



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118445** (13) **C2**
(51) МПК (2018.01)**C07D 417/14** (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)
A61P 43/00
C07D 491/107 (2006.01)МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2015 08421	(72) Винахідник(и): Такахасі Тайсуке (JP), Маєда Дзун (JP), Інагакі Юсуке (JP), Негоро Кендзі (JP), Танака Хіроакі (JP), Йокояма Казухіро (JP), Такамацу Хадзіме (JP), Койке Таканорі (JP), Цукамото Іссеі (JP)
(22) Дата подання заявки: 27.02.2014	(73) Власник(и): АСТЕЛЛАС ФАРМА ІНК., 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 1038411, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.01.2019	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 2013-039964	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2004/096800 A2, 11.11.2004 EP 1647553 A1, 19.04.2006 JP 2006-219480 A, 24.08.2006 JP 2006-219481 A, 24.08.2006 WO 2003/062233 A1, 31.07.2003 ANNA TARASOVA ET AL., "Modelling Atypical Small- Molecule Mimics of an Important Stem Cell Cytokine, Thrombopoietin", CHEMMEDCHEM, (2009), vol. 4, pages 2002-2011.
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 28.02.2013	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: JP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.01.2016, Бюл.№ 2	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.01.2019, Бюл.№ 2	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/JP2014/054803, 27.02.2014	

(54) ПОХІДНЕ 2-АЦИЛАМІНОТІАЗОЛУ АБО ЙОГО СІЛЬ**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується похідного тіазолу, що має піразин-2-карбоніламіногрупу, заміщеного в другому положенні, яке є прекрасним позитивним алостеричним модулятором М₃-мускаринових рецепторів і корисне як засіб попередження і/або лікування захворювань сечового міхура або сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура М₃-мускариновим рецептором. Похідне 2-ациламініотіазолу або його сіль відповідно до даного винаходу можуть бути використані як засіб попередження і/або лікування захворювань сечового міхура або сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура під дією М₃-мускаринового рецептора, наприклад дисфункцій сечовипускання, таких як недостатньо активний сечовий міхур.

UA 118445 C2

Дана сполука корисна як активний інгредієнт фармацевтичної композиції для лікування дисфункцій сечонакопичення, дисфункцій сечовипускання і захворювань нижніх сечовивідних шляхів.

Галузь техніки

Даний винахід стосується похідного 2-ациламініотіазолу або його солі, що є корисним як інгредієнт фармацевтичної композиції, зокрема фармацевтичної композиції для лікування захворювань сечового міхура або сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура М₃-мускариновим рецептором.

Рівень техніки

Важливими функціями нижніх сечовивідних шляхів є накопичення і випускання сечі, які регулюються за рахунок узгодженої дії сечового міхура й уретри. Тобто, під час накопичення сечі гладкий м'яз сечового міхура розслаблюється і сфінктер уретри стискається, у результаті чого підтримується стан верхнього уретрального опору і, отже, підтримується утримання сечі. З іншого боку, під час випускання, хоча гладкий м'яз сечового міхура стискається, уретральний гладкий м'яз розслаблюється і скорочення зовнішнього уретрального сфінктера також припиняється. Приклади порушень у нижніх сечовивідних шляхах включають дисфункції сечонакопичення, такі як гіперактивний сечовий міхур, при яких сеча не може утримуватися під час накопичення, і дисфункції сечовипускання, при яких сеча не може стікати в достатній мірі під час сечовипускання внаслідок підвищення уретрального опору або зменшення скорочувальної здатності сечового міхура. У деяких випадках такі дві дисфункції можуть розвиватися одночасно.

Дисфункції сечовипускання виникають через зниження скорочувальної здатності сечового міхура або підвищення уретрального опору під час сечовипускання і приводять до важкості сечовипускання, нутужування під час сечовипускання, ослаблення струменя сечі, збільшення часу сечовипускання, збільшення об'єму залишкової сечі, зниження ефективності сечовипускання або т. п. Зменшення скорочувальної здатності сечового міхура під час сечовипускання називають недостатньо активним сечовим міхуром, сечовим міхуром, що не скорочується, або т. п. Як фактор зниження скорочувальної здатності сечового міхура під час сечовипускання відомі старіння, цукровий діабет, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, неврологічні захворювання, такі як хвороба Паркінсона і розсіяний склероз, ураження спинного мозку, ураження нервів, викликане тазовою хірургією, і т. д. (Reviews in Urology, 15: pp. 11-22 (2013)).

Як механізм, який індукує скорочення сечового міхура під час сечовипускання, відоме ураження стимуляції мускаринового рецептора. Іншими словами, тазовий нерв, який є парасимпатичним нервом, що іннервує сечовий міхур, збуджується під час сечовипускання і ацетилхолін вивільняється з нервових закінчень. Вивільнений ацетилхолін зв'язується з мускариновим рецептором у гладкому м'язі сечового міхура, викликаючи скорочення гладкого м'яза сечового міхура (Journal of Pharmacological Sciences, 112: pp. 121-127 (2010)). Мускаринові рецептори на даний час підрозділяють на п'ять підтипів, M₁, M₂, M₃, M₄ і M₅, і відомо, що підтипом, залученим у скорочення гладкого м'яза сечового міхура, є головним чином M₃ (Pharmacological Reviews, 50: pp. 279-290 (1998), та The Journal of Neuroscience, 22: pp. 10627-10632 (2002)).

Як терапевтичний засіб для зменшення скорочувальної здатності сечового міхура під час сечовипускання відомий хлорид бетанехолу, який є неселективним агоністом мускаринового рецептора, або бромід дистигміну, який є інгібітором холінестерази. Однак відомо, що ці ліки мають холінергічні побічні ефекти, такі як діарея, біль у животі і потовиділення. Крім того, холінергічний криз іноді виникає у вигляді серйозного побічного ефекту, тому потрібна обережність при застосуванні (інструкція з застосування препарату УБРЕТІД (UBRETID, зареєстрований товарний знак), таблетки по 5 мг, Torii Pharmaceutical Co., Ltd.; інструкція з застосування препарату Besacolin (зареєстрований товарний знак), порошок 5 %, Eisai Co., Ltd.).

З іншого боку, як причина підвищення уретрального опору добре відома дисфункція сечовипускання, пов'язана з доброякісною гіперплазією передміхурової залози, що характеризується частковою непрохідністю уретри внаслідок нодулярної гіпертрофії тканин простати. Антагоністи α_1 -адренергічних рецепторів на даний час використовують як терапевтичні засоби для дисфункції сечовипускання, пов'язаної з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (Pharmacology, 65: pp. 119-128 (2002)). З іншого боку, ефективність антагоністів α_1 -адренергічних рецепторів на дисфункціях сечовипускання, не пов'язаних з доброякісною гіперплазією передміхурової залози, не ясна в порівнянні з дисфункцією сечовипускання, пов'язаною з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (Journal of Pharmacological Sciences, 112: pp. 121-127 (2010)).

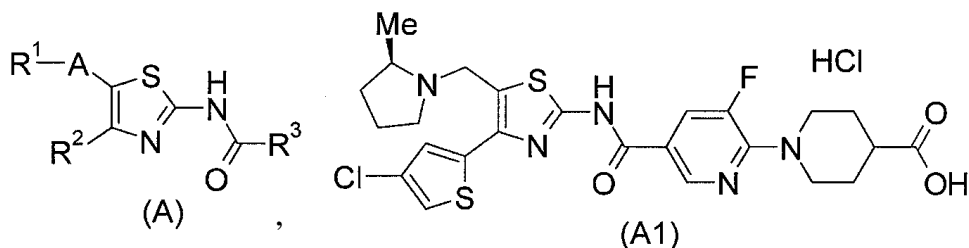
Крім того, при дисфункціях сечовипускання, викликаних зниженням скорочувальної здатності сечового міхура або підвищенням уретрального опору, у деяких випадках після

сечовипускання може спостерігатися залишковий об'єм сечі. У деяких випадках збільшений об'єм залишкової сечі може викликати зменшення ефективної ємності сечового міхура і, отже, викликати симптоми гіперактивного сечового міхура, такі як часте сечовипускання, або важкі симптоми, такі як гідронефроз.

Існує потреба в терапевтичному засобі, який є ефективним при захворюваннях сечового міхура або сечовивідних шляхів або їх симптомах, викликаних зниженням скорочувальної здатності сечового міхура або збільшенням уретрального опору під час сечовипускання.

У патентному документі 1 описано, що сполука, представлена наведеною нижче загальною формулою (A), включаючи сполуку наведеної нижче формули A1, розкриту в прикладі 315, має проліферативну активність на клітинах Ba/F3 через людський вірус с-мієлопроліферативної лейкемії типу Р (с-Mpl) і має тромбоцитпідвищувальну активність.

[Хім. 1]



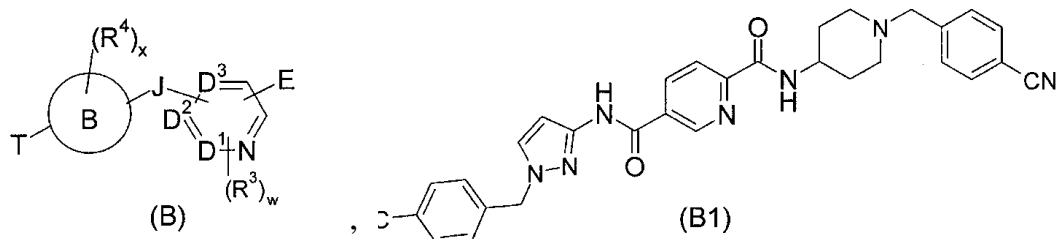
15

(у яких R³ означає ароматичне гетерокільце, що може бути заміщене; інші символи див. у патентній публікації).

У патентному документі 2 описано, що сполука, представлена наведеною нижче загальною формулою (B), включаючи сполуку наведеної нижче формули B1, розкриту як сполука 38, має активуючий ефект на метаболічний шлях АМРК.

20

[Хім. 2]



25

(у яких кільце В означає гетероарилен або подібну групу, J означає -NR¹³C(O)- або подібну групу, D¹, D² і D³ означають N, CH або подібну групу, а Е означає -NR¹R² або подібну групу; інші символи див. у патентній публікації).

Попередній рівень техніки

Патентний документ

30

[Патентний документ 1] Опис міжнародної публікації WO 2005/007651.

[Патентний документ 2] Опис міжнародної публікації WO 2012/016217.

Розкриття винаходу

Задачі, вирішувані винаходом

35

Даний винахід пропонує сполуку, яка є корисною як активний інгредієнт фармацевтичної композиції, зокрема фармацевтичної композиції для лікування захворювань сечового міхура або сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура М₃-мускариновим рецептором.

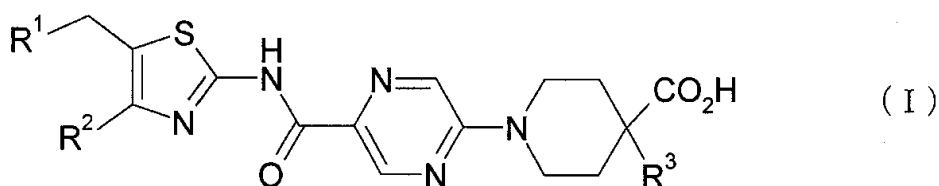
Засоби вирішення задач

40

Заявники даного винаходу установили, що похідне тіазолу, яке має піразин-2-карбоніламіногрупу, заміщене в 2-положенні, є прекрасним позитивним алостеричним модулятором М₃-мускаринових рецепторів і корисне як засіб попередження і/або лікування захворювань сечового міхура або сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура М₃-мускариновим рецептором, у результаті чого здійснили даний винахід.

Тобто, даний винахід стосується сполуки формули (I) або її солі, а також фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (I) або її сіль і наповнювач:

[Хім. 3]



- 5 де
 R¹ являє собою -N(-R¹¹)(-R¹²) або циклічну аміногрупу, яка може бути заміщена;
 R¹¹ являє собою C₁₋₆-алкіл;
 R¹² являє собою C₁₋₆-алкіл, який може бути заміщений, або C₃₋₈-циклоалкіл, який може бути заміщений;
 10 R² являє собою арил, який може бути заміщений, моноциклічне ароматичне гетерокільце, яке може бути заміщене, або біциклічне ароматичне гетерокільце, яке може бути заміщене; і
 R³ являє собою -H, -OH, -O-(C₁₋₆-алкіл) або атом галогену.

Крім того, якщо не зазначено інше, коли символи у визначеній хімічній формулі в даному описі також використовують в іншій хімічній формулі, однакові символи мають однакові

15 значення.
 Більше того, у патентному документі 1 відсутнє розкриття або пропозиція конкретної сполуки, що є сполукою формули (A), у якій R³ являє собою піразиніл, і також відсутнє розкриття або передбачення дії на мускариновий рецептор або дії на захворювання сечового міхура або сечовивідних шляхів.

20 Крім того, у патентному документі 2 відсутнє розкриття конкретної сполуки, що є сполукою формули (B), у якій кільце В являє собою тіазол, і також відсутнє розкриття або передбачення дії на мускариновий рецептор або дії на захворювання сечового міхура або сечовивідних шляхів.

25 Крім того, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, зокрема фармацевтичної композиції для попередження або лікування захворювань сечового міхура або сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура М₃-мускариновим рецептором, яка містить сполуку формули (I) або її сіль. Крім того, фармацевтична композиція включає засіб попередження або лікування захворювань сечового міхура або сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура М₃-мускариновим рецептором, який містить сполуку формули (I) або її сіль.

30 Крім того, даний винахід стосується застосування сполуки формули (I) або її солі для виробництва фармацевтичної композиції для попередження або лікування захворювань сечового міхура або сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура М₃-мускариновим рецептором; застосування сполуки формули (I) або її солі для попередження або лікування захворювань сечового міхура або сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура М₃-мускариновим рецептором; сполуки формули (I) або її солі для попередження або лікування захворювань сечового міхура або сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура М₃-мускариновим рецептором; і способу попередження або лікування захворювань сечового міхура або сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура М₃-мускариновим рецептором, який включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули (I) або її солі. При цьому "суб'єктом" є людина або інший ссавець, що потребує такого попередження або лікування, і в окремих варіантах здійснення людина, що потребує такого попередження або лікування.

Ефекти винаходу

45 Сполука формули (I) або її сіль може бути використана як засіб попередження або лікування захворювань сечового міхура або сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура М₃-мускариновим рецептором, як позитивний алостеричний модулятор М₃-мускаринових рецепторів.

Короткий опис креслень

50 Фіг. 1 показує порошкову рентгенограму сполуки прикладу 8.

Фіг. 2 показує порошкову рентгенограму сполуки прикладу 206.

Фіг. 3 показує порошкову рентгенограму сполуки прикладу 207.

Варіанти здійснення винаходу

Далі даний винахід описаний докладно.

Позитивний алостеричний модулятор являє собою сполуку, яка зв'язується з алостеричною ділянкою, відмінною від лігандзв'язувальної ділянки, викликаючи переважно зміну в структурі рецептора, у результаті чого має ефекти підвищення афінності агоніста до рецептора і зміни рівня сигналу агоніста. У живому організмі позитивний алостеричний модулятор сам не виявляє агоністичного ефекту, а підвищує ефект ендogenous агоніста. Приклади переваги позитивного алостеричного модулятора в порівнянні з агоністом включають той факт, що: (1) оскільки позитивний алостеричний модулятор виявляє посилення залежно від стимуляції ендogenous агоніста, побічні ефекти можуть бути виключені, (2) оскільки позитивний алостеричний модулятор зв'язується з ділянкою, відмінною від лігандзв'язувальної ділянки, може бути одержана висока селективність до підтипу, і (3) десенсибілізація, що виявляється в агоністі, навряд чи виникає (Pharmacological Reviews, 63: pp. 59-126 (2011)).

У даному описі позитивний алостеричний модулятор М₃-мускаринових рецепторів означає сполуку, яка підсилює ефект М₃-мускаринового рецептора залежним від стимуляції агоніста або залежним від стимуляції нерва чином. Відповідно, впливу на підвищення скорочення сечового міхура очікують тільки під час сечовипускання, і, отже, як вважають, позитивний алостеричний модулятор М₃-мускаринових рецепторів є корисним як засіб ослаблення різноманітних симптомів, що супроводжують дисфункції сечовипускання. Крім того, за рахунок дії, специфічної для сечовипускання, очікують, що відомі холінергічні побічні ефекти, як у хлориду бетанехолу або броміду дистигміну, можуть бути виключені. Крім того, оскільки позитивний алостеричний модулятор М₃-мускаринових рецепторів підвищує скорочувальну здатність сечового міхура під час сечовипускання, також можна очікувати впливу на дисфункції сечовипускання, що викликані підвищенням уретрального опору. Зниження об'єму залишкової сечі за рахунок корекції дисфункцій сечовипускання проводить до збільшення ефективної ємності сечового міхура, і, отже, можна очікувати поліпшення функцій накопичення сечі і профілактики ниркових порушень. У зв'язку з цим позитивний алостеричний модулятор М₃-мускаринових рецепторів, як очікують, буде корисним як засіб попередження і/або лікування захворювань сечового міхура або сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура під дією М₃-мускаринового рецептора. Заявники даного винаходу знайшли сполуку, яка діє як модулятор, у результаті чого здійснили даний винахід.

У даному описі приклади "захворювань сечового міхура або сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура під дією М₃-мускаринового рецептора", включають дисфункції сечовипускання і сечонакопичення при недостатньо активному сечовому міхурі, гіпотонічному сечовому міхурі, сечовому міхурі, що не скорочується, недостатній активності детрузора, нейрогенному сечовому міхурі, недостатності уретрального розслаблення, зовнішній детрузо-сфінктерній дисинергії уретри, гіперактивному сечовому міхурі, частому сечовипусканні, ноктурії, нетриманні сечі, доброякісній гіперплазії передміхурової залози, інтерстиціальному циститі, хронічному простатиті, каменях сечовипускального каналу або т. п., і переважно дисфункції сечовипускання і сечонакопичення при недостатньо активному сечовому міхурі, гіпотонічному сечовому міхурі, сечовому міхурі, що не скорочується, недостатній активності детрузора і нейрогенному сечовому міхурі.

Визначення "алкіл" включає лінійний алкіл і розгалужений алкіл. Відповідно, "С₁₋₆-алкіл" являє собою лінійний або розгалужений алкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, і його конкретні приклади включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил і н-гексил. В окремому варіанті здійснення С₁₋₆-алкіл являє собою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, бутил або трет-бутил.

"Циклоалкіл" являє собою насичену вуглеводневу кільцеву групу. Відповідно, "С₃₋₈-циклоалкіл" являє собою насичену вуглеводневу кільцеву групу, що має від 3 до 8 членів у кільці, і її конкретні приклади включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил. В окремому варіанті здійснення С₃₋₈-циклоалкіл являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил; і в іншому варіанті здійснення - циклопропіл.

"Арил" являє собою С₆₋₁₄-ароматичну, від моноциклічної до трициклічної, вуглеводневу кільцеву групу, і її конкретними прикладами є феніл, нафтил, тетрагідронафтил, інданіл і інденіл. В окремому варіанті здійснення арил являє собою феніл.

"Моноциклічне ароматичне гетерокільце" являє собою моноциклічну ароматичну гетерокільцеву групу, що має від 5 до 7 членів у кільці, яка має від 1 до 4 гетероатомів, вибраних із групи, що включає атом азоту, атом кисню й атом сірки, як утворюючі кільце атоми. Її конкретними прикладами є піроліл, піразоліл, імідазоліл, тiazоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, оксадіазоліл, тiazоліл, тіадіазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл і піразиніл. В окремому

варіанті здійснення моноциклічне ароматичне гетерокільце являє собою тієніл або тіазоліл, і в іншому варіанті - тієніл.

"Біциклічне ароматичне гетерокільце" являє собою біциклічну ароматичну гетерокільцеву групу, у якій моноциклічне ароматичне гетерокільце конденсоване з бензольним кільцем або моноциклічним ароматичним гетерокільцем, і включає її частково гідровану кільцеву групу. Конкретні приклади включають індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, бензотіазоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, хіноліл, ізохіноліл, цинолініл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл, фуropyридил, тієнопіридил, індолініл, дигідробензофураніл, дигідробензотієніл, дигідрохіноліл, тетрагідрохіноліл, дигідроізохіноліл, тетрагідроізохіноліл, дигідрофуropyридил і дигідротієнопіридил. В окремому варіанті біциклічне ароматичне гетерокільце являє собою дигідробензофураніл.

"Насичене гетерокільце" являє собою 3-8-членну насичену кільцеву групу, що має від 1 до 4 гетероатомів, вибраних із групи, що включає атом азоту, атом кисню й атом сірки, як утворюючі кільце атоми, і може утворювати місточковий зв'язок з нижчим алкіленом, а його атом сірки як утворюючий кільце атом може бути окислений.

