію 3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетилокси)-5-гідрокси-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду (200мг, 0,477ммоль), калій карбонату (136мг, 0,95ммоль) та 2-хлор-4,5-дифлуор-1H,М-диметилбензаміду (106мг, 0,45ммоль) в ацетонітрилі (3,5мл) гріли у мікрохвильовому реакторі при 160°C протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували ДХМ (2×6мл). Органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок далі хроматографували препаративною зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи градієнт 5-95% ацетонітрил у воді (що містить 0,2%ТФОК) на колонці Phenomenex Luna 10u C18 (2) 100A (150×21,2мм) з утворенням заголовної сполуки (37мг).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-DMCO): 1,22 (d, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 3,44-3,58 (brm, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,56 (m, 1H), 4,83 (t, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 7,36-7,45 (gl, 2H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 10,84 (brs, 1H).  $m/z$  491, 493 (M+H)<sup>+</sup> 489, 49 (M-H)<sup>-</sup>

Отримання 3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетилокси)-5-гідрокси-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду описано у прикладі 5.

Отримання 2-хлор-4,5-дифлуор-N,N-диметилбензаміду описано нижче:

2-Хлор-4,5-дифлуор-N,N-диметилбензамід

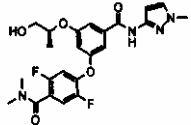


Розчин 2-хлор-4,5-дифлуорбензойної кислоти (385мг, 2,0ммоль) у ДХМ (5мл) обробляли (1-хлор-2-метилпроп-1-ен-1-іл)диметиламіном (293мг, 2,2ммоль) та перемішували під аргоном протягом 1 години. Суміш

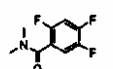
далі обробляли триетиламіном (0,56мл, 4,0ммоль) та 2М розчином диметиламіну у ТГФ (1,2мл, 2,4ммоль), та перемішували протягом 18 годин. Суміш розбавляли ДХМ (5мл) та 2М гідрохлоридною кислотою (4мл) та розділяли. Органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували у вакуумі для отримання заголовної сполуки (425мг). Залишок застосовували без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-ДМСО): 2,77 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 7,58 (m, 1H), 7,80 (m, 1H).

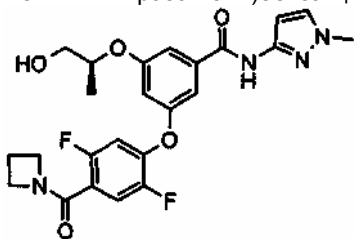
Наступну сполуку отримували з 3-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетилокси)-5-гідрокси-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду та 2,4,5-трифлуор-N,N-диметилбензаміду аналогічно прикладу 33.

Приклад	Структура	m/z	ЯМР
33а		475 (M+H) <sup>+</sup> 473 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -ДМСО): 1,22 (d, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,44-3,59 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,56 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 10,83 (brs, 1H).

2,4,5-Трифлуор-N,N-диметилбензамід отримували аналогічно 2-хлор-4,5-дифлуор-N,N-диметилбензаміду.

Структура	m/z	ЯМР
		<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -ДМСО): 2,83 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 7,53-7,68 (brm, 2H).

Приклад 34: 3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2,5-дифлуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід

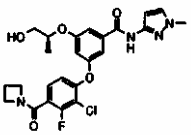
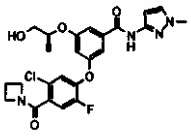


Розчин 2,4,5-трифлуорбензойної кислоти (123мг, 0,7ммоль) у ДХМ (1,7мл) обробляли (1-хлор-2-метилпроп-1-ен-1-іл)диметиламіном (103мг, 0,77ммоль) та перемішували під аргоном протягом 1 години. Суміш далі обробляли триетиламіном (0,29мл, 2,1ммоль) та азетидин гідрохлоридом (78мг, 0,84ммоль) перед перемішуванням протягом 18 годин. Суміш розбавляли ДХМ (5мл) та 2М гідрохлоридною кислотою (4мл) та розділяли. Органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок обробляли суспензією 3-гідрокси-5-[[[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду (200мг, 0,477ммоль) та калій карбонату (284мг, 2,05ммоль) в ацетонітрилі (3,5мл), гріли у мікрохвильовому реакторі при 160°C протягом 1,5 годин. Реакційну суміш фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок далі хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю 0-15% метанол в етилацетаті, з утворенням заголовної сполуки (74мг).

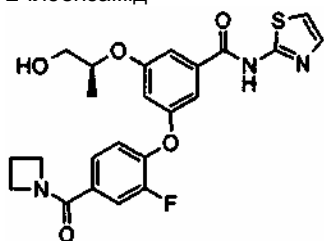
<sup>1</sup>H ЯМР δ (d<sub>6</sub>-ДМСО): 1,23 (d, 3H), 2,18-2,30 (m, 2H), 3,44-3,58 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,98-4,11 (m, 4H), 4,57 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,53-7,58 (m, 2H), 10,83 (brs, 1H; m/z 487 (M+H)<sup>+</sup>

Отримання 3-гідрокси-5-[[[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду описано у прикладі 12.

Наступні сполуки отримували аналогічним чином з 3-гідрокси-5-[[[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]окси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду та прийнятої бензойної кислоти.

Приклад	Структура	m/z	ЯМР
34a		503, 505 (M+H) <sup>+</sup> 501, 503 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -ДМСО): 1,23 (d, 3H), 2,19-2,29 (m, 2H), 3,44-3,58 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,02-4,09 (m, 4H), 4,56 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 10,82 (brs, 1H).
34b		503, 505 (M+H) <sup>+</sup> 501, 503 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (d <sub>6</sub> -ДМСО): 1,22 (d, 3H), 2,18-2,28 (m, 2H), 3,44-3,57 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,94 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 10,83 (brs, 1H).

Приклад 35: 3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід

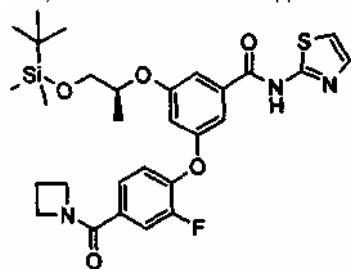


10% Гідрохлоридну кислоту (2мл) додавали до розчину 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду (585мг, 1,0ммоль) у метанолі (20мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, додавали насичений водний розчин натрій гідрокарбонату та метанол випарювали. Водний залишок доводили до pH2 та екстрагували етилацетатом. Екстракти комбінували, промивали розсоллом, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали у вакуумі з утворенням сирого продукту, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю 1% метанол в етилацетаті, з утворенням потрібної сполуки (283мг).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,3 (d, 3H), 2,4 (m, 2H), 3,75 (d, 2H), 4,2-4,4 (m, 4H), 4,6 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,5 (d, 1H). m/z 472 (M+H)<sup>+</sup>

Отримання 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду описано нижче:

3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід

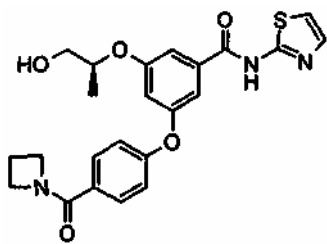


ДІІПА (0,5мл, 3,0ммоль) додавали до суспензії 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)бензойної кислоти (503мг, 1,0ммоль), АТУГ (495мг, 1,3ммоль) та 2-аміно-1,3 тіазолу (300мг, 3,0ммоль) у ДМФ (6мл). Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, воду (90мл) додавали та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракти комбінували, промивали розсоллом, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали у вакуумі з утворенням сирого продукту, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю 75% етилацетату в ізогексані, з утворенням потрібної сполуки (585мг).

m/z 586 (M+H)<sup>+</sup>.

Отримання 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)бензойної кислоти описано у прикладі 8.