"Циклічна аміногрупа" являє собою групу, яка має зв'язок біля атома азоту, що складає кільце описаних вище насичених гетерокільцев, і конкретні приклади включають піролідін-1-іл, піперидин-1-іл, азетидин-1-іл, азепан-1-іл, азокан-1-іл, морфолін-4-іл, тіоморфолін-4-іл, піперазин-1-іл, 1,4-діазепан-1-іл, 1,4-оксазепан-4-іл і 1,4-тіазепан-4-іл. В окремому варіанті здійснення циклічною аміногрупою є піролідін-1-іл, піперидин-1-іл, азетидин-1-іл або морфолін-4-іл, і в іншому варіанті - піролідін-1-іл або піперидин-1-іл.

Циклічна аміногрупа в заміснику R¹ може бути об'єднана з циклічною аміногрупою з утворенням спірокільця. У цьому випадку конкретні приклади циклічної аміногрупи включають 2-окса-6-азаспіро[3.5]нонан-6-іл, 2,6-діазаспіро-[3.5]нонан-6-іл, 2-тіа-6-азаспіро[3.5]нонан-6-іл, 2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл, 6-окса-9-азаспіро[4.5]декан-9-іл, 3-окса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-іл і подібні групи.

"Галоген" означає атоми фтору, хлору, бромов або йоду. В окремому варіанті здійснення галоген являє собою атоми фтору, хлору або бромов, і в іншому варіанті - атоми фтору або хлору.

У даному описі вираз "який може бути заміщений" означає "який не заміщений" або "який заміщений від 1 до 5 замісниками". Також, якщо група має множину замісників, замісники можуть бути однаковими або можуть відрізнятися один від одного.

Прикладами замісника, прийнятого для "циклічної аміногрупи, яка може бути заміщена", "C₁₋₆-алкілу, який може бути заміщений", "C₃₋₈-циклоалкілу, який може бути заміщений", "арилу, який може бути заміщений", "моноциклічного гетерокільця, яке може бути заміщене", і "біциклічного гетерокільця, яке може бути заміщене", є замісники в наведеній нижче групі G, в іншому варіанті здійснення - замісники, описані у пунктах від (a) до (g) і від (m) до (o) у наведеній нижче групі G.

Група G

(a) C₁₋₆-алкіл, який може бути заміщений щонайменше однією групою, вибраною з групи, що включає -OH, -O-(C₁₋₆-алкіл), -CN, -SO₂-C₁₋₆-алкіл і атом галогену,

(b) -OH,

(c) -O-(C₁₋₆-алкіл, який може бути заміщений щонайменше однією групою, вибраною з групи, що включає -OH, -O-(C₁₋₆-алкіл), -CN, -SO₂-C₁₋₆-алкіл і атом галогену),

(d) C₃₋₈-циклоалкіл,

(e) -O-(C₃₋₈-циклоалкіл),

(f) атом галогену,

(g) -CN,

(h) -SO₂-C₁₋₆-алкіл,

(i) -CO₂-C₁₋₆-алкіл і -COOH,

(j) -CO-N(C₁₋₆-алкіл)₂, -CO-NH(C₁₋₆-алкіл) і -CONH₂,

(k) -CO-C₁₋₆-алкіл,

(l) -SO₂-N(C₁₋₆-алкіл)₂, -SO₂-NH(C₁₋₆-алкіл) і -SO₂NH₂,

(m) -N(C₁₋₆-алкіл)₂, -NH(C₁₋₆-алкіл) і -NH₂,

(n) насичене гетерокільце, і

(o) -O-(насичене гетерокільце).

Крім того, приклади замісника в "циклічній аміногрупі, яка може бути заміщена", включають оксогрупу (=O).

Замісник, прийнятний в "циклічній аміногрупі, яка може бути заміщена", у R^1 являє собою в окремому варіанті здійснення замісники, показані в пунктах від (a) до (d), (f) і (g) у групі G, в іншому варіанті здійснення - замісник, показаний у наведеній нижче групі G1.

Група G1

5 C_{1-6} -алкіл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи, що включає -OH, -O-(C_{1-6} -алкіл) і атом галогену; -O-(C_{1-6} -алкіл); C_{3-8} -циклоалкіл; атом галогену і -CN;

в іншому варіанті здійснення C_{1-6} -алкіл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи, що включає -OH, -O-(C_{1-6} -алкіл) і атом галогену;

10 у ще одному варіанті здійснення C_{1-6} -алкіл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи, що включає -O-(C_{1-6} -алкіл) і атом галогену;

у ще одному іншому варіанті здійснення C_{1-6} -алкіл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, -O-(C_{1-6} -алкільними) групами;

у ще одному іншому варіанті здійснення C_{1-6} -алкіл; і

15 у ще одному іншому варіанті здійснення метил або етил.

Замісник, прийнятний для " C_{1-6} -алкілу, який може бути заміщений", у R^{12} в окремому варіанті здійснення являє собою замісники, показані в пунктах від (b) до (o) у групі G;

в іншому варіанті здійснення - C_{3-8} -циклоалкіл, -O-(C_{1-6} -алкіл), -O-(C_{3-8} -циклоалкіл), атом галогену, -CN або циклічну аміногрупу; і

20 у ще одному іншому варіанті - -O-(C_{1-6} -алкіл).

Замісник, прийнятний для " C_{3-8} -циклоалкілу, який може бути заміщений", у R^{12} в окремому варіанті здійснення являє собою замісники, показані в пунктах від (a) до (c), (f) і (g) у групі G; і

в іншому варіанті здійснення - C_{1-6} -алкіл, який може бути заміщений -O-(C_{1-6} -алкілом).

25 Замісник, прийнятний для "арилу, який може бути заміщений", у R^2 в окремому варіанті здійснення являє собою замісники, показані в пунктах від (a) до (c), (f), (g) і від (m) до (o) у групі G;

в іншому варіанті здійснення - замісники, показані в наведеній нижче групі G2.

Група G2

30 C_{1-6} -алкіл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, атомами галогену;

-O-(C_{1-6} -алкіл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, замісниками, вибраними з групи, що включає атом галогену і -O-(C_{1-6} -алкіл)); -O-(насичене гетерокільце); атом галогену; -N(C_{1-6} -алкіл)₂; -NH(C_{1-6} -алкіл); -NH₂ і циклічна аміногрупа;

у ще одному варіанті замісники, показані в наведеній нижче групі G21.

Група G21

35 C_{1-6} -алкіл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, атомами галогену;

-O-(C_{1-6} -алкіл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, замісниками, вибраними з групи, що включає атом галогену і -O-(C_{1-6} -алкіл)); -O-(насичене гетерокільце); атом галогену; -N(C_{1-6} -алкіл)₂ і циклічна аміногрупа;

у ще одному іншому варіанті замісники, показані в наведеній нижче групі G22.

40 Група G22

C_{1-6} -алкіл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, атомами галогену;

-O-(C_{1-6} -алкіл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, замісниками, вибраними з групи, що включає атом галогену і -O-(C_{1-6} -алкіл)); атом галогену і -N(C_{1-6} -алкіл)₂;

у ще одному іншому варіанті здійснення замісники, показані в наведеній нижче групі G23.

45 Група G23

C_{1-6} -алкіл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, атомами галогену;

-O-(C_{1-6} -алкіл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, атомами галогену); атом галогену і -N(C_{1-6} -алкіл)₂;

у ще одному іншому варіанті здійснення замісники, показані в наведеній нижче групі G24.

50 Група G24

C_{1-6} -алкіл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, атомами галогену;

-O-(C_{1-6} -алкіл) і атом галогену;

у ще одному іншому варіанті здійснення замісники, показані в наведеній нижче групі G25.

Група G25

55 C_{1-6} -алкіл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, атомами галогену, і -O-(C_{1-6} -алкіл); і

у ще одному іншому варіанті здійснення трифторметил і метоксигрупа.

Замісник, прийнятний для "моноциклічного ароматичного гетерокільця, яке може бути заміщене", і "біциклічного ароматичного гетерокільця, яке може бути заміщене", у R^2 в окремому

варіанті здійснення являє собою замісники, показані в пунктах від (а) до (с), (f), (g) і від (m) до (o) у групі G;

в іншому варіанті здійснення - замісники, показані в наведеній нижче групі G3.

Група G3

- 5 C₁₋₆-алкіл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, атомами галогену; -O-(C₁₋₆-алкіл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, атомами галогену); атом галогену; -N(C₁₋₆-алкіл)₂; -NH(C₁₋₆-алкіл); -NH₂ і циклічна аміногрупа; у ще одному варіанті здійснення замісники, показані в наведеній нижче групі G31.

Група G31

- 10 C₁₋₆-алкіл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, атомами галогену; -O-(C₁₋₆-алкіл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, атомами галогену) і атом галогену; у ще одному іншому варіанті здійснення замісники, показані в наведеній нижче групі G32.

Група G32

- 15 C₁₋₆-алкіл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, атомами галогену, і атом галогену;

у ще одному іншому варіанті здійснення атом галогену; і

у ще одному іншому варіанті здійснення атом хлору.

Деякі варіанти здійснення сполуки формули (I) і її солі представлені нижче.

- 20 (1) Сполука або її сіль, у якій R¹ являє собою циклічну аміногрупу, яка може бути заміщена від 1 до 5 замісниками, вибраними з групи G і оксогрупи, або R¹ являє собою -N(-R¹¹)(-R¹²);

в іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R¹ являє собою циклічну аміногрупу, вибрану з групи, що включає піролідін-1-іл, піперидин-1-іл, азетидин-1-іл і морфолін-4-іл, або -N(-R¹¹)(-R¹²), і циклічна аміногрупа може бути заміщена однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи G1,

- 25 R¹¹ являє собою C₁₋₆-алкіл, і

R¹² являє собою C₁₋₆-алкіл, який може бути заміщений -O-(C₁₋₆-алкілом), або C₃₋₈-циклоалкіл, який може бути заміщений C₁₋₆-алкілом, заміщеним -O-(C₁₋₆-алкілом);

- у ще одному іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R¹ являє собою циклічну аміногрупу, вибрану з групи, що включає піролідін-1-іл, піперидин-1-іл, азетидин-1-іл і морфолін-4-іл, або -N(-R¹¹)(-R¹²), і циклічна аміногрупа може бути заміщена C₁₋₆-алкілом, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи, що включає -O-(C₁₋₆-алкіл) і атом галогену;

R¹¹ являє собою C₁₋₆-алкіл, і

- 35 R¹² являє собою C₁₋₆-алкіл, який може бути заміщений -O-(C₁₋₆-алкілом); і

у ще одному іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R¹ являє собою циклічну аміногрупу, вибрану з групи, що включає піролідін-1-іл і піперидин-1-іл, або -N(-R¹¹)(-R¹²), і циклічна аміногрупа може бути заміщена C₁₋₆-алкілом, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи, що включає -O-(C₁₋₆-алкіл) і атом галогену;

- 40 R¹¹ являє собою C₁₋₆-алкіл, і

R¹² являє собою C₁₋₆-алкіл, який може бути заміщений -O-(C₁₋₆-алкілом).

(1-1) Сполука або її сіль, у якій R¹ являє собою циклічну аміногрупу, яка може бути заміщена однаковими або різними, від 1 до 5, замісниками, вибраними з групи G і оксогрупи;

- 45 в іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R¹ являє собою циклічну аміногрупу, яка може бути заміщена однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи G1;

у ще одному іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R¹ являє собою циклічну аміногрупу, вибрану з групи, що включає піролідін-1-іл, піперидин-1-іл, азетидин-1-іл і морфолін-4-іл, і циклічна аміногрупа може бути заміщена однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи G;

- у ще одному іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R¹ являє собою циклічну аміногрупу, вибрану з групи, що включає піролідін-1-іл, піперидин-1-іл, азетидин-1-іл і морфолін-4-іл, і циклічна аміногрупа може бути заміщена однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи G1;

- у ще одному іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R¹ являє собою циклічну аміногрупу, вибрану з групи, що включає піролідін-1-іл, піперидин-1-іл, азетидин-1-іл і морфолін-4-іл, і циклічна аміногрупа може бути заміщена C₁₋₆-алкілом, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи, що включає -O-(C₁₋₆-алкіл) і атом галогену;

у ще одному іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^1 являє собою циклічну аміногрупу, вибрану з групи, що включає піролідин-1-іл і піперидин-1-іл, і циклічна аміногрупа заміщена C_{1-6} -алкілом, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи, що включає -O-(C_{1-6} -алкіл) і атом галогену;

5 у ще одному іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^1 являє собою циклічну аміногрупу, вибрану з групи, що включає піролідин-1-іл і піперидин-1-іл, і циклічна аміногрупа заміщена C_{1-6} -алкілом, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, -O-(C_{1-6} -алкільними) групами;

10 у ще одному іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^1 являє собою циклічну аміногрупу, вибрану з групи, що включає піролідин-1-іл і піперидин-1-іл, і циклічна аміногрупа заміщена C_{1-6} -алкілом; і

у ще одному іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^1 являє собою циклічну аміногрупу, вибрану з групи, що включає піролідин-1-іл і піперидин-1-іл, і циклічна аміногрупа заміщена однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи, що включає метил і етил.

(1-2) Сполука або її сіль, у якій R^1 являє собою -N(R^{11})(R^{12}), і R^{11} являє собою метил, етил, н-пропіл або ізобутіл.

(1-3) Сполука або її сіль, у якій R^1 являє собою -N(R^{11})(R^{12}), і R^{12} являє собою C_{1-6} -алкіл, який може бути заміщений -O-(C_{1-6} -алкілом), або C_{3-8} -циклоалкіл, який може бути заміщений C_{1-6} -алкілом, заміщеним -O-(C_{1-6} -алкілом);

в іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^1 являє собою -N(R^{11})(R^{12}), і R^{12} являє собою C_{1-6} -алкіл, заміщений -O-(C_{1-6} -алкілом); і

у ще одному іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^1 являє собою -N(R^{11})(R^{12}), і R^{12} являє собою 2-метоксietил.

25 (1-4) Сполука або її сіль, яка являє собою будь-яку комбінацію варіантів здійснення, описаних вище в пунктах (1-2) і (1-3).

(2) Сполука або її сіль, у якій R^2 являє собою арил, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, замісниками, вибраними з групи G, моноциклічне ароматичне гетерокільце, яке може бути заміщене однаковими або різними, від 1 до 5, замісниками, вибраними з групи G, або біциклічне ароматичне гетерокільце, яке може бути заміщене однаковими або різними, від 1 до 5, замісниками, вибраними з групи G;

в іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^2 являє собою феніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, замісниками, вибраними з групи G, тієніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи G, тiazоліл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 2, замісниками, вибраними з групи G, або 2,3-дигідро-1-бензофураніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, замісниками, вибраними з групи G;

у ще одному варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^2 являє собою феніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, замісниками, вибраними з групи G2, тієніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи G3, тiazоліл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 2, замісниками, вибраними з групи G3, або 2,3-дигідро-1-бензофураніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, замісниками, вибраними з групи G3;

у ще одному варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^2 являє собою феніл або тієніл, де феніл може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, замісниками, вибраними з групи G21, і тієніл може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи G32;

у ще одному варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^2 являє собою феніл або тієніл, де феніл може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, замісниками, вибраними з групи G22, і тієніл може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, атомами галогену;

у ще одному варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^2 являє собою феніл або тієніл, де феніл може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи G24, і тієніл може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, атомами галогену;

у ще одному варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^2 являє собою феніл або тієніл, де феніл може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи G25, і тієніл може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, атомами галогену; і

у ще одному іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^2 являє собою феніл або тієніл, де феніл може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 2, замісниками, вибраними з групи, що включає трифторметил і метоксигрупу, і тієніл може бути заміщений одним атомом хлору.

(2-1) Сполука або її сіль, у якій R^2 являє собою феніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, замісниками, вибраними з групи G;

в іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^2 являє собою феніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, замісниками, вибраними з групи G2;

5 у ще одному іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^2 являє собою феніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, замісниками, вибраними з групи G21;

у ще одному іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^2 являє собою феніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, замісниками, вибраними з групи G22;

10 у ще одному іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^2 являє собою феніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, замісниками, вибраними з групи G23;

15 у ще одному іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^2 являє собою феніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи G24;

у ще одному іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^2 являє собою феніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи G25; i

20 у ще одному іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^2 являє собою феніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 2, замісниками, вибраними з групи, що включає трифторметил і метоксигрупу.

(2-2) Сполука або її сіль, у якій R^2 являє собою тієніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи G;

25 в іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^2 являє собою тієніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи G3;

у ще одному іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^2 являє собою тієніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи G31;

30 у ще одному іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^2 являє собою тієніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи G32;

у ще одному іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^2 являє собою тієніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, атомами галогену; i

35 у ще одному іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^2 являє собою тієніл, який може бути заміщений одним атомом хлору.

(3) Сполука або її сіль, у якій R^3 являє собою -H, -OH, метоксигрупу або атом фтору;

в іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^3 являє собою -H, -OH або атом фтору; i

40 у ще одному іншому варіанті здійснення сполука або її сіль, у якій R^3 являє собою -H.

(4) Сполука або її сіль, яка являє собою комбінацію будь-якого варіанта здійснення, описаного вище в пунктах (1), (1-1) або (1-4), i будь-якого варіанта здійснення, описаного вище в пунктах (2), (2-1) або (2-2), або будь-якого варіанта, описаного вище в пункті (3).

45 (4-1) Сполука або її сіль, у якій R^1 являє собою циклічну аміногрупу, вибрану з групи, що включає піролідін-1-іл, піперидін-1-іл, азетидін-1-іл i морфолін-4-іл, або $-N(-R^{11})(-R^{12})$, i циклічна аміногрупа може бути заміщена однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи G1,

R^{11} являє собою C_{1-6} -алкіл,

50 R^{12} являє собою C_{1-6} -алкіл, який може бути заміщений -O-(C_{1-6} -алкілом), або C_{3-8} -циклоалкіл, який може бути заміщений C_{1-6} -алкілом, заміщеним -O-(C_{1-6} -алкілом); i

R^2 являє собою феніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, замісниками, вибраними з групи G2; тієніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи G3; тіазоліл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 2, замісниками, вибраними з групи G3; або 2,3-дигідро-1-бензофураніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, замісниками, вибраними з групи G3; i

R^3 являє собою -H, -OH, метоксигрупу або атом фтору.

(4-2) Сполука або її сіль, описана вище в пункті (4-1), у якій R^2 являє собою феніл або тієніл, де феніл може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, замісниками, вибраними з

групи G21, і тієніл може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи G32.

(4-3) Сполука або її сіль, описана вище в пункті (4-2), у якій R¹ являє собою циклічну аміногрупу, вибрану з групи, що включає піролідін-1-іл і піперидин-1-іл, або -N(R¹¹)(-R¹²), і циклічна аміногрупа може бути заміщена C₁₋₆-алкілом, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи, що включає -O-(C₁₋₆-алкіл) і атом галогену;

R¹² являє собою C₁₋₆-алкіл, який може бути заміщений -O-(C₁₋₆-алкілом),

R² являє собою феніл або тієніл, де феніл може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, замісниками, вибраними з групи G22, і тієніл може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, атомами галогену, і

R³ являє собою -H, -OH або атом фтору.

(4-4) Сполука або її сіль, описана вище в пункті (4-3), у якій R¹ являє собою циклічну аміногрупу, вибрану з групи, що включає піролідін-1-іл і піперидин-1-іл, і циклічна аміногрупа заміщена C₁₋₆-алкілом, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, -O-(C₁₋₆-алкільними) групами,

R² являє собою феніл або тієніл, де феніл може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи G24, і тієніл може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, атомами галогену, і

R³ являє собою -H.

(4-5) Сполука або її сіль, описана вище в пункті (4-4), у якій R¹ являє собою циклічну аміногрупу, вибрану з групи, що включає піролідін-1-іл і піперидин-1-іл, і циклічна аміногрупа заміщена C₁₋₆-алкілом, і

R² являє собою феніл або тієніл, де феніл може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи G25, і тієніл може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, атомами галогену.

(4-6) Сполука або її сіль, описана вище в пункті (4-5), у якій R¹ являє собою циклічну аміногрупу, вибрану з групи, що включає піролідін-1-іл і піперидин-1-іл, і циклічна аміногрупа заміщена однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи, що включає метил і етил, і

R² являє собою феніл або тієніл, де феніл може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 2, замісниками, вибраними з групи, що включає трифторметил і метоксигрупу, і тієніл може бути заміщений одним атомом хлору.

(4-7) Сполука або її сіль, описана вище в пункті (4-6), у якій R² являє собою феніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 2, замісниками, вибраними з групи, що включає трифторметил і метоксигрупу.

(4-8) Сполука або її сіль, описана вище в пункті (4-6), у якій R² являє собою тієніл, який може бути заміщений одним атомом хлору.