Приклад 36: 3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід

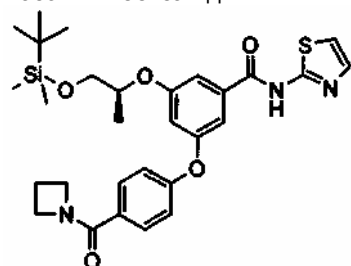


10% Гідрохлоридну кислоту (1мл) додавали до розчину 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду (284мг, 0,5ммоль) у метанолі (10мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, насичений водний розчин натрій гідрокарбонату додавали та метанол випарювали. Водний залишок доводили до рН2 та екстрагували етилацетатом. Екстракти комбінували, промивали розсоллом, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, та випарювали у вакуумі з утворенням сирого продукту, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю 1% метанол в етилацетаті, з утворенням потрібної сполуки (113мг).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,3 (d, 3H), 2,4 (m, 2H), 3,75 (d, 2H), 4,2 - 4,4 (m, 4H), 4,6 (m, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,0 (m, 3H), 7,2 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,65 (d, 2H). m/z 454 (M+H)<sup>+</sup>.

Отримання 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду описано нижче:

3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід

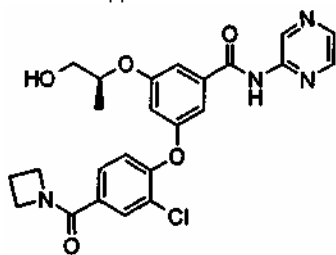


ДІІПА (0,25мл, 1,5ммоль) додавали до суспензії 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)бензойної кислоти (243мг, 0,5ммоль), АТУГ (248мг, 0,65ммоль) та 2-аміно-1,3 тіазолу (150мг, 1,5ммоль) у ДМФ (3мл). Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, воду (45мл) додавали та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракти комбінували, промивали розсоллом, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали у вакуумі з утворенням сирого продукту, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю 75% етилацетату в ізогексані, з утворенням потрібної сполуки (284мг).

m/z 568 (M+H)<sup>+</sup>

Отримання 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)бензойної кислоти описано у прикладі 20.

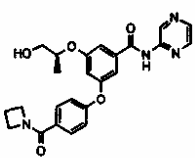
Приклад 37: 3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфенокси]-5-((1S)-2-гідрокси-1-метилетокси)-N-піразин-2-ілбензамід



Суміш 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-N-піразин-2-ілбензаміду (37мг, 0,062ммоль) у метанолі (0,5мл) та 3,5М гідрохлоридної кислоти (0,018мл) перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Розчин доводили до рН6 насиченим водним розчином натрій гідрокарбонату та летючі продукти видаляли у вакуумі. Залишок переносили у етилацетат (10мл) та промивали водою (2мл), розсоллом (2мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та розчинники видаляли у вакуумі з утворенням сирого продукту, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю 0-10% метанол в етилацетаті, з утворенням потрібної сполуки як білої піни (21мг).

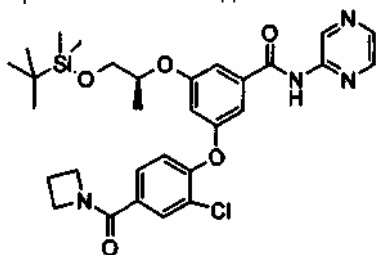
<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,3 (d, 3H), 2,05 (b, 1H), 2,4 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,2-4,5 (bd, 4H), 4,55 (m, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,5 (b, 1H), 9,60 (s, 1H). m/z 483 (M+H)<sup>+</sup>

Наступну сполуку синтезували аналогічним чином з 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-N-піразин-2-ілбензаміду:

Приклад	Структура	m/z	ЯМР
37a		449 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,3 (d, 3H), 2,35 (quin, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,20-4,40 (bd, 4H), 4,6 (m, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,5 (d, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,55 (s, 1H).

Отримання 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил-(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-N-піразин-2-ілбензаміду описано нижче:

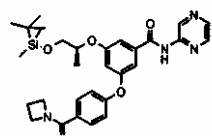
3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-N-піразин-2-ілбензамід



1-Хлор-N,N,2-триметил-1-пропентамін (0,073мл, 0,55ммоль) додавали до розчину 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)бензойної кислоти (260мг, 0,5ммоль) у ДХМ (10мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. 2-Аміно-5-метилпіразин (95мг, 1ммоль) та піридин (0,081мл, 1,0ммоль) додавали та реакційну суміш перемішували протягом ще 30 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі. Воду (10мл) додавали та суміш екстрагували етилацетатом (2×10мл). Екстракти комбінували та промивали 1Н лимонною кислотою, вод (10мл) та розсолем (10мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, та випарювали у вакуумі з утворенням сирого продукту, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом 50-100% етилацетату в ізогексані, з утворенням потрібної сполуки (37мг).

m/z 597 (M+H)<sup>+</sup>

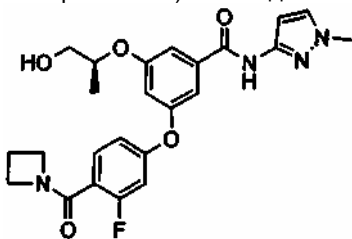
3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)-N-піразин-2-ілбензамід отримували аналогічним чином з 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)бензойної кислоти:

Структура	m/z	ЯМР
	563 (M-H) <sup>-</sup>	

Отримання 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлорфенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)бензойної кислоти описано у прикладі 8a.

Отримання 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси)бензойної кислоти описано у прикладі 20.

Приклад 38: 3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-3-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетоксі]-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензамід



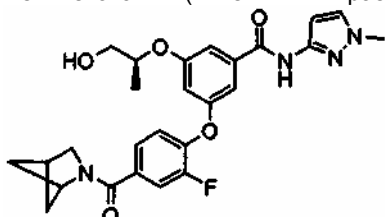
3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлор-3-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетоксі]-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензамід (162мг, 0,322ммоль) розчиняли у метанолі (10мл). Триетиламін (97мг, 0,967ммоль) додавали та колбу вакуумували та продували азотом (3 рази). 10% Паладій на вугіллі (25мг) додавали та колбу вакуумували та під кінець продували воднем. Реакційну суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 7 діб до завершення реакції. Реакційну суміш вакуумували та продували азотом (3 рази). Каталізатор відфільтровували, фільтрат концентрували у вакуумі та очищали препаративною зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи градієнт 5-95% ацетонітрил у воді (що містить 0,2%ТФОК) на колонці Phenomenex Luna 10u C18 (2) 100A з утворенням заголовної сполуки (60мг).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,31 (d, 3H), 2,32 (m, 2H), 3,78 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,16 (t, 2H), 4,72 (t, 2H), 4,69 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 10,16 (brs, 1H).

H). m/z 469 (M+H)<sup>+</sup>

Отримання 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-хлор-3-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензаміду описано у прикладі 34а.

Приклад 39: 3-[4-(2-Азабіцикло[2,1,1]гекс-2-илкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід



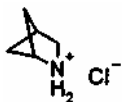
ДІІПА (0,80мл, 4,32ммоль) додавали до суспензії 3-флуор-4-(3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]карбоніл)фенокси)бензойної кислоти (230мг, 0,54ммоль), АТУГ (430мг, 1,29ммоль) та 2-азабіцикло[2,1,1]гексан гідрохлориду (96мг, 0,81ммоль) у ДМФ (4мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Етилацетат додавали та промивали водою (3×30мл), розсолем (30мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), та випарювали до залишку, який хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом 0-10% метанолу у ДХМ, з утворенням потрібної сполуки (51мг).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,21 (d, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,51 (brm, 1H), 1,92 (m, 2H), 2,15 (t, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,37 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,30-7,50 (brm, 1H), 8,61 (brs, 1H); m/z 495 (M+H)<sup>+</sup>

Отримання 3-флуор-4-(3-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-5-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]карбоніл)фенокси)бензойної кислоти описано у прикладі 23.