(4-9) Сполука або її сіль, у якій R¹ являє собою циклічну аміногрупу, яка може бути заміщена однаковими або різними, від 1 до 5, замісниками, вибраними з групи G і оксогрупи,

R² являє собою феніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, замісниками, вибраними з групи G; тієніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи G; тіазоліл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 2, замісниками, вибраними з групи G; або 2,3-дигідро-1-бензофураніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, замісниками, вибраними з групи G; і

R³ являє собою -H, -OH, метоксигрупу або атом фтору.

(4-10) Сполука або її сіль, описана вище в пункті (4-9), у якій R² являє собою феніл, який може бути заміщений, від 1 до 5, замісниками, вибраними з групи G.

(4-11) Сполука або її сіль, описана вище в пункті (4-9), у якій R² являє собою тієніл, який може бути заміщений, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи G.

(4-12) Сполука або її сіль, описана вище в пункті (4-10), у якій R¹ являє собою циклічну аміногрупу, вибрану з групи, що включає піролідін-1-іл і піперидин-1-іл, і циклічна аміногрупа заміщена C₁₋₆-алкілом, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 3, замісниками, вибраними з групи, що включає -O-(C₁₋₆-алкіл) і атом галогену;

R² являє собою феніл, який може бути заміщений однаковими або різними, від 1 до 5, замісниками, вибраними з групи G23, і

R³ являє собою -H.

Конкретні приклади сполуки, що входить у даний винахід, включають наведені нижче сполуки або їх солі:

1-{5-[(5-[(2R)-2-етилпіролідін-1-іл]метил)-4-[4-пропокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл]-піперидин-4-карбонова кислота,
 1-{5-[(4-[3-метокси-5-(трифторметил)феніл]-5-[(2R)-2-метилпіперидин-1-іл]метил)-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл]-піперидин-4-карбонова кислота,
 5 1-{5-[(4-(4-хлор-2-тієніл)-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил)-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл]-піперидин-4-карбонова кислота,
 1-{5-[(4-[4-ізопропокси-3-(трифторметил)феніл]-5-[(2R)-2-пропілпіролідін-1-іл]метил)-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл]-піперидин-4-карбонова кислота,
 10 1-{5-[(4-(3-хлор-5-фтор-4-метоксифеніл)-5-[(2S)-2-(етоксиметил)піролідін-1-іл]метил)-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл]-піперидин-4-карбонова кислота,
 1-{5-[(5-[(2S)-2-(етоксиметил)піролідін-1-іл]метил)-4-[3-фтор-4-метокси-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл]-піперидин-4-карбонова кислота,
 1-{5-[(4-(3,5-дихлор-4-метоксифеніл)-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил)-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл]-піперидин-4-карбонова кислота,
 15 1-{5-[(5-[(2R)-2-етилпіролідін-1-іл]метил)-4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл]-піперидин-4-карбонова кислота,
 1-{5-[(5-[(2R)-2-етилпіролідін-1-іл]метил)-4-[4-метокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл]-піперидин-4-карбонова кислота,
 1-{5-[(4-[4-метокси-3-(трифторметил)феніл]-5-[(2R)-2-пропілпіролідін-1-іл]метил)-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл]-піперидин-4-карбонова кислота,
 20 1-{5-[(5-[(2-ізопропілпіролідін-1-іл]метил)-4-[4-метокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл]-піперидин-4-карбонова кислота,
 1-{5-[(4-(4-хлор-2-тієніл)-5-[(2R)-2-етилпіролідін-1-іл]метил)-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл]-піперидин-4-карбонова кислота і
 25 1-{5-[(4-[4-етокси-3-(трифторметил)феніл]-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил)-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл]-піперидин-4-карбонова кислота.

В іншому варіанті здійснення конкретні приклади сполуки, що входить у даний винахід, включають наведені нижче сполуки і їх солі:

1-{5-[(4-[3-метокси-5-(трифторметил)феніл]-5-[(2R)-2-метилпіперидин-1-іл]метил)-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл]-піперидин-4-карбонова кислота,
 30 1-{5-[(4-(4-хлор-2-тієніл)-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил)-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл]-піперидин-4-карбонова кислота,
 1-{5-[(5-[(2R)-2-етилпіролідін-1-іл]метил)-4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл]-піперидин-4-карбонова кислота і
 35 1-{5-[(5-[(2R)-2-етилпіролідін-1-іл]метил)-4-[4-метокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл]-піперидин-4-карбонова кислота.

Сполука формули (I) може існувати у формі таутомерів або геометричних ізомерів залежно від типу замісників. У даному описі сполука формули (I) буде описана тільки в одній ізомерній формі, хоча даний винахід включає будь-які інші ізомери в їх ізольованій формі або у вигляді їх сумішей.

Крім того, сполука формули (I) може мати асиметричний атом вуглецю або осьову асиметрію в деяких випадках, і, отже, на цій основі можуть існувати оптичні ізомери. Даний винахід включає ізольовані форми оптичних ізомерів сполуки формули (I) або будь-яку їх суміш.

Більше того, даний винахід також включає фармацевтично прийнятні проліки сполуки формули (I). Фармацевтично прийнятні проліки являють собою сполуку, яка має групу, що може бути перетворена в аміногрупу, гідроксильну групу, карбоксильну групу або подібні групи за допомогою сольовізу або при фізіологічних умовах. Приклади групи, що утворює проліки, включають групи, описані в публікаціях Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985), і "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), Vol. 7, Molecular Design, 163-198.

Більше того, сіль сполуки формули (I) являє собою фармацевтично прийнятну сіль сполуки формули (I) і може бути у формі кислотно-адитивної солі або солі з основою залежно від типу замісників. Конкретні приклади включають кислотно-адитивні солі з неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, йодистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота і фосфорна кислота, і з органічними кислотами, такими як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, щавлева кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, молочна кислота, яблучна кислота, мигдальна кислота, винна кислота, дибензоїлвинна кислота, дитолуоїлвинна кислота, лимонна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, аспарагінова кислота і глутамінова кислота, і солі з неорганічними

основами, такими як натрій, калій, магній, кальцій і алюміній, або з органічними основами, такими як метиламін, етиламін, етаноламін, лізин і орнітин, солі з різними амінокислотами або похідними амінокислот, такими як ацетиллейцин, амонійні солі і т. п.

Крім того, даний винахід також включає різні гідрати або сольвати і поліморфні кристалічні речовини сполуки формули (I) або її солі. Крім того, даний винахід також включає сполуки, мічені різними радіоактивними або нерадіоактивними ізотопами.

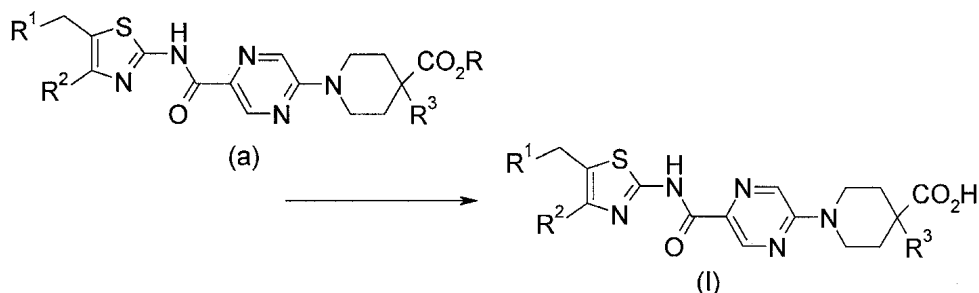
Способи одержання

Сполука формули (I) або її сіль може бути одержана з використанням характеристик, що базуються на основній структурі або типі її замісників, і шляхом застосування різноманітних відомих методів синтезу. У деяких випадках за методикою виробництва під час одержання може бути ефективна заміна відповідної функціональної групи придатною захисною групою (групою, що може бути легко перетворена у відповідну функціональну групу) на стадії від вихідного матеріалу до проміжної сполуки залежно від типу функціональної групи. Захисна група для такої функціональної групи може являти собою, наприклад, захисні групи, описані в публікації "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th edition, 2006)", P. G. M. Wuts and T. W. Greene, і одна з них може бути вибрана і використана при необхідності залежно від реакційних умов. У цьому варіанті способу цільова сполука може бути одержана шляхом введення захисної групи, проведення реакції і видалення захисної групи при необхідності.

Крім того, проліки сполуки формули (I) можуть бути одержані шляхом введення визначеної групи або шляхом проведення реакції з використанням одержаної сполуки формули (I) на стадії від вихідного матеріалу до проміжної сполуки, точно так само, як і у випадку згаданої вище захисної групи. Реакція може бути проведена з використанням методів, відомих фахівцю в даній галузі техніки, наприклад етерифікацією, амінуванням, дегідратацією і т. д.

Тут і далі описані типові способи одержання сполуки формули (I). Кожен процес виробництва також може бути проведений з урахуванням наведених у даному описі посилань. Крім того, способи одержання даного винаходу не обмежені прикладами, показаними нижче.

[Хім. 4]



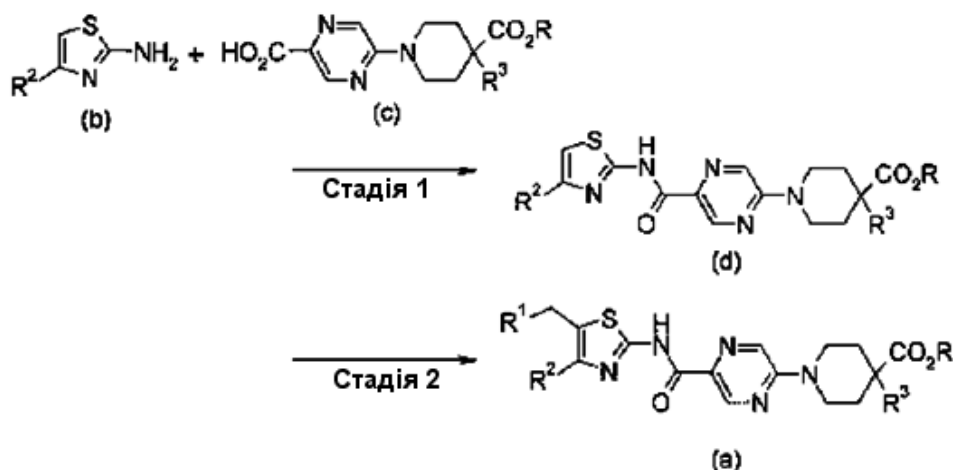
(де R означає нижчий алкіл або бензил, при цьому те ж саме використовується і далі).

Дана реакція являє собою спосіб, у якому зі сполуки формули (a) знімають захисну групу для одержання сполуки формули (I), яка є сполукою даного винаходу.

Дану реакцію проводять з використанням сполуки формули (a) і реагенту для зняття захисної групи в еквівалентних кількостях або при надлишковій кількості будь-якого з них, і з перемішуванням суміші в розчиннику, що є інертним у реакції, або за відсутності розчинника, в інтервалі від охолодження до кип'ятіння зі зворотним холодильником, звичайно протягом від 0,1 години до 5 днів. З іншого боку, у випадку, коли R являє собою бензил, дана реакція також може бути здійснена шляхом проведення реакції гідрування сполуки формули (a) з використанням металевго каталізатора в атмосфері водню. Приклади розчинника, використовуваного в цьому випадку, особливо не обмежені і включають метанол, етанол, н-пропанол або подібні розчинники, диметилформамід (ДМФА (DMF)), тетрагідрофуран і т. д. Крім того, у деяких випадках у реакції може бути використаний змішаний розчинник з розчинника з водою. Приклади реагенту для зняття захисної групи особливо не обмежені і включають основи, такі як водний розчин гідроксиду натрію, водний розчин гідроксиду калію або т. п., і кислоти, такі як соляна кислота, тетрафтороцтова кислота або т. п. Крім того, металевий каталізатор, який може бути використаний в умовах гідрування, являє собою паладій, нанесений на вугілля, гідроксид паладію і подібні каталізатори.

Синтез вихідних матеріалів (1-1)

[Хім. 5]



Стадія 1

Дана стадія являє собою стадію, на якій сполуку формули (b) і сполуку формули (c) піддають реакції амідуння з одержанням сполуки формули (d).

У цій реакції сполуку формули (b) і сполуку формули (c) використовують в еквівалентних кількостях або при надлишковій кількості будь-якої з них, і їх суміш перемішують в інтервалі від охолодження до нагрівання, переважно при температурі від -20 до 150 °C, звичайно протягом від 0,1 години до 5 днів, у розчиннику, що інертний у реакції, у присутності конденсуючого реагенту. Приклади розчинника, використовуваного в цьому випадку, особливо не обмежені і включають ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол або т. п., галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, 1,2-дихлоретан, хлороформ або т. п., прості ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксіетан, циклопентилметиловий ефір або т. п., N, N-диметилформамід, диметилсульфоксид (ДМСО (DMSO)), етилацетат, ацетонітрал або воду, і будь-яку їх суміш. Прикладами конденсуючого реагенту є, але без обмеження, 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмід, дициклогексилкарбодіїмід, 1,1'-карбонілдіїмідазол, дифенілфосфорилазид, оксихлорид фосфору і тетрафторборат O-(бензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію. Може бути переважно, у деяких випадках, для реакції використовувати добавку (наприклад, 1-гідроксибензотриазол). Може бути корисним у деяких випадках для гладкого розвитку реакції проводити реакцію в присутності органічних основ, таких як триетиламін, N, N-діізопропілетиламін, N-метилморфолін або т.п., або неорганічних основ, таких як карбонат калію, карбонат натрію, гідроксид калію або т. п. Крім того, може бути корисно в деяких випадках для гладкого розвитку реакції нагрівати реакційну суміш при опроміненні мікрохвилями.

Крім того, також можливо використовувати спосіб, у якому карбонову кислоту (c) перетворюють у реакційноздатне похідне і потім вводять у реакцію з аміном (b). Приклади реакційноздатного похідного карбонової кислоти включають хлорангідриди кислоти, що можуть бути одержані реакцією галогенуючого агента, такого як оксихлорид фосфору, тіонілхлорид або т. п., змішані ангідриди кислоти, одержувані реакцією з ізобутилхлорформіатом або т. п., і активні складні ефіри, одержувані конденсацією з 1-гідроксибензотриазолом або т. п. Реакція таких реакційноздатних похідних зі сполукою (b) може бути проведена в інтервалі від охолодження до нагрівання, і переважно при температурі від -20 до 60 °C, у розчиннику, що інертний у реакції, такому як галогеновані вуглеводні, ароматичні вуглеводні, прості ефіри і подібні розчинники.

Документи

"Organic Functional Group Preparations", S. R. Sandler and W. Karo, 2nd edition, Vol. 1, Academic Press Inc., 1991;

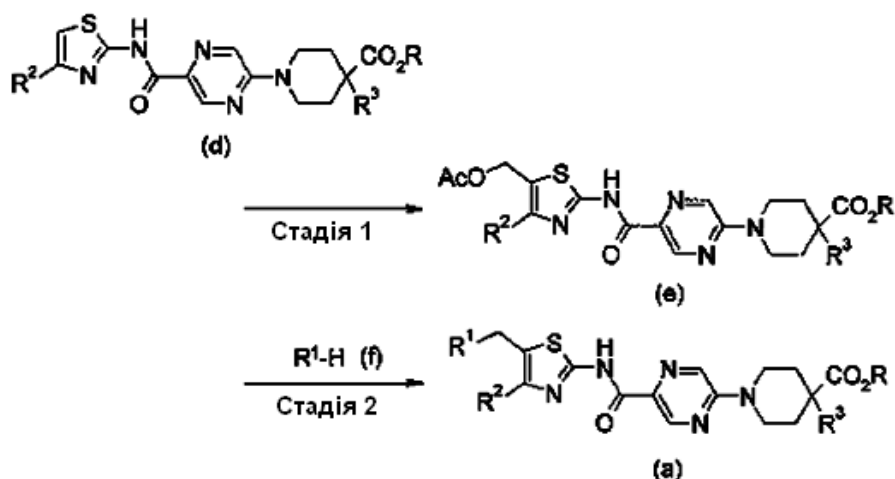
The Chemical Society of Japan, "Courses in Experimental Chemistry (5th edition)", Vol. 16 (2005) (Maruzen).

Стадія 2

Дана стадія являє собою стадію, на якій амінометильну групу вводять у 5-положення тіазолу сполуки формули (d) з використанням реакції Манніха з метою одержання сполуки формули (a). Спосіб представлений у публікаціях Albertson N. F.: Journal of American Chemistry 1948, 70, 669, або Bhargava P. N.: Sharma S. C., Bulletin of the Chemical Society of Japan 1965, 38, 909; або може бути використаний спосіб, аналогічний цьому способу.

Синтез вихідних матеріалів (1-2)

[Хім. 6]



5 Стадія 1

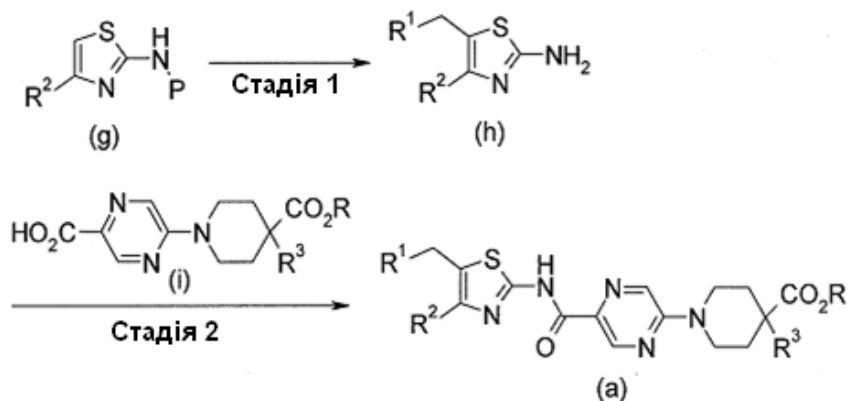
Дана стадія являє собою стадію, на якій ацетоксиметильну групу вводять у 5-положення тiazолу сполуки формули (d) з метою одержання сполуки формули (e). Сполуку формули (d) вводять у реакцію з водним розчином формальдегіду або з параформальдегідом в оцтовій кислоті як розчинником при температурі в інтервалі від кімнатної температури до нагрівання або в інтервалі від кімнатної температури до кип'ятіння зі зворотним холодильником. Крім того, реакція також може бути проведена шляхом додавання оцтової кислоти до розчинника, що інертний у реакції, такого як галогеновані вуглеводні, ароматичні вуглеводні, прості ефіри або т. п., замість оцтовокислого розчинника. Крім того, реакція також може бути проведена шляхом додаткового додавання оцтового ангідриду.

15 Стадія 2

Дана стадія являє собою стадію, на якій в основних умовах сполуку формули (e) піддають реакції нуклеофільного заміщення зі сполукою формули (f) з метою одержання сполуки формули (a). Реакція нуклеофільного заміщення може бути проведена шляхом введення сполуки формули (e) у реакцію зі сполукою формули (f) в органічному розчиннику, що інертний у реакції, такому як галогеновані вуглеводні, ароматичні вуглеводні, прості ефіри, складні ефіри, ацетонітрил, ДМФА, ДМСО або т. п., у присутності органічних основ, таких як триетиламін, діізопропілетиламін або т. п., і/або неорганічних основ, таких як карбонат калію, карбонат натрію, карбонат цезію, гідрокарбонат натрію або т. п. Крім того, щоб прискорити реакцію, можна також додати каталізатор, такий як диметиламінопіридин. Крім того, замість органічних основ і/або неорганічних основ, сполука формули (f) може бути використана в надлишковій кількості. Реакція може бути проведена в інтервалі температур від охолодження до кімнатної температури, в інтервалі від кімнатної температури до нагрівання або в інтервалі від кімнатної температури до кип'ятіння зі зворотним холодильником.

Синтез вихідних матеріалів (2)

[Хім. 7]



(де Р означає захисну групу, наприклад ацетильну групу).