Отримання 2-азабіцикло[2,1,1]гексан гідрохлориду описано нижче:

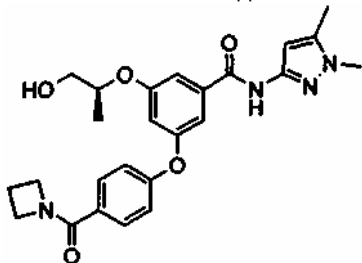
2-Азабіцикло[2,1,1]гексан гідрохлорид



Суміш етил 2-азабіцикло[2,1,1]гексан-2-карбоксилату (0,35г, 2,25ммоль) та концентрованої гідрохлоридної кислоти (10мл) гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 4 годин, охолоджували та летючі продукти видаляли у вакуумі. Толуол додавали і далі видаляли у вакуумі та утворений продукт сушили при зниженому тиску з утворенням потрібної сполуки, яку застосовували без подальшої очистки (0,24г).

Етил 2-азабіцикло[2,1,1]гексан-2-карбоксилат отримували згідно з літературним прецедентом (J.Org. chem. 1998, 63, 8558) та спектроскопічні дані є у згоді з літературними значеннями.

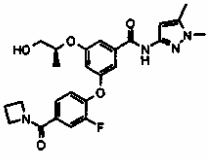
Приклад 40: 3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-N-(1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)-5-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]бензамід



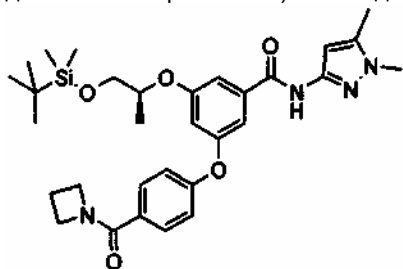
3,5М гідрохлоридну кислоту (1,0мл) додавали до розчину 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)фенокси]-5-[(1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси]-N-(1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)бензаміду (232мг, 0,4ммоль) у метанолі (10мл). Реакційну суміш перемішували протягом 45 хвилин, далі додавали насичений водний розчин натрій гідрокарбонату і рН доводили до 7. Суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (50мл), промивали водою (25мл) та розсолем (25мл). Сушили (MgSO<sub>4</sub>) та концентрували до білої піни. Сирий продукт очищали хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 0-10% метанолу в етилацетаті, для утворення потрібного продукту як білої піни (123мг).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,39 (d, 3H), 2,21 (br s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,73 (br s, 2H), 4,24 (br s, 2H), 4,34 (br s, 2H), 4,52 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 8,49 (s, 1H). m/z 465 (M+H)<sup>+</sup>

Наступний приклад отримували аналогічним чином з 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфенокси]-5-[(1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетокси]-N-(1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)бензаміду

Приклад	Структура	m/z	ЯМР
40a		483 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,39 (d, 3H), 2,17 (br s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,49 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,73 (br s, 2H), 4,23 (br s, 2H), 4,35 (br s, 2H), 4,50 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H)

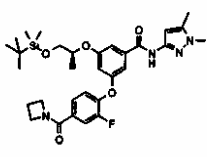
3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)Феноксi]-5-((1S)-2-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-1-метилетокси)-N-(1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)бензамід



ДІПА (517мг, 3,00ммоль) додавали до розчину 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)феноксi]-5-((1S)-2-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-1-метилетокси)бензойної кислоти (364мг, 0,75ммоль), 3-аміно-1,5-диметилпіразолу (100мг, 0,90ммоль) та АТУГ (599мг, 1,58ммоль) у ДМФ (3,0мл) та суміш перемішували протягом 24 годин. Воду (25мл) додавали та суміш екстрагували етилацетатом (2×25мл) сушили (MgSO<sub>4</sub>) та концентрували до коричневого масла. Сирий продукт очищали хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетатом, з утворенням потрібного продукту як прозорого масла. (232мг).

m/z 480 (M+H)<sup>+</sup>

3-[4-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфеноксi]-5-((1S)-2-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-1-метилетокси)-N-(1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)бензамід, застосовуваний в отриманні прикладу 40a, отримували аналогічним чином з 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфеноксi]-5-((1S)-2-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-1-метилетокси)бензойної кислоти.

Структура	m/z	ЯМР
	497 (M+H) <sup>+</sup>	

Отримання 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)феноксi]-5-((1S)-2-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-1-метилетокси)бензойної кислоти описано у прикладі 20.

Отримання 3-[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-флуорфеноксi]-5-((1S)-2-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-1-метилетокси)бензойної кислоти описано у прикладі 8.

3-Аміно-1,5-диметилпіразол є сполукою, чие отримання описано у літературі (J.Het. Chem. 1982, 19(6). 1267).

Біологічні тести:

Біологічну дію сполуки формули (I) можна тестувати таким чином:

(1) Ферментна активність

Ферментну активність рекомбінантної панкреатичної GLK людини можна вимірювати інкубуванням GLK, АТФ та глюкоз. Швидкість утворення продукту можна визначати аналізом сполучення з G-6-P дегідрогеназою, NADP/NADPH системою та вимірюванням лінійного збільшення з часом оптичної густини при 340nm (Matschinsky et al 1993). Активація GLK сполуками може бути оціненою, застосовуючи цей аналіз у присутності або відсутності GLKRP, як описано у Brocklehurst et al (Diabetes 2004, 53, 535-541).

Отримання рекомбінантних GLK та GLKRP:

кДНК GLK та GLKRP людини отримували ПЛП з людини панкреатичної та печінкової мРНК відповідно, застосовуючи способи, описані у Sambrook J, Fritsch EF & Maniatis T, 1989. ПЛП-праймери створювали згідно з послідовностями кДНК GLK та GLKRP, показаними Tanizawa et al 1991 та Bonthron, D.T. et al 1994 (останній коректовано Warner, J.P. 1995).

Клонування у вектори Bluescript II

GLK та GLKRP кДНК клонували у E. coli, застосовуючи систему рекомбінантного клонування векторів pBluescript II, (Short et al 1998), подібну до застосовуваної Yanisch-Perron C et al (1985), що містить реплікон на основі полілінкерного фрагменту ДНК E.coli що містить набір унікальних рестрикційних сайтів, фланкованих послідовностями промотору бактеріофагу T3 та T7; початком реплікації нитчастого фагу та маркерним геном резистентності до ампіциліну.

Перетворення

Перетворення E. Coli загалом проводили електропорацією. 400мл культур штамів DH5a або BL21(DE3)

виросли у L-середовищі до ОГ 600 0,5 та збирали центрифугуванням при 2000g. Клітини промивали двічі у льодяній деіонізованій воді, ресуспендували у 1мл 10% гліцерину та зберігали в аліквотах при -70°C. Лігаційні суміші знесолювали, застосовуючи мембрани Millipore V series™ (0,0025мм розмір пор). 40мл клітин інкубували з 1мл лігаційної суміші або плазмідної ДНК на льоді протягом 10 хвилин у електропорацій-них кюветах 0,2см, та далі імпульсували, застосовуючи апарат Gene Pulser™ (BioRad) при 0,5кВ·см<sup>-1</sup>, 250мФ. Трансформанти були вибрані на L-агарі з добавкою тетрацикліну при 10мг/мл або ампіциліну при 100мг/мл.

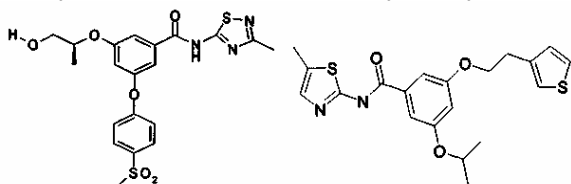
#### Експресія

GLK експресували з вектору рTB375NBSE у клітинах E.coli BL21, отримуючи рекомбінантний білок, що містить закінчення 6-His поруч з N-термінальним метіоніном. Альтернативно, ще один придатний вектор є рET21(+)-ДНК, Novagen, Cat number 697703. Закінчення 6-His застосовували для очистки рекомбінантного білку на колонці з нікель-нітрилотриоцтовою кислотою від Qiagen (cat no 30250).