Стадія 1

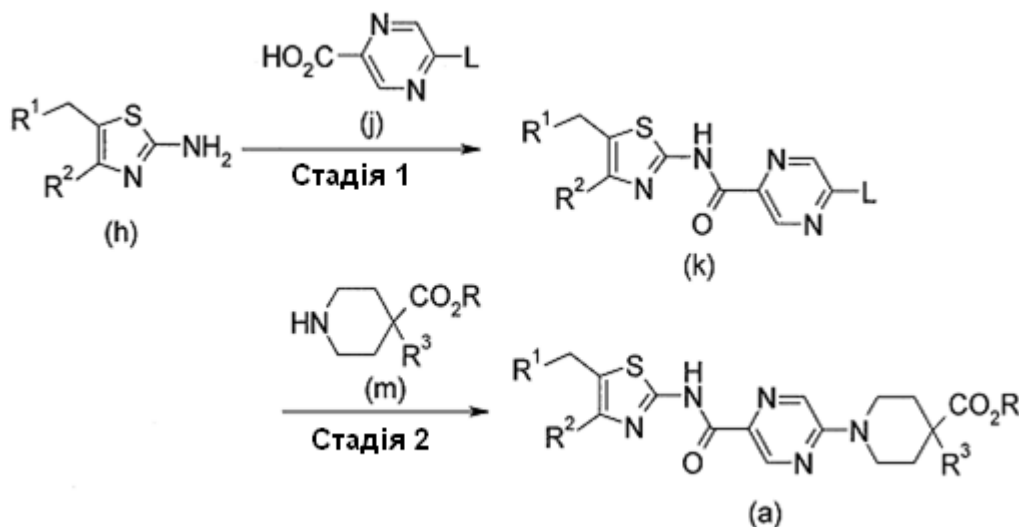
Дана стадія являє собою стадію, на якій сполуку формули (g) піддають реакції зняття захисної групи після реакції Манніха з одержанням сполуки формули (h). Реакція Манніха являє собою ту ж саму реакцію, що і стадія 2 синтезу вихідних матеріалів 1-1. Наступне зняття захисної групи Р, що є захисною групою для аміногрупи, може бути проведене відповідно до публікації "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene and Wuts, 4th edition, John Wiley & Sons Inc, 2006, як описано вище.

Стадія 2

Дана стадія являє собою стадію, на якій сполуку формули (h) і сполуку формули (i) піддають реакції амідування з метою одержання сполуки формули (a). Реакційні умови є такими ж, як на стадії 1 синтезу вихідних матеріалів 1-1.

Синтез вихідних матеріалів (3)

[Хім. 8]



(де L означає відхідну групу, наприклад атом хлору).

Стадія 1

Дана стадія являє собою спосіб, у якому сполуку формули (h) і сполуку формули (j) піддають реакції амідування з одержанням сполуки формули (k). Реакційні умови є такими ж, як на стадії 1 синтезу вихідних матеріалів 1-1.

Стадія 2

Дана стадія являє собою стадію, на якій сполуку формули (k) вводять у реакцію зі сполукою формули (m) з одержанням сполуки формули (a).

У цій реакції сполуку (k) і сполуку (m) використовують в еквівалентних кількостях або при надлишковій кількості будь-якої з них, і їх суміш перемішують в інтервалі температур від охолодження до нагрівання при кипінні зі зворотним холодильником, переважно при температурі від 0 до 80 °C, звичайно протягом від 0,1 години до 5 днів, у розчиннику, що інертний у реакції, або за відсутності розчинника. Приклади розчинника, використовуваного в цій реакції, особливо не обмежені і включають ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол або т. п., прості ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксетан або т. п., галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, 1,2-дихлоретан, хлороформ або т. п., N, N-диметилформамід, диметилсульфоксид, етилацетат, ацетонітрил, N-метилпіролідон і їх суміш. Може бути корисно в деяких випадках для гладкого розвитку реакції проводити реакцію в присутності органічних основ, таких як триетиламін, N, N-діізопропілетиламін, N-метилморфолін або т. п., або неорганічних основ, таких як карбонат калію, карбонат натрію, гідроксид калію або т. п.

Документи

"Organic Functional Group Preparations", S. R. Sandler and W. Karo, 2nd edition, Vol. 1, Academic Press Inc., 1991;

The Chemical Society of Japan, "Courses in Experimental Chemistry (5th edition)", Vol. 14 (2005) (Maruzen).

Сполуки формули (I) можуть бути виділені й очищені у вигляді вільних сполук, їх солей, гідратів, сольватів або кристалічних поліморфних речовин. Солі сполуки формули (I) можуть бути одержані за допомогою звичайних реакцій солеутворення.

Виділення й очищення можуть бути здійснені з застосуванням звичайних хімічних методик, таких як екстракція, дробна кристалізація і різні типи фракціонування хроматографії.

Різні ізомери можуть бути приготовлені шляхом вибору відповідних вихідних сполук або шляхом розділення з використанням різниці у фізико-хімічних властивостях між ізомерами. Наприклад, оптичні ізомери можуть бути одержані за допомогою загального способу оптичного розрізнення для рацемічних продуктів (наприклад, дробною кристалізацією, викликаючи утворення діастереомерних солей з оптично активними основами або кислотами, хроматографією з використанням хоральної колонки або т. п.), і, крім того, ізомери можуть бути приготовлені з відповідної оптично активної вихідної сполуки.

Фармакологічна активність сполуки формули (I) підтверджена в наведених нижче випробуваннях.

15 Приклад випробування 1. Визначення активності позитивного алостеричного модулятора М₃-мускаринових рецепторів

а) Конструювання експресійного вектора М₃-мускаринового рецептора людини

Ген М₃-мускаринового рецептора людини (GenBank Accession No. NM_000740.2) вводять у експресійний вектор pcDNA3.1™ (Life Technologies).

20 б) Конструювання клітини, стабільно експресуючої М₃-мускариновий рецептор людини

Експресійний вектор М₃-мускаринового рецептора людини вводять у клітини CHO-K1 (ATCC No. CCL-61). Введення проводять з використанням реагенту Lipofectoamine 2000 (зареєстрований товарний знак) (Life Technologies), що являє собою реагент для введення гена, відповідно до прикладених інструкцій. Клітини вирощують у модифікованому мінімальному есенціальному середовищі Ігла (α-MEM), що містить 2 мМ глутамінової кислоти, 10 % фетальної бичачої сироватки і 2,0 мг/мл генетицину (зареєстрований товарний знак) (Life Technologies), протягом 4 тижнів, щоб одержати лікарсько стійкий клон.

с) Вимірювання концентрації внутрішньоклітинного Ca²⁺

На день до проведення випробування клітини, одержані вище в розділі b), суспендують у α-MEM, що містить 2 мМ глутамінової кислоти, 10 % фетальної бичачої сироватки і 2,0 мг/мл генетицину (зареєстрований товарний знак), розподіляють у 384-ямковому планшеті (номер партії 355962, BD Biosciences) при концентрації від 1,2 до 1,5×10⁴ клітин/ямку, і культивують при 37 °C і 5 % CO₂ протягом ночі. Культуральне середовище заміняють завантажувальним буфером (буфер для оцінки (збалансований сольовий розчин Хенкса (HBSS), 1 г/л БСА (BSA), 20 мМ HEPES (pH 7,5) і 2,5 мМ пробенециду), що містить 3,1 мкМ Fluo 4-AM (Dojindo Laboratories)) і залишають при кімнатній температурі приблизно на 2 години. Потім клітини промивають за допомогою пристрою для відмивання імунологічних планшетів ELx405™ (BIOTEK Instruments), у якому запровадлений буфер для оцінки, і поміщають у систему для вимірювання концентрації внутрішньоклітинного Ca²⁺ (FLIPR^{tetra} (зареєстрований товарний знак), Molecular Devices). Випробувану речовину (кінцева концентрація 1 мкМ або 10 мкМ) і карбахол (Sigma, кінцева концентрація від 0,0024 нМ до 100 мкМ), кожне з яких розчинене в буфері для оцінки заздалегідь, поміщають у FLIPR^{tetra} (зареєстрований товарний знак). У пристрої випробувані речовини додають до клітин, потім до клітин додають карбахол приблизно через 5 хвилин після додавання випробуваних речовин, і вимірюють збільшення концентрації внутрішньоклітинного Ca²⁺ за рахунок карбахолу (довжина хвилі збудження від 470 до 495 нм і довжина хвилі флуоресценції від 515 до 575 нм).

У випадку активності позитивного алостеричного модулятора М₃-мускаринового рецептора як показник використовують зсув в напрямку сторони більш низької концентрації кривої (концентрація карбахолу)-відгук за рахунок випробуваної речовини. Тобто, мінімальне значення відгуку на карбахол і максимальне значення відгуку на карбахол із кривої концентрація-відгук для карбахолу приймають за 0 % і 100 %, відповідно. Методом логістичної регресії концентрацію карбахолу, що показує 50 %-ий відгук, розраховують як значення EC₅₀ і активність визначають шляхом ділення EC₅₀ карбахолу за відсутності випробуваної сполуки на значення EC₅₀ у присутності випробуваної речовини. Наприклад, коли значення EC₅₀ карбахолу за відсутності випробуваної речовини складає 0,1 мкМ і значення EC₅₀ карбахолу в присутності випробуваної речовини складає 0,01 мкМ, значення стає рівним 10, що показує, що випробувана речовина дає 10-кратний зсув в напрямку сторони більш низької концентрації на кривій (концентрація карбахолу)-відгук. У таблиці, описаній далі, значення у випадку, де випробувану речовину додають у кінцевій концентрації 10 мкМ, показані на ділянці 10 мкМ(-

кратний зсув), і значення у випадку, де випробувану речовину додають у кінцевій концентрації 1 мкМ, показані на ділянці 1 мкМ(-кратний зсув).

Приклад випробування 2. Визначення проліферативної активності людських клітин Ва/Ф3 з введеним с-Mpl

5 Проліферативну активність людських клітин Ва/Ф3 з введеним с-Mpl вимірюють наступним методом.

Як позитивний контроль використовують гідрохлорид 1-(5-([4-(4-хлор-2-тієніл)-5-((2R)-2-метилпіролідін-1-іл)метил]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл)-3-фторпіридин-2-іл)піридин-4-карбонової
10 А1. Відомо, що ця сполука має гарну проліферативну активність людських клітин Ва/Ф3 з введеним с-Mpl, що розкрито в таблиці 1 патентного документа 1.

а) Конструювання експресійного вектора с-Mpl-рецептора людини

Ген с-Mpl-рецептора людини (GenBank Accession No. M90102.1) вводять у експресійний вектор pEF-BOS (Nucleic Acids Res. 18, 5322, 1990).

15 б) Конструювання клітини, стабільно експресуючої рецептор с-Mpl людини

Експресійний вектор рецептора с-Mpl людини вводять у клітини Ва/Ф3 (RIKEN BRC: RCB0805). Для введення використовують метод електропорації. Поміщають pEF-BOS-с-Mpl (10 мкг), pSV2bsr (1 мкг, Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.) і 1×10^7 клітин Ва/Ф3 у кювету, що має зазор шириною 0,4 см, і піддають електропорації в умовах 1,5 кВ (25 мкФ) за допомогою генного
20 пульсатора (зареєстрований товарний знак) (BioRad). Клітини культивують у культуральному середовищі RPMI-1640, що містить 0,5 % WEHI-кондиціонованого середовища (BD Biosciences) і 10 % фетальної бичачої сироватки, 3 дні, а потім культивують у культуральному середовищі RPMI-1640, до якого додатково додано 10 мкг/мл бластицидину, протягом 30 днів, щоб одержати лікарсько стійкий клон.

25 в) Вимірювання проліферативної активності клітин

Клітини, одержані вище в розділі б), культивують у культуральному середовищі RPMI-1640, що містить 0,5 % WEHI-кондиціонованого середовища, 10 % фетальної бичачої сироватки, і використовують. На день до проведення випробування випробувані речовини (кінцева концентрація від 100 нМ до 10 мкМ), що розчинені в культуральному середовищі для оцінки
30 (культуральне середовище RPMI-1640, що містить 10 % фетальної бичачої сироватки), додають у 384-ямковий планшет (партія No. 781185, Greiner Bio-One). Клітини в культуральному середовищі, яке було замінено культуральним середовищем для оцінки, розподіляють у 384-ямковому планшеті, до якого попередньо були додані випробувані речовини, до концентрації 1×10^4 клітин/ямку, і культивують при 37 °C і 5 % CO₂ протягом ночі. На день проведення
35 випробування в кожну ямку 384-ямкового планшета додають розчин набору для підрахунку клітин (Dojindo Laboratories) і культивують при 37 °C і 5 % CO₂ протягом приблизно 5 годин. Потім вимірюють поглинання (довжина хвилі поглинання 450 нм) кожної ямки за допомогою приладу Safire²™ (TECAN) і використовують як показник кількості клітин. Крім того, як негативний контроль готують ямку, у яку випробувану речовину не додають.

40 Поглинання ямки без випробуваної речовини приймають за 0 %, а поглинання у випадку, коли позитивний контроль додають при кінцевій концентрації 1 мкМ, приймають за 100 %. З поглинання у випадку, де випробувана сполука додана, розраховують швидкість проліферації клітин (%). З одержаних результатів розраховують концентрацію випробуваної сполуки, що виявляє 30 %-у проліферацію, як значення EC₃₀, методом логістичної регресії.

45 Активність позитивного алостеричного модулятора М₃-мускаринового рецептора (-кратний зсув) і проліферативна активність клітин Ва/Ф3 з введеним с-Mpl людини (значення EC₃₀, нМ) сполук деяких прикладів даного винаходу показані в комбінації в таблиці 1. Крім того, Пр. (Ex) означає Приклад, №, як позначено далі (що буде застосовуватися і надалі).

Таблиця 1

Пр.	Приклад випробування 1		Приклад випробування 2
	10 мкМ (-кратний зсув)	1 мкМ (-кратний зсув)	EC ₃₀ (нМ)
1	187	11	>10000
2	253	12	>10000
3	260	19	4800
4	186	31	350
11	91	15	>10000
19	151	10	>10000

Таблиця 1

Пр.	Приклад випробування 1		Приклад випробування 2
	10 мкМ (-кратний зсув)	1 мкМ (-кратний зсув)	ЕС ₃₀ (нМ)
20	361	15	>10000
21	116	14	>10000
27	340	26	>10000
38	126	14	>10000
69	114	10	>10000
84	184	17	>10000
92	131	11	>10000
115	245	10	>10000
125	128	20	>10000
128	533	64	8400
129	464	109	770
133	209	36	1100
142	110	15	380
146	201	18	820
150	213	17	>10000
152	251	24	580
156	269	19	>10000
158	128	9	>10000
179	373	34	>10000
188	246	12	>10000
196	186	38	380
197	100	20	1800
200	97	10	>10000
203	203	16	>10000
204	207	25	>10000

У прикладі випробування 1 для багатьох сполук прикладів, що були піддані даному випробуванню, крива (концентрація карбахолу)-відгук має 100-кратний або більше зсув в напрямку сторони більш низької концентрації, коли сполуки додають при концентрації 10 мкМ, і крива (концентрація карбахолу)-відгук має 10-кратний або більше зсув в напрямку сторони більш низької концентрації, коли сполуки додають при концентрації 1 мкМ. На доповнення до цього, підтверджено, що деякі сполуки прикладів окремо не викликають зміни у внутрішньоклітинній концентрації Ca^{2+} , підтверджуючи, таким чином, що ці сполуки не мають агоністичної активності для М₃-мускаринового рецептора.

Також у прикладі випробування 2 підтверджено, що ряд сполук прикладів, що були піддані даному випробуванню, не мають або мають слабку проліферативну активність клітин Ва/Ф3 з введеним с-Mpl людини. В окремому варіанті здійснення сполука за даним винаходом являє собою сполуку, що має значення ЕС₃₀ проліферативної активності клітин Ва/Ф3 з введеним с-Mpl людини 0,3 мкМ або більше, переважно 1 мкМ або більше і також переважно 10 мкМ або більше.

Приклад випробування 3. Вплив на індуковане трансмуральною електричною стимуляцією скорочення ізольованого сечового міхура щура

Як ефект, що залежить від стимуляції нервів скорочення сечового міхура *in vitro*, вплив сполуки прикладу даного винаходу при індукованому трансмуральною електричною стимуляцією скороченні ізольованого сечового міхура щура вимірюють наступним методом. Тобто, із сечового міхура, витягнутого із самки щура Sprague-Dawley (SD) (Japan SLC, Inc.), готують подовжню смужку сечового міхура, що має ширину приблизно 2 мм і довжину приблизно 10 мм. Одержану смужку сечового міхура підвішують в інкубаторі органів, заповненому 10 мл розчину Кребса-Хенселейта. Розчин Кребса-Хенселейта барботують за допомогою 95 % O₂ і 5 % CO₂ і витримують при 37 °С. Після стабілізації при початковій напрузі 1 г двічі викликають скорочення за допомогою 60 мМ KCl. Смужку промивають розчином Кребса-Хенселейта і стабілізують, і потім індукують скорочення під дією трансмуральної електричної стимуляції при 20 В (частота стимуляції 8 Гц, тривалість імпульсу 0,3 мсек. і час стимуляції 10 секунд) за допомогою пристрою електростимуляції (Nihon Kohden Corporation). З інтервалом у 2

хвилини трансмуральну електричну стимуляцію повторюють і напругу коректують так, щоб зробити скорочувальну амплітуду приблизно 50 % від скорочувальної реакції під дією 20 В. Після стабілізації скорочення під дією трансмуральної електричної стимуляції додають 10 мкл випробуваної речовини (кінцеві концентрації 3 мкМ, 10 мкМ і 30 мкМ), яка попередньо розчинена в 100 %-у диметилсульфоксиді. Випробувану речовину кумулятивно вводять при наступній концентрації після того, як скорочувальна реакція буде стабілізована при більш низькій концентрації. Одержані реакції вводять у персональний комп'ютер за допомогою PowerLab (зареєстрований товарний знак) (AD Instruments) і аналізують за допомогою LabChart (зареєстрований товарний знак) (AD Instruments). Розраховують площу під реакцією кожної скорочувальної реакції (площа під кривою, AUC), і значення до обробки випробуваною речовиною приймають за 100 %. На основі цього розраховують ступінь посилення скорочення ізольованого сечового міхура (% від попереднього) після обробки випробуваною сполукою.

Ступені посилення при скороченні ізольованого сечового міхура через деякі 10 мкМ сполуки прикладів, що є сполуками формули (I), показані в таблиці 2.

Крім того, усі сполуки прикладів, що були піддані даному випробуванню, не викликають скорочення за відсутності електростимуляції, підтверджуючи, таким чином, що сполука окремо не виявляє скорочувального ефекту на сечовому міхурі.

Таблиця 2

Пр.	Ступінь посилення при скороченні ізольованого сечового міхура (% від попереднього)
1	132
4	180
19	124
69	152
84	140
92	132
115	121
156	135
158	125
179	120
188	128
196	125

Як видно з наведеного вище, підтверджено, що сполуки прикладів, які були піддані даному випробуванню, не виявляють скорочувального ефекту в ізольованому сечовому міхурі щура, коли використовуються окремо, і мають активність посилення скорочення, індукованого трансмуральною електричною стимуляцією.

Приклад випробування 4. Вплив на підвищення внутрішньоміхурового тиску, індукованого електричною стимуляцією тазового нерва, у анестезованих щурів

Як ефект, що залежить від стимуляції нервів скорочення сечового міхура *in vivo*, вплив сполуки прикладів даного винаходу на підвищення внутрішньоміхурового тиску, індукованого електричною стимуляцією тазового нерва, у щурів вимірюють за допомогою наведеного нижче способу. Тобто, використовуючи самок щурів SD (Japan SLC, Inc.), розсікають підчеревну область на серединній лінії при анестезії пентобарбіталом (50 мг/кг в.о.). Сечовід по обидва боки перев'язують і розрізають, і потім катетер для вимірювання внутрішньоміхурового тиску (PE-50) вводять у сечовий міхур від зовнішнього отвору сечоводу і фіксують затискачем. Упорскують приблизно 200 мкл фізіологічного розчину через катетер, вставлений у сечовий міхур, іншу сторону потім приєднують до датчика тиску і вимірюють внутрішньоміхуровий тиск. При спостереженні з використанням стереомікроскопа, тазовий нерв біля сечового міхура розтинають і поміщають електрод (Unique Medical) для стимуляції нерва. Черевну порожнину заповнюють мінеральним маслом (MP BIOMEDICALS). Після оперативного втручання має місце період стабілізації, і оцінку внутрішньоміхурового тиску ініціюють електричною стимуляцією тазового нерва (частота стимуляції 8 Гц, тривалість імпульсу 0,3 мсек. і час стимуляції 10 секунд), використовуючи пристрій електростимуляції (Nihon Kohden Corporation). Коректуючи напругу, електричну стимуляцію повторюють з інтервалом 2 хвилини і напругу коректують так, щоб одержати підвищення внутрішньоміхурового тиску приблизно від 50 до 70 % від внутрішньоміхурового тиску зі стимуляцією при 10 В. Після цього повторюють електричну

стимуляцію з інтервалом у 10 хвилин. Після того, як підвищення внутрішньоміхурового тиску за допомогою електричної стимуляції стабілізується три рази або більше, вводять випробувану речовину (доза 3 мг/кг) в об'ємі 1 мл/кг із катетера, розміщеного у вені, і вплив випробуваної сполуки на підвищення внутрішньоміхурового тиску вимірюють протягом 1 години. Випробувану

сполуку розчиняють у воді, що містить 10 % диметилсульфоксиду і 10 % Cremophor. Відгуки переносять у персональний комп'ютер за допомогою PowerLab (зареєстрований товарний знак) (AD Instruments) і аналізують за допомогою LabChart (зареєстрований товарний знак). Розраховують AUC для кожного підвищення внутрішньоміхурового тиску. Середнє значення трьох значень до обробки випробуваною сполукою приймають за 100 %, і розраховують ступінь підвищення внутрішньоміхурового тиску (% від попереднього) після обробки випробуваною сполукою. Максимальний ефект під час одногодинного періоду після введення сполуки розглядають як ефект випробуваної речовини.

Ступені підвищення внутрішньоміхурового тиску (% від попереднього), коли деякі сполуки прикладів, що являють собою сполуки формули (I), вводять у кількості 3 мг/кг, представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Пр.	Ступінь підвищення внутрішньоміхурового тиску (% від поперед.)
4	184
115	131
156	130

Крім того, усі сполуки прикладів, які були оцінені в даному випробуванні, не викликають підвищення внутрішньоміхурового тиску, коли електростимуляцію не прикладають, підтверджуючи, таким чином, що сполука окремо не виявляє підвищувального ефекту на внутрішньоміхуровий тиск.

Як видно з вищенаведеного, підтверджено, що сполуки прикладів, які показані в таблиці 3, не виявляють підвищувального ефекту на внутрішньоміхуровий тиск, коли їх використовують окремо, але мають підвищувальну дію на індуковане електричною стимуляцією тазового нерва підвищення внутрішньоміхурового тиску у анестезованих шурів.

Як видно з наведених вище результатів кожного випробування, підтверджено, що сполука формули (I) має активність позитивного алостеричного модулятора М₃-мускаринового рецептора і підсилює скорочення сечового міхура *in vitro* залежним від стимуляції нерва чином і підсилює підвищення внутрішньоміхурового тиску *in vivo* залежним від стимуляції нерва чином. Відповідно, сполука формули (I) може бути використана для попередження або лікування захворювань сечового міхура або сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура М₃-мускариновим рецептором, зокрема дисфункцій сечовипускання або сечонакопичення при захворюваннях сечового міхура або сечовивідних шляхів. Наприклад, сполука формули (I) може бути використана для попередження або лікування дисфункцій сечовипускання або сечонакопичення при недостатньо активному сечовому міхурі, гіпотонічному сечовому міхурі, сечовому міхурі, що не скорочується, недостатній активності детрузора, нейрогенному сечовому міхурі, недостатності уретрального розслаблення, зовнішній детрузно-сфінктерній дисинергії уретри, гіперактивному сечовому міхурі, частому сечовипусканні, ноктурії, нетриманні сечі, доброякісній гіперплазії передміхурової залози, інтерстиціальному циститі, хронічному простатиті, каменях сечовипускального каналу або т. п. Зокрема, сполука формули (I) може бути використана для попередження або лікування дисфункцій сечовипускання або дисфункцій сечонакопичення при недостатньо активному сечовому міхурі, гіпотонічному сечовому міхурі, сечовому міхурі, що не скорочується, недостатній активності детрузора і нейрогенному сечовому міхурі.

Крім того, сполука формули (I) не виявляє агоністичного ефекту на М₃-мускариновий рецептор, коли її використовують окремо, і має ефект посилення залежного від стимуляції нерва скорочення сечового міхура, отже, виключає холінергічні побічні ефекти, про які повідомляється для існуючих ліків. Таким чином, сполука формули (I) може бути терапевтичним засобом, що має чудову нешкідливість.

Фармацевтичні композиції, які містять один або декілька типів сполуки формули (I) або її солі як активний інгредієнт, можуть бути приготовлені з використанням наповнювачів, які звичайно використовують у даній галузі техніки, тобто наповнювачів для фармацевтичного

препарату, носіїв для фармацевтичного препарату і т. д., відповідно до звичайно використовуваних способів.

Введення може бути виконане або шляхом перорального введення через таблетки, пігулки, капсули, гранули, порошки, розчини і подібні препарати, або парентеральним введенням, таким як ін'єкції, наприклад внутрішньосуглобові, внутрішньовенні і внутрішньом'язові ін'єкції, за допомогою свічок, трансдермальних розчинів, мазей, трансдермальних пластирів, черезслизових розчинів, черезслизових пластирів, інгаляторів і т. д.

Тверді композиції для перорального введення використовують у формі таблеток, порошоків, гранул або т. п. У таких твердих композиціях один або декілька активних інгредієнтів змішують щонайменше з одним неактивним наповнювачем. У звичайному способі композиція може містити неактивні добавки, такі як мастильні речовини, агенти для поліпшення розпаданості таблеток, стабілізатори або сприяючі солюбілізації агенти. Якщо необхідно, таблетки або пігулки можуть бути покриті цукром або плівками з шлунково- або кишковорозчинної речовини.

Рідкі композиції для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи або подібні препарати і також включають звичайно використовувані інертні розріджувачі, наприклад очищену воду або етанол. Крім інертного розріджувача рідкі композиції можуть також містити допоміжні засоби, такі як сприяючі солюбілізації агенти, зволожуючі агенти і суспендуєчі агенти, підсолоджувачі, смакоароматичні добавки, запашні речовини або антисептики.

Ін'єкції для парентерального введення включають стерильні водні і неводні розчини, суспензії або емульсії. Водні розчинники включають, наприклад, дистильовану воду для ін'єкції або фізіологічний розчин. Приклади неводних розчинників включають спирти, такі як етанол. Такі композиції додатково можуть містити регулюючі тонічність агенти, антисептики, зволожуючі агенти, емульгуючі агенти, диспергуючі агенти, стабілізатори або сприяючі солюбілізації агенти. Ін'єкції стерилізують, наприклад, фільтрацією через затримуючий бактерії фільтр, змішуванням з бактерицидом або опроміненням. Крім того, їх також можна використовувати шляхом приготування стерильних твердих композицій і розчиненням або суспендуванням у стерильній воді або в стерильних розчинниках для ін'єкції перед застосуванням.

Засоби для зовнішнього застосування включають мазі, пластири, креми, гелі, примочки, спреї, лосьйони і подібні препарати. Засоби містять звичайно використовувані мазеві основи, основи для лосьйонів, водні або неводні розчини, суспензії, емульсії і т. д.

Як черезслизові засоби, такі як інгалятори, трансназальні засоби і т. п., використовують засоби, що знаходяться у твердому, рідкому або напівтвердому стані, і їх можна приготувати відповідно до добре відомих способів. Наприклад, відомі наповнювачі, а також рН-регулюючі агенти, антисептики, поверхнево-активні речовини, мастильні речовини, стабілізатори, загущувальні агенти або т. п. можуть бути відповідним чином додані до них. Для їх застосування можна використовувати придатні пристосування для інгаляції або вдування. Наприклад, сполука може бути введена окремо або у вигляді порошку рецептурної суміші або у вигляді розчину або суспензії в комбінації з фармацевтично прийнятними носіями, використовуючи відоме пристосування або розпилювач, наприклад інгалятор для дозованого введення і т. п. Сухі порошкові інгалятори або подібні пристосування можуть бути використані для однократного або багаторазового введення, і можна використовувати сухий порошок або капсули, що містять порошок. З іншого боку, вони можуть являти собою аерозольний спрій, що знаходиться під тиском, у якому використовуються придатні викидальні агенти, наприклад придатний газ, такий як хлорфторалкан, діоксид вуглецю і т. д.

У випадку перорального введення денна доза звичайно складає приблизно від 0,001 до 100 мг/кг, переважно від 0,1 до 30 мг/кг і більш переважно від 0,1 до 10 мг/кг ваги тіла, що вводяться в одну порцію або у вигляді від 2 до 4 окремих порцій. У випадку внутрішньовенного введення денну дозу відповідно вводять з розрахунку приблизно від 0,0001 до 10 мг/кг ваги тіла один раз на день або два або більше разів на день. Крім того, черезслизовий засіб вводять у дозі приблизно від 0,001 до 100 мг/кг ваги тіла один раз на день або два або більше разів на день. Дози належним чином визначають відповідно до індивідуума з урахуванням симптомів, віку, статі і подібних факторів.

Незважаючи на коливання залежно від шляхів введення, рецептур, ділянок введення або типів наповнювачів і добавок, фармацевтична композиція за даним винаходом містить від 0,01 до 100 % мас. і в окремому варіанті здійснення від 0,01 до 50 % мас. одного або декількох типів сполуки формули (I) або її солі, що є активним інгредієнтом.

Сполука формули (I) може бути використана в комбінації з різними засобами лікування або попередження захворювань, для яких сполука формули (I), як вважають, є ефективною, як описано вище. Комбінований препарат може бути введений одночасно або окремо і без

проміжку, або з бажаним часовим інтервалом. Препарати, що вводять одночасно, можуть знаходитися в суміші або можуть бути приготовлені окремо.

Приклади

Тут і далі способи одержання сполуки формули (I) будуть описані більш докладно з посиланням на приклади. Даний винахід не обмежений сполуками, описаними в прикладах, які представлені нижче. Крім того, способи виробництва вихідних сполук будуть описані в підготовчих прикладах. Також способи одержання сполуки формули (I) не обмежені способами одержання в конкретних прикладах, наведених нижче, і сполука формули (I) може бути одержана відповідно до комбінації цих способів одержання або способів, очевидних для фахівця в даній галузі техніки.

Крім того, у даному описі для найменування сполук у деяких випадках може бути використане програмне забезпечення для найменування, таке як ACD/Name (zareєстрований товарний знак, Advanced Chemistry Development, Inc.).

Більше того, у деяких випадках у прикладах, у підготовчих прикладах і в таблицях можуть бути використані наведені нижче скорочення.

ППр. (PEX): номер підготовчого прикладу; Пр. (Ex): номер прикладу; ПСин. (PSyn): Підготовчий приклад, №, одержаний тим же способом; Син. (Syn): Приклад, №, одержаний тим же способом; №: Сполука, №; Стр. (Str): Хімічна структурна формула (Me - метил, Et - етил, nPr - n-пропіл, iPr - ізопропіл, cPr - циклопропіл, nBu - n-бутил, iBu - ізобутил, tBu - трет-бутил, Boc - трет-бутоксикарбоніл, Ac - ацетил, Z - бензилоксикарбоніл, і Ts-4-метилфенілсульфоніл); Дані (DATE): фізико-хімічні дані; ESI+: значення m/z у мас-спектроскопії (електророзпилювальна іонізація (ESI), означають $[M+H]^+$, якщо не обмежено); ESI-: значення m/z у мас-спектроскопії (електророзпилювальна іонізація, означають $[M-H]^-$, якщо не обмежено); APCI/ESI+: APCI/ESI-MS (хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI), APCI/ESI означає одночасне вимірювання APCI і ESI, означають $[M+H]^+$, якщо не обмежено); EI: значення m/z у мас-спектроскопії (іонізація електронним ударом (EI), означають $[M]^+$, якщо не обмежено); CI+: значення m/z у мас-спектроскопії (хімічна іонізація (CI), означають $[M+H]^+$, якщо не обмежено); т.пл. (m.p.): температура плавлення; ЯМР-ДМСО-d₆: δ (м.ч.) пік у спектрі ¹H-ЯМР у ДМСО-d₆; с: синглет (спектр); д: дублет (спектр); т: триплет (спектр); кв: квартет (спектр); уш.: уширена лінія (спектр) (наприклад, уш.с.) і м: мультиплет (спектр). Крім того, у структурній формулі HCl означає, що сполука являє собою моногідрохлорид, 2HCl означає, що сполука являє собою дигідрохлорид, і 3HCl означає, що сполука являє собою тригідрохлорид.

Крім того, для зручності концентрація моль/л виражена у вигляді "М". Наприклад, 1М водний розчин гідроксиду натрію означає водний розчин гідроксиду натрію з концентрацією 1 моль/л.

Крім того, нижче в таблицях початкові температури кривої ДСК, одержані шляхом вимірювання при наведених нижче умовах, описані як температури плавлення.

Вимірювання ДСК проводять з використанням приладу TA Instruments DSC Q20 в умовах температурного інтервалу вимірювань від кімнатної температури до 300 °C, швидкості підвищення температури 10 °C/хв., при витраті азоту 50 мл/хв. з алюмінієвим піддоном для зразка.

Порошкову рентгенограму одержують з використанням приладу RINT-TTRII в умовах трубки з Cu, при струмі трубки 300 mA, напрузі трубки 50 kV, з діапазоном вибірки 0,020°, швидкістю сканування 4°/хв. при довжині хвилі 1,54056 Ангстрем і дифракційному куті (2θ) від 2,5 до 40°.

Більше того, у випадку спектра порошкової рентгенограми періоди решітки кристала або загальні малюнки мають значення при підтвердженні ідентичності кристалів по характеру даних. Кут дифракції й інтенсивність дифракції можуть більш-менш мінятися залежно від орієнтації росту кристала, розміру частинок або умов вимірювання, і, отже, ці значення не слід інтерпретувати строго.

Підготовчий приклад 1

До розчину 1-[4-гідрокси-3-(трифторметил)феніл]етанону (1 г) в ацетонітрилі (10 мл) додають 1-бромпропан (0,90 мл), карбонат калію (1,7 г) йодид тетрабутиламонію (180 мг), після чого перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Нерозчинні матеріали відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержують 1-[4-пропокси-3-(трифторметил)феніл]етанон (1,16 г) у вигляді маслянистої речовини.

Підготовчий приклад 2

Суміш 1-[4-гідрокси-3-(трифторметил)феніл]етанону (1 г), йодетану (1,19 мл), карбонату цезію (1,92 мг) і N, N-диметилформаміду (15 мл) перемішують при 60 °C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають воду, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим водним розчином хлориду

натрію і сушать над безводним сульфатом натрію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержують 1-[4-етокси-3-(трифторметил)феніл]етанон (1,1 г) у вигляді твердої речовини.

5 Підготовчий приклад 3

До розчину 1-[4-гідрокси-3-(трифторметил)феніл]етанону (1 г) у тетрагідрофурані (10 мл) додають 2-пропанол (0,46 мл), 40 %-ий розчин діетилазодикарбоксилату в толуолі (2,3 мл) і трифенілфосфін (1,55 г), після чого перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску, і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержують 1-[4-ізопропокси-3-(трифторметил)феніл]етанон (1,16 г) у вигляді маслянистої речовини.

10 Підготовчий приклад 4

В атмосфері аргону змішують порошок цинку (1,86 г), бромід кобальту(II) (520 мг) і ацетонітрил (20 мл) і до суміші додають трифтороцтову кислоту (0,14 мл), після чого суміш перемішують при кімнатній температурі 15 хвилин. До реакційної суміші додають розчин 1-бром-3-метокси-5-(трифторметокси)бензолу (4,61 г) в ацетонітрилі (10 мл) і оцтовий ангідрид (1,93 мл), після чого перемішують при кімнатній температурі 5 годин. До реакційної суміші додають 1М соляну кислоту, після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержують 1-[3-метокси-5-(трифторметил)феніл]етанон (2,29 г) у вигляді маслянистої речовини.

20 Підготовчий приклад 5

Змішують 1-[4-метокси-3-(трифторметил)феніл]етанон (15 г) і тетрагідрофуран (270 мл) і до суміші додають трибромід фенілтриметиламонію (28,42 г), після чого перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Нерозчинні матеріали, що випали в осад, відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Одержаний залишок і етанол (260 мл) змішують, додають тіосечовину (6,81 г), після чого перемішують при 80 °C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають до неї воду, 1М водний розчин гідроксиду натрію і етилацетат. Органічний шар промивають 1М водним розчином гідроксиду натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержують 4-[4-метокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-амін (16,18 г) у вигляді твердої речовини.

35 Підготовчий приклад 6

Змішують 5-хлорпіразин-2-карбонову кислоту (3,00 г), N, N-диметилформамід (30 мл), етилпіперидин-4-карбоксилат (5,83 мл) і діізопропілетиламін (6,50 мл), після чого перемішують при 80 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають до неї етилацетат. Суміш промивають водним розчином лимонної кислоти, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Одержану тверду речовину промивають діізопропіловим ефіром і сушать, одержують 5-[4-(етоксикарбоніл)піперидин-1-іл]піразин-2-карбонову кислоту (3,96 г) у вигляді твердої речовини.

45 Підготовчий приклад 7

До суміші 4-[4-пропокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-аміну (1,27 г), 5-[4-(етоксикарбоніл)піперидин-1-іл]піразин-2-карбонової кислоти (1,29 г) і піридину (20 мл) при -10 °C по краплях додають оксихлорид фосфору (0,44 мл), після чого суміш перемішують при тій же температурі 1 годину. До реакційної суміші додають етилацетат і водний розчин лимонної кислоти, і нерозчинні матеріали розчиняють у ньому. Потім додають силікагель, після чого перемішують. Нерозчинні матеріали відділяють фільтруванням, і водний шар фільтрату відділяють, потім екстрагують етилацетатом. Органічні шари об'єднують і додають до них основний силікагель, після чого перемішують. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. До залишку додають діізопропіловий ефір, після чого перемішують, і тверду речовину відфільтровують і сушать, одержують етил-1-[5-({4-[4-пропокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл}карбамоіл)піразин-2-іл]-піперидин-4-карбоксилат (1,38 г) у вигляді твердої речовини.

55 Підготовчий приклад 8

В атмосфері аргону до розчину 1-трет-бутил-3-етил-3-метилпіперидин-1,3,3-трикарбоксилату (2,35 г) у тетрагідрофурані (28 мл) додають 3М розчин літійборгідриду в тетрагідрофурані (19,87 мл) при внутрішній температурі -5 °С або нижче, після чого перемішують 30 хвилин, а потім перемішують при 60 °С протягом 20 годин. Реакційну суміш охолоджують льодом і до неї додають насичений водний розчин хлориду амонію, після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/метанол), одержують трет-бутил-3,3-біс(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилат (1,22 г).

Підготовчий приклад 9

Змішують 4-[3-метокси-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-амін (500 мг), тетрагідрофуран (10 мл), 5-[4-(етоксикарбоніл)піперидин-1-іл]піразин-2-карбонову кислоту (560 мг), тетрафторборат О-(бензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуранію (645 мг) і діізопропілетиламін (0,69 мл), після чого перемішують при 145 °С протягом 30 хвилин при опроміненні мікрохвилями. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають до неї етилацетат. Суміш промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і одержану тверду речовину промивають діізопропіловим ефіром і сушать, одержують етил-1-[5-({4-[3-метокси-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл}карбамоіл)піразин-2-іл]піперидин-4-карбоксилат (704 мг) у вигляді твердої речовини.

Підготовчий приклад 10

Змішують 5-({(2R)-2-метилпіролідін-1-іл}метил)-4-[3-метил-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-амін (1,75 г), 5-хлорпіразин-2-карбонову кислоту (1,13 г), гексафторфосфат N-[[{[(1Z)-ціано-2-етокси-2-оксоетиліден]аміно}окси](морфолін-4-іл)метил]-N-метилметанамінію (3,1 г), діоксан (20 мл) і діізопропілетиламін (2,43 мл), після чого перемішують при кімнатній температурі 1 годину і до реакційної суміші додають етилацетат. Суміш промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержують 5-хлор-N-(5-({(2R)-2-метилпіролідін-1-іл}метил)-4-[3-метил-5-(трифторметокси)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)піразин-2-карбоксамід (1,71 г).

Підготовчий приклад 11

Змішують 5-хлорпіразин-2-карбонову кислоту (15,0 г) і етилацетат (200 мл) і до суміші додають тіонілхлорид (30 мл) і N, N-диметилформамід (0,28 мл), після чого перемішують при температурі від 55 до 60 °С протягом 1 години. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і процедуру додавання до залишку толуолу і концентрування суміші проводять двічі.

Змішують 4-[4-метокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-амін (19,96 г) і циклопентилметиловий ефір (200 мл) і до суміші по краплях додають розчин залишку, одержаного вище, у циклопентилметиловому ефірі (40 мл) при 10 °С або нижче, реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують 5 годин. Реакційну суміш охолоджують льодом і додають по краплях воду (600 мл) при 15 °С або нижче, після чого перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують, промивають метилетилкетонем і потім сушать, одержують 5-хлор-N-(4-[4-метокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)піразин-2-карбокамід (29 г) у вигляді твердої речовини.