GLKRP експресували з вектору рFLAG CTC (IBI Kodak) у клітинах E.coli BL21, отримуючи рекомбінантний білок, що містить C-термінальний FLAG tag. Білок очищали спочатку іонообміном на DEAE Sepharose, а потім використанням FLAG tag для кінцевої очистки на імуноафінній колонці M2 anti-FLAG від Sigma-Aldrich (cat no. A1205).

#### (2) Тест пероральної толерантності до глюкози (OGTT)

Пероральну толерантність до глюкози аналізували на свідомих ожирілих щурах Zucker fa/fa (віком 12-13 тижнів або старше), яких харчували високожирною їжею (45% ккал жиру) для принаймні два тижні перед експериментом. Тварини голодували протягом 2 годин перед застосування для експериментів. Тест-сполуку або середовище вводили перорально за 120 хвилин перед пероральним застосуванням розчину глюкози у дозі 2г/кг ваги тіла. Рівні глюкози крові вимірювали, застосовуючи глюкометр Accusheck зі зразків крові з хвоста у відмінних точках часу перед та після застосування глюкози (перебіг часу 60 хвилин). Криві рівнів глюкози у крові у часі отримували та розраховували площу під кривою (AUC) протягом 120 хвилин (час застосування глюкози вважали нульовим). Процент зниження у відхиленні глюкози визначали, застосовуючи AUC у середовище-контрольній групі як нульовий процент зниження.



#### Приклад 3а

#### Приклад II107

Сполуки винаходу загалом активують глюкокіназу з величиною ЕК<sub>50</sub> менше приблизно 500М. Наприклад, Приклад 3а має ЕК<sub>50</sub> 50нМ.

Приклад 3а та приклад 11107 у WO 03/015774 мають дуже подібні значення ЕК<sub>50</sub>. Однак приклад 3а має чудову пероральну дію та виявляє активність OGTT 17% при 3мг/кг а приклад 11107 у WO 03/015774 не активує при 10мг/кг.

#### Посилання

- Printz, R. L., Magnuson, M. A. and Granner, D. K. (1993) Annual Review Nutrition 13, 463-96
- DeFronzo, R. A. (1988) Diabetes 37, 667-87
- Froguel, P., Zouali, H., Vionnet, N., Velho, G., Vaxillaire, M., Sun, F., Lesage, S., Stoffel, M., Takeda, J. and Passa, P. (1993) New England Journal Medicine 328, 697-702
- Bell, G. I., Pilkis, S. J., Weber, I. T. and Polonsky, K. S. (1996) Annual Review of Physiology 58, 171-86
- Velho, G., Petersen, K. F., Perseghin, G., Hwang, J. H., Rothman, D. L., Pueyo, M. E., Cline, G. W., Froguel, P. and Shulman, G. I. (1996) Journal of Clinical Investigation 98, 1755-61
- Christesen, H. B., Jacobsen, B. B., Odili, S., Buettger, C., Cuesta-Munoz, A., Hansen, T., Brusgaard, K., Massa, O., Magnuson, M. A., Shiota, C., Matschinsky, F. M. and Barbetti, F. (2002) Diabetes 51, 1240-6
- Gloyn, A.L., Noordam, K., Willemsen, M.A.A.P., Ellard, S., Lam, W.W.K., Campbell, I. W., Midgley, P., Shiota, C., Buettger, C., Magnuson, M.A., Matschinsky, F.M., and Hattersley, AT.; Diabetes 52: 2433-2440
- Giaser, B., Kesavan, P., Heyman, M., Davis, E., Cuesta, A., Buchs, A., Stanley, C A., Thornton, P. S., Permutt, M. A., Matschinsky, F. M. and Herald, K. C (1998) New England Journal of Medicine 338, 226-30
- Caro, J. F., Triester, S., Patel, V. K., Tapscott, E. B., Frazier, N. L. and Dohm, G. L. (1995) Hormone & Metabolic Research 27,19-22
- Desai, U. J., Slosberg, E. D., Boettcher, B. R., Caplan, S. L, Fanelli, B., Stephan, Z., Gunther, V. J., Kaleko, M. and Connelly, S. (2001) Diabetes 50, 2287-95
- Shiota, M., Postic, C, Fujimoto, Y., Jetton, T. L, Dixon, K., Pan, D., Grimsby, J., Grippo, J. F., Magnuson, M. A. and Cherrington, A. D. (2001) Diabetes 50, 622-9
- Ferre, T., Pujol, A., Riu, E., Bosch, F. and Valera, A. (1996) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 93, 7225-30
- Seoane, J., Barbera, A., Telemaque-Potts, S., Newgard, C. B. and Guinovart, J. J. (1999) Journal of Biological Chemistry 274, 31833-8
- Moore, M. C, Davis, S. N., Mann, S. L. and Cherrington, A. D. (2001) Diabetes Care 24, 1882-7
- Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Vazquez, P. and Blazquez, E. (2002) Journal of Neurochemistry 80, 45-53
- Lynch, R. M., Tompkins, L S., Brooks, H. L, Dunn-Meynell, A. A. and Levin, B. E. (2000) Diabetes 49, 693-700
- Roncero, I., Alvarez, E., Vazquez, P. and Blazquez, E. (2000) Journal of Neurochemistry 74, 1848-57
- Yang, X. J., Kow, L. M., Funabashi, T. and Mobbs, C V. (1999) Diabetes 48, 1763-1772