Підготовчий приклад 12

Змішують 5-[4-(етоксикарбоніл)піперидин-1-іл]піразин-2-карбонову кислоту (895 мг), N, N-диметилформамід (10 мл), тетрафторборат О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуранію (1,34 г) і діізопропілетиламін (1,10 мл), після чого перемішують 10 хвилин. В атмосфері азоту змішують 4-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-амін (1,0 г) і N, N-диметилформамід (10 мл) і до суміші при охолодженні льодом додають гідрид натрію (154 мг), після чого перемішують 10 хвилин. Потім додають реакційну суміш, що була одержана раніше, після чого нагрівають при 80 °С і перемішують 30 хвилин. Реакційну суміш нагрівають до 120 °С і перемішують ще 1 годину. Потім додають 4-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-амін (0,72 г), після чого ще перемішують при тій же температурі 2 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають до неї етилацетат. Суміш промивають водою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду

натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/етилацетат). До одержаного залишку додають діізопропіловий ефір і одержану тверду речовину відфільтровують і сушать, одержують етил-1-карбоксилат (167 мг) у вигляді твердої речовини.

Підготовчий приклад 13

Змішують 4-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-5-[(3-метокси-3-метилпіперидин-1-іл)метил]-1,3-тіазол-2-амін (80 мг), 5-[4-(етоксикарбоніл)-піперидин-1-іл]піразин-2-карбонову кислоту (64 мг), гексафторфосфат N-[(1Z)-1-ціано-2-етоксі-2-оксоетиліден]аміноокси)-(морфолін-4-іл)метилеN-метилметанамінію (101 мг), діізопропілетиламін (0,082 мл) і діоксан (1,2 мл), після чого перемішують при 80 °C протягом 30 хвилин при опроміненні мікрохвилями. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску, і залишок очищають колонковою хроматографією на основному силікагелі (хлороформ/гексан) і колонковою хроматографією на основному силікагелі (етилацетат/гексан). Одержану тверду речовину промивають сумішшю етилацетат/гексан і сушать, одержують етил-1-[5-[(4-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-5-[(3-метокси-3-метилпіперидин-1-іл)метил]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоіл]піразин-2-іл]піперидин-4-карбоксилат (71 мг) у вигляді твердої речовини.

Підготовчий приклад 14

Змішують 4-[3-метил-5-(трифторметокси)феніл]-1,3-тіазол-2-амін (500 мг), N, N-диметилформамід (10 мл), 5-[4-(етоксикарбоніл)піперидин-1-іл]піразин-2-карбонову кислоту (764 мг), гексафторфосфат N-[(1Z)-1-ціано-2-етоксі-2-оксоетиліден]аміноокси)-(морфолін-4-іл)метилеN-метилметанамінію (1,17 г) і діізопропілетиламін (0,94 мл), після чого перемішують при 150 °C протягом 30 хвилин при опроміненні мікрохвилями. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають до неї етилацетат. Суміш промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Потім нерозчинні матеріали відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і одержаний залишок промивають діізопропіловим ефіром і сушать, одержують етил-1-[5-[(4-[3-метил-5-(трифторметокси)феніл]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоіл]піразин-2-іл]піперидин-4-карбоксилат (476 мг) у вигляді твердої речовини.

Підготовчий приклад 15

Змішують 4-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-амін (748 мг), 5-[4-(етоксикарбоніл)піперидин-1-іл]піразин-2-карбонову кислоту (500 мг), N, N-диметилформамід (10 мл), тетрафторборат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію (1,02 г) і діізопропілетиламін (0,93 мл), після чого перемішують при 100 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають до неї етилацетат. Суміш промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/етилацетат) і одержаний залишок промивають діізопропіловим ефіром і сушать, одержують етил-1-[5-[(4-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоіл]піразин-2-іл]піперидин-4-карбоксилат (294 мг) у вигляді твердої речовини.

Підготовчий приклад 16

Змішують 4-[3-метил-5-(трифторметокси)феніл]-1,3-тіазол-2-амін (5,68 г), піридин (17 мл) і оцтовий ангідрид (7,8 мл), після чого перемішують при 60 °C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають до неї етилацетат. Суміш промивають водою, 1M соляною кислотою і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Одержану тверду речовину промивають діізопропіловим ефіром і сушать, одержують N-{4-[3-метил-5-(трифторметокси)феніл]-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід (6,21 г) у вигляді твердої речовини.

Підготовчий приклад 17

До етил-1-[5-[(4-[4-метокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоіл]піразин-2-іл]піперидин-4-карбоксилату (2,0 г) додають оцтову кислоту (50 мл) і 36 %-ий водний розчин формальдегіду (1,5 мл), після чого перемішують при 100 °C протягом 1,5 години. До реакційної суміші додають оцтовий ангідрид (0,71 мл), після чого ще перемішують при тій же температурі 1,5 години. Потім знову додають оцтовий ангідрид (0,71 мл), після чого перемішують 0,5 години. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і до залишку додають етанол, після чого перемішують. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і сушать, одержують етил-

1-[5-({5-(ацетоксиметил)-4-[4-метокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл}карбамоіл)піразин-2-іл]піперидин-4-карбоксилат (1,77 г) у вигляді твердої речовини.

Підготовчий приклад 18

Змішують етил-1-[5-({4-[3-метокси-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-

5 іл}карбамоіл)піразин-2-іл]піперидин-4-карбоксилат (1,87 г), оцтову кислоту (8 мл), 36 %-ий водний розчин формальдегіду (2,69 мл) і оцтовий ангідрид (3,30 мл), після чого перемішують при 150 °C протягом 30 хвилин при опроміненні мікрохвилями. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і до залишку додають воду і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/етилацетат) і одержану тверду речовину промивають діізопропіловим ефіром і сушать, одержують етил-1-[5-({5-(ацетоксиметил)-4-[3-метокси-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл}карбамоіл)піразин-2-іл]піперидин-4-

15 карбоксилат (705 мг) у вигляді твердої речовини.

Підготовчий приклад 19

До етил-1-[5-({4-[4-пропокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл}карбамоіл)піразин-2-іл]піперидин-4-карбоксилату (1,38 г) додають оцтову кислоту (35 мл), оцтовий ангідрид (1,2 мл) і 36 %-ий водний розчин формальдегіду (0,98 мл), після чого перемішують при 100 °C протягом 3

20 годин. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску, і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/етилацетат). Одержаний залишок розчиняють у піридині (14 мл) і додають оцтовий ангідрид (1,4 мл), після чого перемішують при кімнатній температурі 2 години. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску, і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/етилацетат). Одержану тверду речовину перемішують у змішаному розчиннику етилацетат/(діізопропіловий ефір), відфільтровують і сушать, одержують етил-1-[5-({5-(ацетоксиметил)-4-[4-пропокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл}карбамоіл)піразин-2-іл]піперидин-4-карбоксилат (771 мг) у вигляді твердої речовини.

Підготовчий приклад 20

Змішують етил-1-[5-({4-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл}карбамоіл)піразин-2-іл]піперидин-4-карбоксилат (1,15 г), оцтову кислоту (12,0 мл), 36 %-ий водний розчин формальдегіду (2,0 мл) і оцтовий ангідрид (2,5 мл), після чого перемішують при 150 °C протягом 1 години при опроміненні мікрохвилями. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і до залишку додають піридин (8 мл) і оцтовий ангідрид (2,5 мл), після чого перемішують при кімнатній температурі 1 годину. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і до

35 залишку додають воду, після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Одержану тверду речовину промивають змішаним розчинником хлороформ/етилацетат і сушать, одержують етил-1-[5-({5-(ацетоксиметил)-4-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл}карбамоіл)піразин-2-іл]піперидин-4-карбоксилат (564 мг) у вигляді твердої речовини.

40

Підготовчий приклад 21

Змішують 5-хлор-N-{4-[4-метокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл}піразин-2-карбоксамід (4,27 г), оцтову кислоту (50 мл), 36 %-ий водний розчин формальдегіду (4,0 мл) і гідрохлорид (2R)-2-етилпіролідину (7,0 г) і перемішують при 90 °C протягом 1 години, потім

45 додають дихлоретан (50 мл), після чого перемішують протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і концентрують при зниженому тиску, до одержаного залишку додають етилацетат. Суміш промивають 1М водним розчином гідроксиду натрію, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при

50 зниженому тиску. До одержаного залишку додають етилацетат і нерозчинні матеріали відфільтровують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску, і залишок очищають колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/етилацетат). Одержану тверду речовину промивають гексаном і сушать, одержують 5-хлор-N-{5-([(2R)-2-етилпіролідин-1-іл]метил)-4-[4-метокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл}піразин-2-карбоксамід (954 мг) у вигляді

55 твердої речовини.

Підготовчий приклад 22

Змішують 1-[5-({4-[4-(диметиламіно)-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл}карбамоіл)піразин-2-іл]піперидин-4-карбоксилат (200 мг), оцтову кислоту (3 мл), 36 %-ий водний розчин формальдегіду (0,14 мл) і L-(+)-тарtrat (2R)-2-метилпіролідину (425 мг), після чого перемішують при 110 °C протягом 30 хвилин при опроміненні мікрохвилями. Реакційну

60

суміш нейтралізують шляхом додавання насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію, після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають 1М водним розчином гідроксиду натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержують етил-1-{5-[(4-[4-(диметиламіно)-3-(трифторметил)феніл]-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл}карбамоїлпіразин-2-іл}піперидин-4-карбоксилат (110 мг) у вигляді твердої речовини.

Підготовчий приклад 23

Змішують етил-1-{5-[(5-(ацетоксиметил)-4-[4-метокси-3-(трифторметил)-феніл]-1,3-тіазол-2-іл}карбамоїлпіразин-2-іл}піперидин-4-карбоксилат (2,5 г), гідрохлорид (2R)-2-етилпіролідину (690 мг), діізопропілетиламін (1,42 мл) і N, N-диметилформамід (25 мл), після чого перемішують при 90 °C протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом, промивають водою і сушать над безводним сульфатом натрію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на основному силікагелі (хлороформ/етилацетат), одержують етил-1-{5-[(5-[(2R)-2-етилпіролідін-1-іл]метил]-4-[4-метокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл}карбамоїлпіразин-2-іл}піперидин-4-карбоксилат (2,28 г).

Підготовчий приклад 24

До розчину етил-1-{5-[(5-(ацетоксиметил)-4-[4-хлор-3-(трифторметил)-феніл]-1,3-тіазол-2-іл}карбамоїлпіразин-2-іл}піперидин-4-карбоксилату (160 мг) у тетрагідрофурані (1,6 мл) додають гідрохлорид (2R)-2-метилпіролідину (64 мг) і діізопропілетиламін (0,18 мл), після чого перемішують при 150 °C протягом 1 години при опроміненні мікрохвилями. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску, і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержують етил-1-{5-[(4-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл}карбамоїлпіразин-2-іл}піперидин-4-карбоксилат (117 мг) у вигляді маслянистої речовини.

Підготовчий приклад 25

До розчину бензил-(2S)-2-(2-метоксипропан-2-іл)піролідін-1-карбоксилату (650 мг) у етанолі (6,5 мл) додають 10 %-ий паладій на вугіллі (50 % вологого, 150 мг), після чого перемішують при кімнатній температурі 1 годину при тиску 1 атм. в атмосфері водню. Нерозчинні матеріали відділяють фільтруванням і до фільтрату додають 4М розчин хлориду водню в діоксані (2 мл), після чого концентрують при зниженому тиску. Залишок сушать протягом ночі, одержують гідрохлорид (2S)-2-(2-метоксипропан-2-іл)піролідину (438 мг) у вигляді твердої речовини.

Підготовчий приклад 26

До розчину трет-бутил-(2R)-2-етилпіролідін-1-карбоксилату (3,41 г) у діоксані (25 мл) додають 4М розчин хлориду водню в діоксані (25 мл), після чого перемішують при кімнатній температурі 1 годину. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і до залишку додають діетиловий ефір, після чого перемішують. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і сушать, одержують гідрохлорид (2R)-етилпіролідину (2,1 г) у вигляді твердої речовини.

Підготовчий приклад 27

Змішують N-(5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил)-4-[3-метил-5-(трифторметокси)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (3,05 г), етанол (20 мл) і 6М водний розчин гідроксиду натрію (12 мл), після чого перемішують при 120 °C протягом 15 хвилин при опроміненні мікрохвилями. До реакційної суміші додають воду, після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/етилацетат), одержують 5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-4-[3-метил-5-(трифторметокси)феніл]-1,3-тіазол-2-амін (1,75 г) у вигляді маслянистої речовини.

Підготовчий приклад 28

До суміші 2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-4-[3-метокси-4-(трифторметил)-феніл]-1,3-тіазолу (280 мг), етанолу (2,5 мл) і води (0,84 мл) додають гідрохлорид гідроксиламіну (828 мг) і триетиламін (0,55 мл), після чого перемішують при 130 °C протягом 30 хвилин при опроміненні мікрохвилями. Етанол упарюють при зниженому тиску і до залишку додають воду, після чого екстрагують хлороформом. Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і очищають колонковою хроматографією на

силікагелі (хлороформ/метанол), одержують 4-[3-метокси-4-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-амін (113 мг) у вигляді твердої речовини.

Підготовчий приклад 29

В атмосфері аргону до розчину трет-бутил-3,3-біс(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилату (0,9 г) у тетрагідрофурані (18 мл) додають 2,69М розчин н-бутиллітію в тетрагідрофурані (1,39 мл) при -5 °С або нижче, після чого перемішують 20 хвилин. До реакційної суміші по краплях додають розчин толуюлсульфонілхлориду (0,7 г) у тетрагідрофурані (4,5 мл) при -5 °С або нижче, після чого перемішують 40 хвилин. До одержаної суміші додають 2,69М розчин н-бутиллітію в тетрагідрофурані (1,43 мл), після чого перемішують 30 хвилин, потім нагрівають до 60 °С і перемішують ще 1 годину. Реакційну суміш охолоджують льодом і додають до неї насичений водний розчин хлориду амонію, після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержують трет-бутил-2-окса-6-азаспіро[3.5]-нонан-6-карбоксилат (436 мг).

Підготовчий приклад 30

До розчину (3R)-тетрагідрофуран-3-олу (1,0 г) у N-метилпіролідоні (20 мл) додають 60 %-у масляну дисперсію гідриду натрію (430 мг) при охолодженні льодом, після чого перемішують при тій же температурі 10 хвилин. До реакційної суміші по краплях додають розчин 1-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]етанону (2,0 г) у N-метилпіролідоні (10 мл) і суміш перемішують 1 годину при охолодженні льодом. До реакційної суміші додають воду, після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержують 1-{4-[(3R)-тетрагідрофуран-3-ілокси]-3-(трифторметил)феніл}етанон (1,84 г) у вигляді маслянистої речовини.

Підготовчий приклад 31

Суміш 1-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]етанону (2,0 г), піролідину (10 мл), карбонату калію (2,0 г) і ацетонітрилу (3,0 мл) перемішують при 80 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають до неї воду, після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержують 1-[4-(піролідин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]етанон (2,5 г) у вигляді маслянистої речовини.

Підготовчий приклад 32

До розчину 2-(2,5-диметил-1Н-пірол-1-іл)-4-[3-фтор-4-(трифторметил)-феніл]-1,3-тіазолу (300 мг) у тетрагідрофурані (2,4 мл) додають метоксид натрію (60 мг), після чого перемішують при 100 °С протягом 30 хвилин при опроміненні мікрохвилями. До реакційної суміші додають метоксид натрію (90 мг), після чого перемішують при 130 °С протягом 1 години при опроміненні мікрохвилями. Потім додають метоксид натрію (150 мг), після чого перемішують при 150 °С протягом 30 хвилин при опроміненні мікрохвилями. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску, і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержують 2-(2,5-диметил-1Н-пірол-1-іл)-4-[3-метокси-4-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол (289 мг) у вигляді маслянистої речовини.

Підготовчий приклад 33

Змішують 4-(5-хлор-3-тієніл)-1,3-тіазол-2-амін (4,30 г), дихлорметан (80 мл) і діізопропілетиламін (4,2 мл) і при охолодженні льодом додають трифтороцтовий ангідрид (4,2 мл), після чого нагрівають до кімнатної температури і перемішують 1 годину. Реакційну суміш розбавляють хлороформом, промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержану тверду речовину промивають гексаном і сушать, одержують N-[4-(5-хлор-3-тієніл)-1,3-тіазол-2-іл]-2,2,2-трифторацетамід (5,56 г) у вигляді твердої речовини.

Підготовчий приклад 34

До розчину 4-[3-фтор-4-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-аміну (600 мг) у толуюлі (3,6 мл) додають гексан-2,5-діон (0,32 мл) і п-толуюлсульфонову кислоту (44 мг), після чого перемішують при 170 °С протягом 30 хвилин при опроміненні мікрохвилями. Реакційну суміш концентрують

при зниженому тиску і до залишку додають насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержують 2-(2,5-диметил-1Н-пірол-1-іл)-4-[3-фтор-4-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол (634 мг) у вигляді твердої речовини.

Підготовчий приклад 35

До розчину (2-метилпіролідін-2-іл)метанолу (300 мг) у тетрагідрофурані (3 мл) при кімнатній температурі додають розчин ди-трет-бутилдикарбонату (0,85 г) у тетрагідрофурані (1,5 мл), потім перемішують при кімнатній температурі 3 дні. Потім до реакційної суміші додають 1М водний розчин гідроксиду натрію (1,8 мл), після чого перемішують при кімнатній температурі 2 години. До реакційної суміші додають воду, після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержують трет-бутил-2-(гідроксиметил)-2-метилпіролідін-1-карбоксилат (396 мг) у вигляді маслянистої речовини.

Підготовчий приклад 36

До розчину гідрохлориду 2-[(2S)-піролідін-2-іл]пропан-2-олу (1,0 г) у дихлоретані (15 мл) додають триетиламін (2,52 мл), після чого охолоджують водою. До суміші додають бензилхлоркарбонат (1,29 мл), після чого нагрівають до кімнатної температури і перемішують 2 години. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і до залишку додають воду, після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, нерозчинні матеріали відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержують бензил-(2S)-2-(2-гідроксипропан-2-іл)піролідін-1-карбоксилат (1,01 г) у вигляді маслянистої речовини.

Підготовчий приклад 37

Змішують N-[4-(5-хлор-3-тієніл)-1,3-тіазол-2-іл]-2,2,2-трифторацетамід (5,56 г), (2R)-2-метилпіролідін (3,36 г), оцтову кислоту (60 мл) і 36 %-ий водний розчин формальдегіду (2,75 мл), після чого перемішують при 60 °C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску, і залишок розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Змішують одержаний залишок, етанол (60 мл) і 6М водний розчин гідроксиду натрію (15 мл), після чого перемішують при 90 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають до неї воду, після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/етилацетат), одержують 4-(5-хлор-3-тієніл)-5-[[2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-амін (2,28 г).

Підготовчий приклад 38

Змішують 1-[4-гідрокси-3-(трифторметил)феніл]етанон (3,0 г), N, N-диметилформамід (36 мл) і воду (3,6 мл) і додають хлор(дифтор)ацетат натрію (5,76 г) і карбонат цезію (7,2 г), після чого перемішують при 100 °C протягом 3 годин. До реакційної суміші додають воду, після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат,) одержують 1-[4-(дифторметокси)-3-(трифторметил)феніл]етанон (3,80 г) у вигляді маслянистої речовини. Змішують 1-[4-(дифторметокси)-3-(трифторметил)феніл]етанон (3,80 г) і тетрагідрофуран (50 мл) і до суміші додають трибромід фенілтриметиламонію (5,66 г), після чого перемішують при кімнатній температурі 45 хвилин. Нерозчинні матеріали, що випали в осад, відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Змішують залишок і етанол (50 мл) і додають тіосечовину (1,47 г), після чого перемішують при 80 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають до неї воду (30 мл) і 1М водний розчин гідроксиду натрію (30 мл), після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. До залишку додають діізопропіловий ефір, суміш концентрують при зниженому тиску і

потім додають діізопропіловий ефір і гексан. Одержану тверду речовину відфільтровують і сушать, одержують 4-[4-(дифторметокси)-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-амін (3,48 г) у вигляді твердої речовини.

Підготовчий приклад 39

- 5 Змішують 3-бром-5-(трифторметокси)фенол (4,84 г), N, N-диметилформамід (50 мл), карбонат калію (3,12 г) і метилйодид (2,35 мл), після чого перемішують при кімнатній температурі 2 години. До реакційної суміші додають воду, після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і
- 10 фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержують 1-бром-3-метокси-5-(трифторметокси)-бензол (4,61 г) у вигляді маслянистої речовини.

Підготовчий приклад 40

- 15 До суміші бензил-(2S)-2-(2-гідроксипропан-2-іл)піролідін-1-карбоксилату (1,0 г), Proton Sponge (зареєстрований товарний знак) (2,44 г) і дихлорметану (15 мл) при охолодженні льодом додають тетрафторборат триметилексонію (1,77 г), після чого нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Нерозчинні матеріали відділяють фільтруванням і до фільтрату додають воду і 10 %-ий водний розчин лимонної кислоти, після чого екстрагують хлороформом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, і нерозчинні
- 20 матеріали потім відділяють фільтруванням. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією (гексан/етилацетат), одержують бензил-(2S)-2-(2-метоксипропан-2-іл)піролідін-1-карбоксилат (664 мг) у вигляді маслянистої речовини.