18. Schuit, F. C, Huypens, P., Heimberg, H. and Pipeleers, D. G. (2001) *Diabetes* 50, 1-11
19. Levin, B. E. (2001) *International Journal of Obesity* 25, supp 5, S68-S72
20. Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Thorens, B. and Blazquez, E. (1996) *Journal of Neurochemistry* 66, 920-7
21. Mobbs, C V., Kow, L. M. and Yang, X. J. (2001) *American Journal of Physiology - Endocrinology & Metabolism* 281, E649-54
22. Levin, B. E., Dunn-Meynell, A. A. and Routh, V. H. (1999) *American Journal of Physiology* 276, R1223-31
23. Spanswick, D., Smith, M. A., Groppi, V. E., Logan, S. D. and Ashford, M. L. (1997) *Nature* 390, 521-5
24. Spanswick, D., Smith, M. A., Mirshamsi, S., Routh, V. H. and Ashford, M. L. (2000) *Nature Neuroscience* 3, 757-8
25. Levin, B. E. and Dunn-Meynell, A. A. (1997) *Brain Research* 776, 146-53
26. Levin, B. E., Govek, E. K. and Dunn-Meynell, A. A. (1998) *Brain Research* 808, 317-9
27. Levin, B. E., Brown, K. L. and Dunn-Meynell, A. A. (1996) *Brain Research* 739, 293-300
28. Rowe, I. C, Boden, P. R. and Ashford, M. L. (1996) *Journal of Physiology* 497, 365-77
29. Fujimoto, K., Sakata, T., Arase, K., Kurata, K., Okabe, Y. and Shiraishi, T. (1985) *Life Sciences* 37, 2475-82
30. Kurata, K., Fujimoto, K. and Sakata, T. (1989) *Metabolism: Clinical & Experimental* 38, 46-51
31. Kurata, K., Fujimoto, K., Sakata, T., Etou, H. and Fukagawa, K. (1986) *Physiology & Behavior* 37, 615-20
32. Jetton T.L., Liang Y., Pettepher C.C., Zimmerman E.C., Cox F.G., Horvath K., Matschinsky F.M., and Magnuson M.A., *J. Biol. Chem.*, Feb 1994; 269: 3641-3654 .
33. Reimann F. and Gribble F. M., *Diabetes* 2002 51: 2757-2763
34. Cheung A. T., Dayanandan B., Lewis J. T., Korbitt G. S., Rajotte R. V., Bryer-Ash M., Boylan M. O., Wolfe M. M., Kieffer T. J., *Science*, Vol 290, Issue 5498, 1959-1962 , 8 December 2000.