Підготовчий приклад 41

- 25 До розчину діізопропіламіну (5,05 мл) у тетрагідрофурані (30 мл) додають 2,66М розчин н-бутиллітію в гексані (12,86 мл) при -78 °С в атмосфері аргону, після чого перемішують 15 хвилин. До реакційної суміші по краплях додають розчин 1-трет-бутил-3-етилпіперидин-1,3-дикарбоксилату (4,0 г) у тетрагідрофурані (20 мл) протягом 10 хвилин, після чого перемішують 30 хвилин. До реакційної суміші по краплях протягом 10 хвилин додають розчин метилйодиду (1,455 мл) у тетрагідрофурані (10 мл) і одержану суміш нагрівають до 0 °С протягом 1 години,
- 30 після чого перемішують при тій же температурі 30 хвилин, потім нагрівають до кімнатної температури і перемішують ще 3 години. До реакційної суміші додають насичений водний розчин хлориду амонію, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому
- 35 тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержують 1-трет-бутил-3-етил-3-метилпіперидин-1,3-дикарбоксилат (3,29 г) у вигляді маслянистої речовини.

Підготовчий приклад 42

- 40 В атмосфері аргону суміш 55 %-ої масляної дисперсії гідриду натрію (126 мг) і тетрагідрофурану (3 мл) охолоджують водою і до суміші додають розчин трет-бутил-3-(гідроксиметил)-3-метилпіперидин-1-карбоксилату (442 мг) у тетрагідрофурані (2 мл), після чого перемішують при кімнатній температурі 5 хвилин і потім перемішують при 60 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджують льодом і додають до неї метилйодид (0,3 мл), після чого нагрівають до кімнатної температури і перемішують 1,5 години. До реакційної суміші додають
- 45 насичений водний розчин хлориду амонію, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержують трет-бутил-3-(метоксиметил)-3-метилпіперидин-1-карбоксилат
- 50 (414 мг) у вигляді маслянистої речовини.

Підготовчий приклад 43

- Змішують N-{4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід (2,84 г), оцтову кислоту (20 мл), 36 %-ий водний розчин формальдегіду (3,6 мл) і оцтовий ангідрид (4,40 мл), після чого перемішують при 170 °С протягом 30 хвилин при опроміненні мікрохвилями.
- 55 Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску, і одержану тверду речовину промивають метанолом і сушать, одержують білу тверду речовину. Змішують одержану тверду речовину, N-метилпіролідон (20 мл), (2R)-2-метилпіролідон (608 мг) і діізопропілетиламін (2,45 мл), після чого перемішують при 100 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають до неї воду, після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар
- 60 промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом

магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержують N-(4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-5-{{(2R)-2-метилпіролідін-1-іл}метил}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (1,38 г) у вигляді твердої речовини.

5 Підготовчий приклад 44

Змішують 3-бром-1,1,1-трифторацетон (3,0М), етиламіно(тіоксо)ацетат (2,10 г) і етанол (45 мл), після чого нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником 15 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і концентрують при зниженому тиску. До залишку додають насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (50 мл) і воду (50 мл), після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержують етил-4-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-карбоксилат (2,19 г) у вигляді маслянистої речовини. До розчину етил-4-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-карбоксилату (2,07 г) у етанолі (50 мл) додають 1М водний розчин гідроксиду натрію (30 мл), після чого перемішують при 50 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають до неї 1М соляну кислоту (30 мл) і воду (100 мл), після чого екстрагують змішаним розчинником хлороформ/ізопропанол. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, нерозчинні матеріали відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску, одержують тверду речовину. До одержаної твердої речовини додають гексан, розчинник декантують, і тверду речовину потім сушать, одержують 4-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-карбонову кислоту (832 мг) у вигляді твердої речовини.

Підготовчий приклад 45

25 До 4-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-карбонової кислоти (790 мг) додають тіонілхлорид (4,0 мл), дихлорметан (6 мл) і N, N-диметилформамід (1 крапля), після чого перемішують при 40 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску, двічі проводять азеотропну відгонку з толуолом і потім сушать при зниженому тиску. До суміші хлориду магнію (382 мг) і толуолу (12 мл) додають диметилмалонат (0,55 мл) і триетиламін (1,3 мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі 1,5 години. До реакційної суміші по краплях додають розчин раніше одержаного залишку в толуолі (3 мл), після чого перемішують при кімнатній температурі 16 годин. До реакційної суміші повільно додають 6М соляну кислоту (5 мл), а потім до суміші додають воду (30 мл), після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють у диметилдисульфоксиді (4 мл) і воді (0,4 мл), після чого перемішують при 160 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і потім додають до неї воду (30 мл), після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержують 1-[4-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-іл]етанон (498 мг) у вигляді маслянистої речовини.

Підготовчий приклад 46

45 До розчину трет-бутил-(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилату (17 г), триетиламіну (17,66 мл) і 1-метил-1H-імідазолу (10,05 мл) у дихлорметані (255 мл) додають п-толуолсульфонілхлорид (17,71 г) при охолодженні льодом, після чого перемішують при тій же температурі 1 годину. До реакційної суміші додають воду, після чого екстрагують дихлорметаном. Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержують трет-бутил-(2S)-2-{{(4-метилфеніл)сульфоніл}окси}метил}піролідін-1-карбоксилат (29,51 г) у вигляді маслянистої речовини.

55 Підготовчий приклад 47

60 До суміші йодиду міді(І) (9,4 г) і діетилового ефіру (180 мл) додають по краплях протягом 30 хвилин приблизно 1М розчин диметиллітію в діетиловому ефірі (100 мл) при внутрішній температурі від 0 до 5 °С, і після додавання по краплях перемішують 15 хвилин. До реакційної суміші додають розчин трет-бутил-(2S)-2-{{(4-метилфеніл)сульфоніл}окси}метил}піролідін-1-карбоксилату (7,0 г) у дихлорметані (30 мл), і розчин витримують при внутрішній температурі

5 °C або нижче і додають по краплях протягом 20 хвилин, після чого перемішують при кімнатній температурі 2,5 години. До реакційної суміші по краплях додають насичений водний розчин хлориду амонію, після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержують трет-бутил-(2R)-2-етилпіролідін-1-карбоксилат (3,52 г) у вигляді маслянистої речовини.

Підготовчий приклад 48

В атмосфері аргону до розчину діізопропіламіну (10,09 мл) у тетрагідрофурані (60 мл) додають 2,69М розчин н-бутиллітію в гексані (25,43 мл) при -78 °C, після чого перемішують при тій же температурі 15 хвилин, потім нагрівають до -20 °C і перемішують 30 хвилин. Реакційну суміш знову охолоджують до -78 °C і додають до неї по краплях протягом 20 хвилин розчин 1-трет-бутил-3-етилпіперидин-1,3-дикарбоксилату (8,0 г) у тетрагідрофурані (20 мл), після чого нагрівають до -20 °C і перемішують 30 хвилин. Одержану суміш охолоджують до -78 °C і додають до неї по краплях протягом 15 хвилин розчин метилхлоркарбонату (5,98 мл) у тетрагідрофурані (16 мл), після чого нагрівають до кімнатної температури і потім перемішують 2 години. До реакційної суміші по краплях додають насичений водний розчин хлориду амонію, після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержують 1-трет-бутил-3-етил-3-метилпіперидин-1,3,3-трикарбоксилат (5,63 г) у вигляді маслянистої речовини.

Підготовчий приклад 92

До суміші 5-хлор-N-{4-[4-метокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл}піразин-2-карбоксаміду (29 г) і N-метилпіролідону (150 мл) додають діізопропілетиламін (18 мл) і етилпіперидин-4-карбоксилат (14 мл), після чого перемішують при кімнатній температурі 2 години. Реакційну суміш охолоджують льодом і додають до неї воду, після чого перемішують при кімнатній температурі 1 годину. Тверду речовину відфільтровують і сушать, одержують етил-1-[5-({4-[4-метокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл}карбамоїл)піразин-2-іл]піперидин-4-карбоксилат (36,85 г) у вигляді твердої речовини.

Підготовчий приклад 209

Суміш 1-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]етанону (3,75 г) і диметиламіну (2М розчин у тетрагідрофурані, 22,3 мл) перемішують при 110 °C протягом 30 хвилин при опроміненні мікрохвилями. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску, і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат). До одержаної сполуки додають диметиламін (2М розчин у тетрагідрофурані, 15 мл), після чого перемішують при 130 °C протягом 1 години при опроміненні мікрохвилями. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску, і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержують 1-[4-(диметиламіно)-3-(трифторметил)феніл]-етанон (2,89 г).

Аналогічним чином, як і в способах підготовчих прикладів 1-48, 92 і 209, одержують сполуки підготовчих прикладів 49-91, 93-208 і 210-212, наведені нижче в таблицях. Структури, фізико-хімічні дані і способи одержання сполук підготовчих прикладів показані в таблицях 4-36.

Приклад 1

До розчину етил-1-[5-({(2R)-2-етилпіролідін-1-іл}метил)-4-[4-пропокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл]піразин-2-іл]піперидин-4-карбоксилату (159 мг) в діоксані (2 мл) додають 1М водний розчин гідроксиду натрію (2 мл), після чого перемішують при 60 °C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, нейтралізують шляхом додавання 1М соляної кислоти, екстрагують хлороформом і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/метанол), одержують ясно-жовту тверду речовину.

Одержану тверду речовину розчиняють у діоксані (2 мл), додають 4М розчин хлориду водню в діоксані (0,25 мл) і тверду речовину, що випала в осад, перемішують в ацетонітрилі, потім відфільтровують і сушать, одержують дигідрохлорид 1-[5-({(2R)-2-етилпіролідін-1-іл}метил)-4-[4-пропокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл]піразин-2-іл]піперидин-4-карбонової кислоти (132 мг) у вигляді твердої речовини.

Приклад 2

Змішують етил-1-[5-({5-(ацетоксиметил)-4-[3-метокси-5-(трифторметил)-феніл]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл]піразин-2-іл]піперидин-4-карбоксилат (100 мг), N, N-диметилформамід (2 мл), гідрохлорид (2R)-2-метилпіперидину (45 мг) і діізопропілетиламін (0,115 мл), після чого перемішують при 100 °C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної

температури і розбавляють етилацетатом. Одержану суміш промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/етилацетат).

- 5 Одержаний залишок змішують з етанолом (2 мл) і тетрагідрофураном (1 мл) і додають 1М водний розчин гідроксиду натрію (0,83 мл), після чого перемішують при 50 °С протягом 20 хвилин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають до неї 1М соляну кислоту (0,83 мл) і воду, після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок змішують з етилацетатом і додають 4М розчин хлориду водню в етилацетаті (0,3 мл), після чого концентрують при зниженому тиску. Одержану тверду речовину промивають етилацетатом і сушать, одержують дигідрохлорид 1-{5-[(4-{3-метокси-5-(трифторметил)феніл}-5-[(2R)-2-метилпіперидин-1-іл]метил}-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл}піперидин-4-карбонової кислоти (56 мг) у вигляді твердої речовини.

Приклад 3

Змішують

- 5-хлор-N-(5-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]метил)-4-[3-метил-5-(трифторметокси)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)піразин-2-карбоксамід (170 мг), N-метилпіролідон (3 мл), етил-4-фтопіперидин-4-карбоксилат (120 мг) і діізопропілетиламін (0,23 мл), після чого перемішують при 70 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і розбавляють етилацетатом. Суміш промивають водою і насиченим розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат).

- 25 Одержаний залишок змішують з етанолом (4 мл) і тетрагідрофураном (2 мл) і додають 1М водний розчин гідроксиду натрію (1,7 мл), після чого перемішують при 50 °С протягом 20 хвилин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають 1М соляну кислоту (1,7 мл) і воду, після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок змішують з етилацетатом і додають 4М розчин хлориду водню в етилацетаті (0,5 мл), після чого концентрують при зниженому тиску. Одержану тверду речовину промивають етилацетатом і сушать, одержують дигідрохлорид 4-фтор-1-{5-[(5-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]метил)-4-[3-метил-5-(трифторметокси)-феніл]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл}піперидин-4-карбонової кислоти (116 мг) у вигляді твердої речовини.

Приклад 4

- Змішують етил-1-(5-{[4-(4-хлор-2-тієніл)-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат (26,27 г), оцтову кислоту (545 мл), 36 %-ий водний розчин формальдегіду (16,98 мл) і L-(+)-тарtrat (2R)-2-метилпіролідину (51,71 г), після чого перемішують при 110 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, концентрують при зниженому тиску, і залишок розбавляють етилацетатом. Суміш промивають водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом натрію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат).

- 45 Одержаний залишок змішують з етанолом (450 мл) і додають 1М водний розчин гідроксиду натрію (150 мл), після чого перемішують при 70 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають до неї воду і 1М соляну кислоту (150 мл). Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують, промивають водою і сушать при зниженому тиску. Одержану тверду речовину змішують з етилацетатом і додають надлишкову кількість 4М розчину хлориду водню в етилацетаті, після чого перемішують при кімнатній температурі 1 годину. Тверду речовину відфільтровують і сушать, одержують дигідрохлорид 1-(5-{[4-(4-хлор-2-тієніл)-5-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл}карбамоїл)піразин-2-іл)піперидин-4-карбонової кислоти (23 г) у вигляді твердої речовини.

Приклад 5

- 55 Змішують 4-(5-хлор-3-тієніл)-5-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-амін (300 мг) і дихлорметан (6 мл) і до суміші додають 5-[4-(етоксикарбоніл)піперидин-1-іл]піразин-2-карбонову кислоту (347 мг), гідрохлорид N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N'-етилкарбодііміду (240 мг) і 4-(диметиламіно)-піридин (35 мг), після чого перемішують при 40 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і розбавляють етилацетатом. Суміш промивають

водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над безводним сульфатом магнію і потім фільтрують, а фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і очищають колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/етилацетат). Одержаний залишок змішують з етанолом (4 мл) і тетрагідрофураном (2 мл) і додають 1М водний розчин гідроксиду натрію (3 мл), після чого перемішують при 50 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають воду і 1М соляну кислоту (3 мл), після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Одержану тверду речовину промивають діізопропіловим ефіром. Одержану тверду речовину змішують з етилацетатом і додають 4М розчин хлориду водню в етилацетаті (1 мл), після чого концентрують при зниженому тиску. Одержану тверду речовину промивають етилацетатом і сушать, одержують дигідрохлорид 1-(5-([4-(5-хлор-3-тієніл)-5-((2R)-2-метилпіролідін-1-іл)метил]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл)піразин-2-іл)піперидин-4-карбонової кислоти (143 мг) у вигляді твердої речовини.

Приклад 6

Змішують

етил-1-[5-([4-[4-метокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат (1,45 г), оцтову кислоту (10 мл), 36 %-ий водний розчин формальдегіду (1,50 мл) і оцтовий ангідрид (1,8 мл), після чого перемішують при 170 °С протягом 30 хвилин при опроміненні мікрохвилями. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і до залишку додають воду і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/етилацетат). Одержаний залишок змішують з N, N-диметилформамідом (15 мл), гідрохлоридом N-(2-метоксіетил)-2-метилпропан-1-аміну (685 мг) і діізопропілетиламіном (1,4 мл), після чого перемішують при 100 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають до неї етилацетат. Суміш промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і одержану тверду речовину змішують з етанолом (5 мл) і додають 1М водний розчин гідроксиду натрію (2,8 мл), після чого перемішують при 60 °С протягом 15 хвилин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають до неї воду і 1М соляну кислоту (2,8 мл), після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Одержану тверду речовину промивають діізопропіловим ефіром і сушать, одержують 1-{5-([5-([ізобутил(2-метоксіетил)аміно)метил]-4-[4-метокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)піперидин-4-карбонову кислоту (224 мг) у вигляді твердої речовини.

Приклад 7

До розчину трет-бутил-2-окса-6-азаспіро[3,5]нонан-6-карбоксилату (110 мг) у дихлорметані (1,1 мл) додають трифтороцтову кислоту (0,30 мл) при охолодженні льодом, після чого нагрівають до кімнатної температури і перемішують 2 години. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску, одержують трифторацетат 2-окса-6-азаспіро[3,5]нонану. Одержаний трифторацетат 2-окса-6-азаспіро[3,5]нонану використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

До розчину етил-1-[5-([5-(ацетоксиметил)-4-[4-метокси-3-(трифторметил)-феніл]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)піперидин-4-карбоксилату (118 мг) у N, N-диметилформаміді (2,4 мл) додають діізопропілетиламін (0,33 мл) і трифторацетат 2-окса-6-азаспіро[3,5]нонану, синтезованого вище, після чого перемішують при 100 °С протягом 1,5 години. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і до залишку додають воду. Одержану тверду речовину відфільтровують, сушать і потім очищають колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/етилацетат). До розчину одержаного залишку (66 мг) у етанолі (2 мл) додають 1М водний розчин гідроксиду натрію (0,29 мл), після чого перемішують при 60 °С протягом 1 години. Реакційну суміш нейтралізують шляхом додавання 1М соляної кислоти і додають до неї воду, насичений водний розчин хлориду натрію і хлороформ, органічний шар відділяють з використанням фазового сепаратора (International Sorbent Technology) і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі

(хлороформ/метанол), одержану тверду речовину промивають етанолом і сушать, одержують 1-[5-({4-[4-метокси-3-(трифторметил)феніл]-5-(2-окса-6-азаспіро[3,5]-нон-6-ілметил)-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл)піперидин-4-карбонову кислоту (52 мг) у вигляді твердої речовини.

Приклад 8

5 До суміші етил-1-{5-[(2R)-2-етилпіролідин-1-іл]метил}-4-[4-метокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл}піперидин-4-карбоксилату (21,6 г) і етанолу (216 мл) додають 1М водний розчин гідроксиду натрію (74 мл), після чого перемішують при температурі від 50 до 55 °С протягом 1,5 години. До реакційної суміші додають ще 1М водний розчин гідроксиду натрію (36 мл), після чого перемішують при тій же температурі 2
10 години. До реакційної суміші при тій же температурі додають оцтову кислоту (6,5 мл) і рН суміші доводять до значення від 5 до 6. До суміші додають воду (106 мл), після чого перемішують при 55 °С протягом ночі. Суміш охолоджують до кімнатної температури і тверду речовину відфільтровують.

Змішують одержану тверду речовину і етанол (80 мл) і тверду речовину розчиняють при
15 нагріванні при кипінні зі зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і знову додають етанол (80 мл), після чого нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником 1 годину, а потім охолоджують до кімнатної температури. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і сушать, одержують 1-{5-[(2R)-2-етилпіролідин-1-іл]метил}-4-[4-метокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл}піперидин-4-карбонову кислоту
20 (12,78 г) у вигляді кристалів.

Кристали, одержані в прикладі 8, у порошковій рентгенограмі мають піки близько 2θ (°) 5,0, 7,1, 10,0, 11,0, 11,8, 12,0, 15,6, 17,1, 20,4, 23,1, 24,9 і 26,8.

Приклад 103

25 До суміші етил-1-{5-((5-(ацетоксиметил)-4-[4-метокси-3-(трифторметил)-феніл]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл)піперидин-4-карбоксилату (110 мг) і N, N-диметилформаміду (2,2 мл) додають гідрохлорид (3-метилпіперидин-3-іл)метанолу (65 мг) і діізопропілетиламін (0,16 мл), після чого перемішують при 100 °С протягом 1,5 години. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску, і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі
30 (гексан/етилацетат). Одержану сполуку змішують з етанолом (1,8 мл) і до суміші додають 1М водний розчин гідроксиду натрію (0,35 мл), після чого перемішують при 60 °С протягом 1 години. Реакційну суміш нейтралізують шляхом додавання 1М соляної кислоти і концентрують при зниженому тиску. До залишку додають воду і хлороформ, органічний шар відділяють з використанням фазового сепаратора (International Sorbent Technology) і концентрують при
35 зниженому тиску. Одержану тверду речовину промивають сумішшю етанол/(діізопропіловий ефір), відфільтровують і сушать, одержують 1-{5-[(5-((3-(гідроксиметил)-3-метилпіперидин-1-іл)метил)-4-[4-метокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл)піперидин-4-карбонову кислоту (36 мг).

Приклад 107

40 Суміш етил-1-{5-((5-(ацетоксиметил)-4-[4-(морфолін-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл)піперидин-4-карбоксилату (300 мг), гідрохлориду (2R)-2-пропілпіролідину (150 мг), діізопропілетиламіну (0,40 мл) і N, N-диметилформаміду (5,0 мл) перемішують при 100 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають до неї воду, після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар
45 промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержують тверду речовину (200 мг). Одержану сполуку змішують з тетрагідрофураном (5 мл) і етанолом (5 мл) і додають 1М водний розчин гідроксиду натрію,
50 після чого перемішують при 60 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на ODS-силікагелі (ацетонітрил/вода). Одержану тверду речовину змішують з гексаном (20 мл), тверду речовину відфільтровують і сушать, одержують 1-{5-[(4-[4-(морфолін-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-5-[(2R)-2-пропілпіролідин-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл}піперидин-4-карбоксилат (190 мг).
55

Приклад 141

Змішують етил-1-(5-([4-(4-хлор-2-тієніл)-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл)піперидин-4-карбоксилат (200 мг), оцтову кислоту (4 мл), 36 %-ий водний розчин формальдегіду (0,113 мл) і 2-етилпіролідин (208 мг), після чого перемішують при 90 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш
60 охолоджують до кімнатної температури і концентрують при зниженому тиску. Залишок

розбавляють етилацетатом і промивають 1М водним розчином гідроксиду натрію, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат). Змішують одержану сполуку, етанол (4 мл) і тетрагідрофуран (2 мл) і додають 1М водний розчин гідроксиду натрію (2,10 мл), після чого перемішують при 50 °С протягом 20 хвилин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають до неї воду і 1М соляну кислоту (2,10 мл), після чого екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинні матеріали потім відділяють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Одержану тверду речовину промивають діізопропіловим ефіром, відфільтровують і сушать, одержують 1-[5-{{4-(4-хлор-2-тієніл)-5-[(2-етилпіролідін-1-іл)метил]-1,3-тіазол-2-іл}карбамоїл}піразин-2-іл]піперидин-4-карбонову кислоту (129 мг).

Приклад 206

До суміші етил-1-(5-{{4-(4-хлор-2-тієніл)-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил}-1,3-тіазол-2-іл}карбамоїл}піразин-2-іл]піперидин-4-карбоксилату (695 мг), етанолу (5 мл) і тетрагідрофурану (5 мл) додають 1М водний розчин гідроксиду натрію (5 мл), після чого перемішують при 50 °С протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додають оцтову кислоту (0,29 мл), після чого концентрують при зниженому тиску і потім додають воду (5 мл). Суміш перемішують при 50 °С протягом 3 годин, потім охолоджують до кімнатної температури і перемішують протягом ночі, тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують. Змішують одержану тверду речовину і етанол (4 мл), після чого перемішують при 80 °С протягом 30 хвилин. Суміш охолоджують до кімнатної температури, після чого перемішують 18 годин. Тверду речовину відфільтровують і сушать, одержують кристали 1-(5-{{4-(4-хлор-2-тієніл)-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил}-1,3-тіазол-2-іл}карбамоїл}піразин-2-іл]піперидин-4-карбонової кислоти (567 мг).

Кристали, одержані в прикладі 206, у порошковій рентгенограмі мають піки близько 2 θ (°) 4,8, 6,6, 9,1, 10,3, 13,3, 14,5, 15,7, 17,2, 18,3, 19,0, 24,7 і 26,0.

Приклад 207

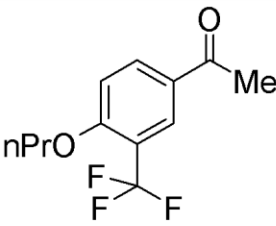
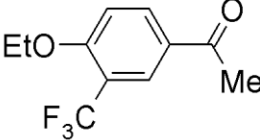
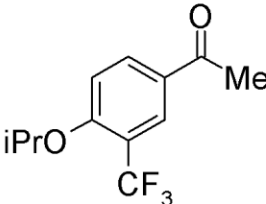
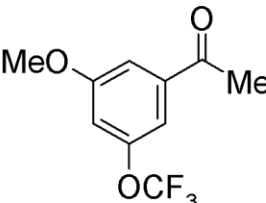
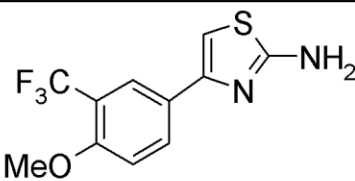
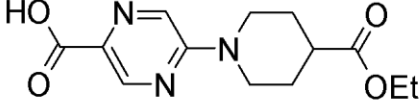
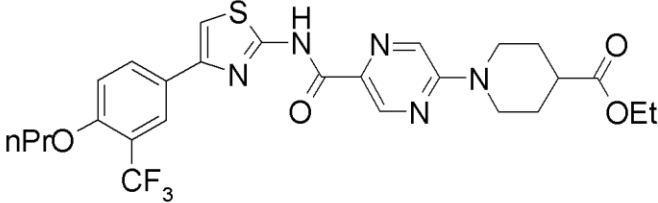
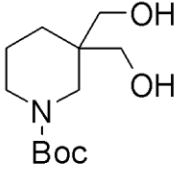
До суміші етил-1-(5-{{4-[3-метокси-5-(трифторметил)феніл]-5-[(2R)-2-метилпіперидин-1-іл]метил}-1,3-тіазол-2-іл}карбамоїл}піразин-2-іл]піперидин-4-карбоксилату (987 мг) і етанолу (5 мл) додають 1М водний розчин гідроксиду натрію (5 мл), після чого перемішують при 50 °С протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додають оцтову кислоту (0,29 мл) і воду. Суміш перемішують при 50 °С протягом 3 годин, потім охолоджують до кімнатної температури і перемішують протягом ночі, тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують. Змішують одержану тверду речовину і етанол (4 мл), після чого перемішують при 80 °С протягом 3 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури і перемішують 3 дні. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують, одержують кристали 1-(5-{{4-[3-метокси-5-(трифторметил)феніл]-5-[(2R)-2-метилпіперидин-1-іл]метил}-1,3-тіазол-2-іл}карбамоїл}піразин-2-іл]піперидин-4-карбонової кислоти (275 мг).

Кристали, одержані в прикладі 207, у порошковій рентгенограмі мають піки 2 θ (°) 4,7, 7,5, 9,6, 10,4, 13,7, 16,9, 17,1, 18,0, 18,3, 19,2, 20,1 і 25,9.

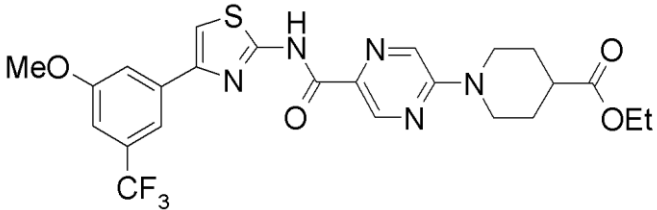
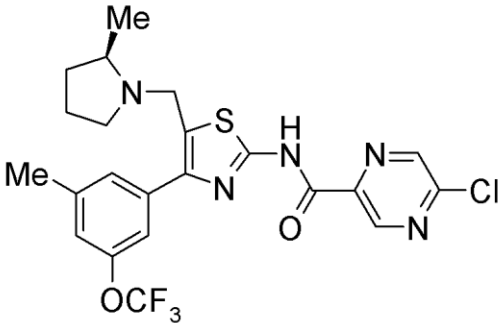
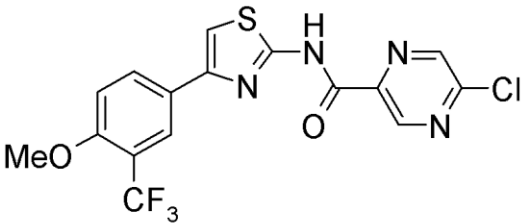
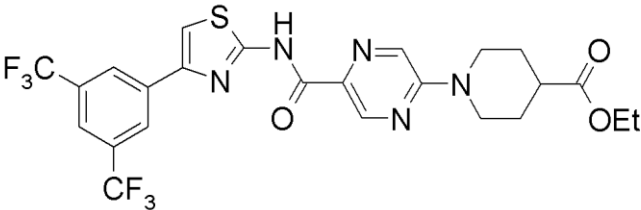
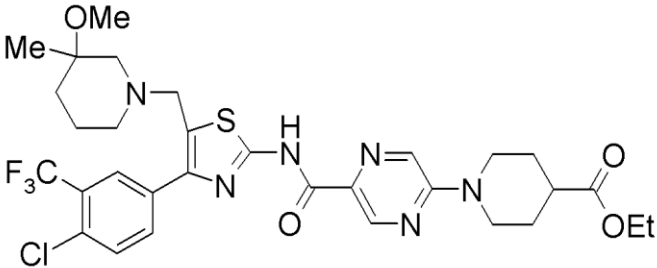
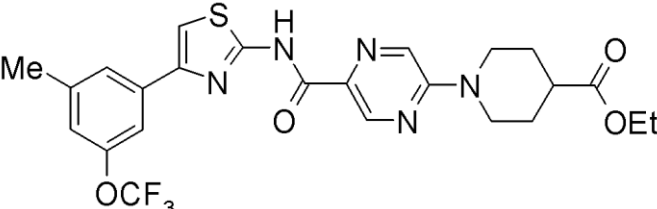
Аналогічним чином, як і в способах прикладів 1-8, одержані сполуки прикладів 9-205, показані нижче в таблицях. Для сполук прикладів структури показані в таблицях 37-81, а фізико-хімічні дані і способи одержання показані в таблицях 82-97.

Крім того, структури інших сполук формули (I) показані в таблицях 98-113. Вони можуть бути легко одержані способами, описаними в підготовчих прикладах і в прикладах, представлених вище, способами, очевидними для фахівця в даній галузі техніки, або модифікованими способами.

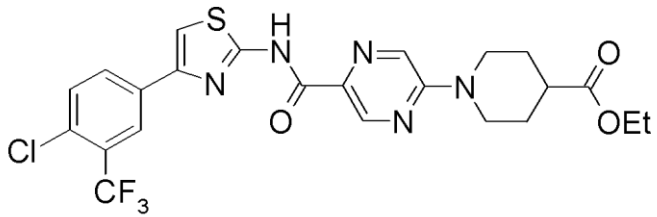
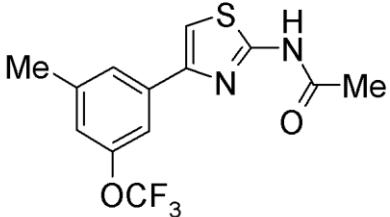
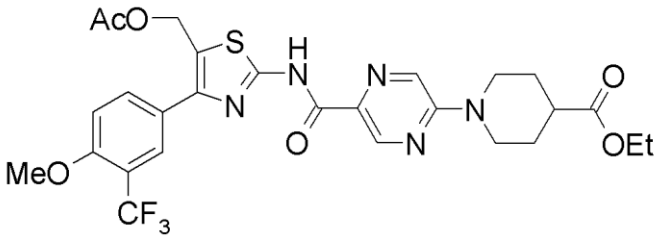
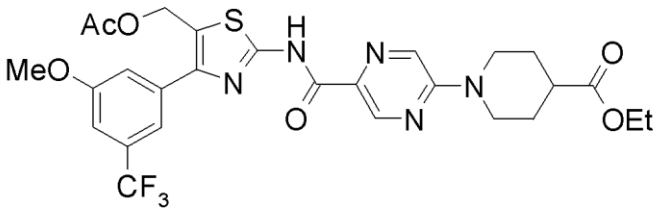
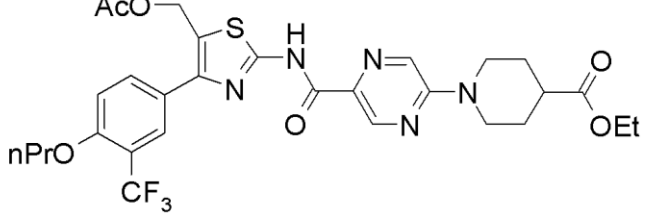
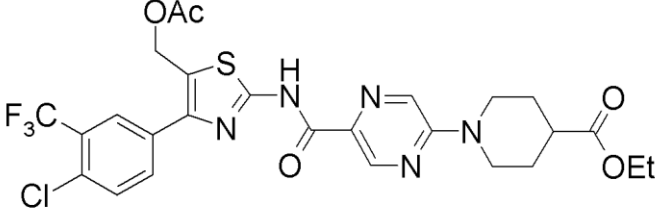
Таблиця 4

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
1	1		ESI+: 247
2	2		ESI+: 233
3	3		ESI+: 247
4	4		ESI+: 235
5	5		ESI+: 275
6	6		ESI-: 278
7	7		ESI+: 564
8	8		ESI+: 246

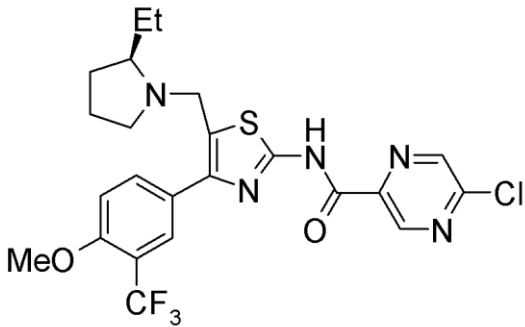
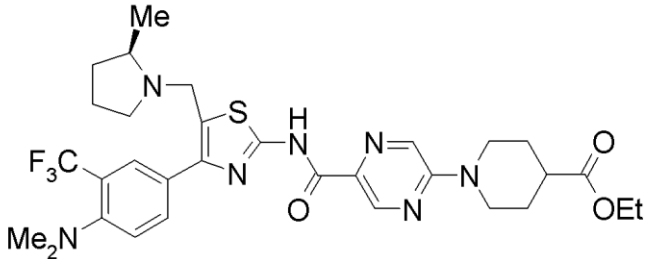
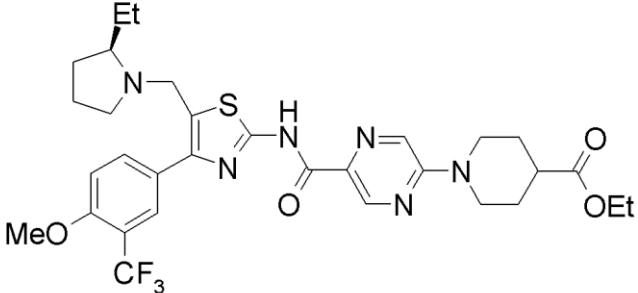
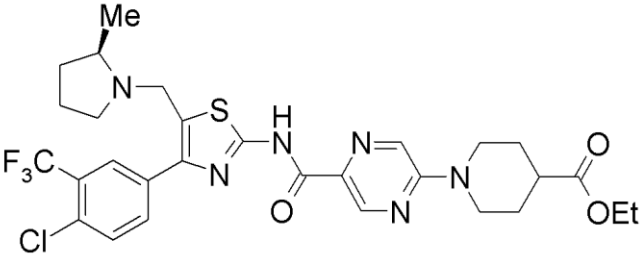
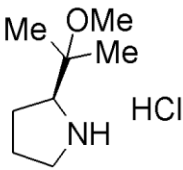
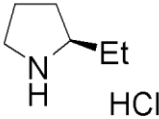
Таблиця 5

ППр	ПСин.	Структура	Дані
9	9		ESI+: 536
10	10		ESI+: 512
11	11		ESI+: 415
12	12		ESI+: 574
13	13		ESI+: 681
14	14		ESI+: 536

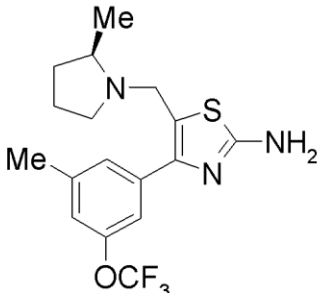
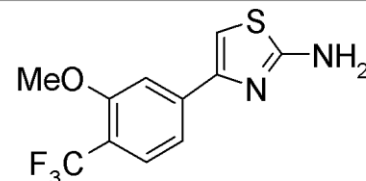
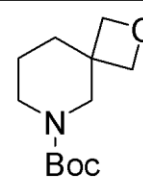
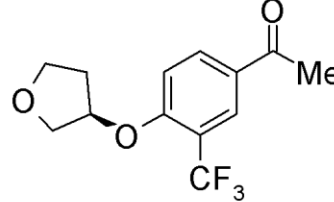
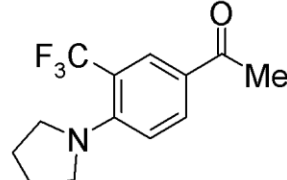
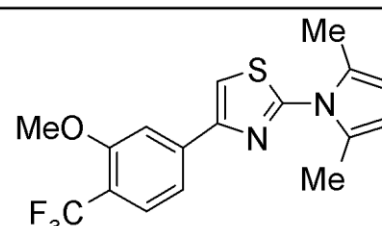
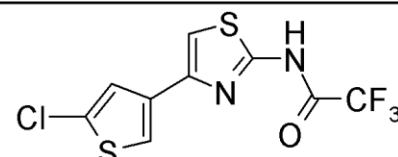
Таблиця 6

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
15	15		ESI+: 540
16	16		ESI+: 317
17	17		ESI+: 608
18	18		ESI+: 608
19	19		ESI+: 636
20	20		ESI+: 612, 614

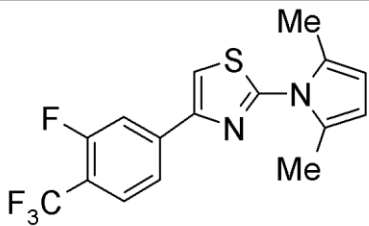
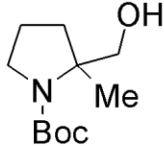
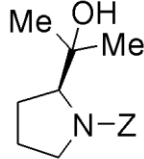
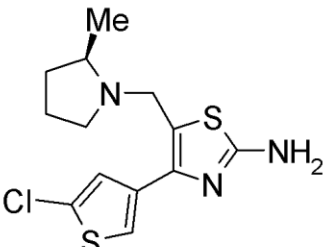
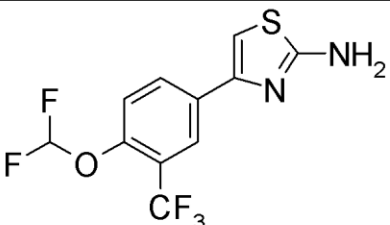
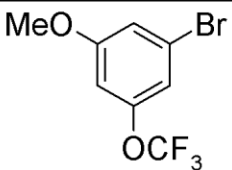
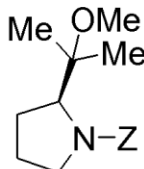
Таблиця 7

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
21	21		ESI+: 526
22	22		ESI+: 646
23	23		ESI+: 647
24	24		ESI+: 637 , 639
25	25		ESI+: 144
26	26		ESI+: 100

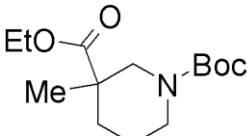
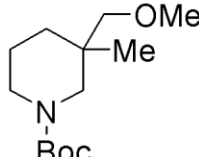
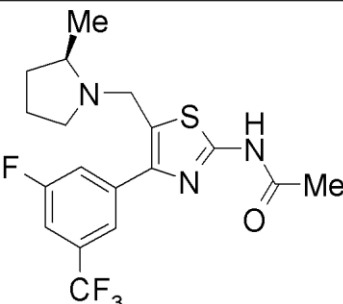
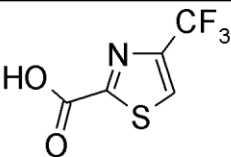
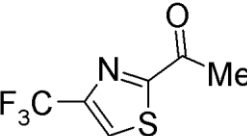
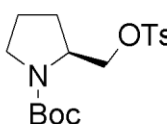
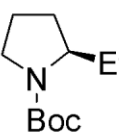
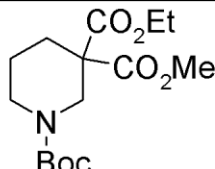
Таблиця 8

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
27	27		ESI+: 372
28	28		ESI+: 275
29	29		ESI+: 228
30	30		EI: 274
31	31		ESI+: 258
32	32		ESI+: 353
33	33		ESI+: 313

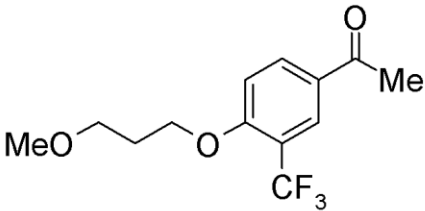
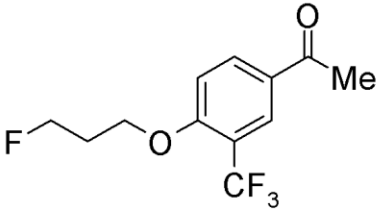
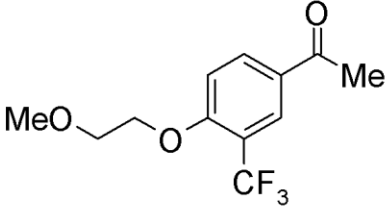
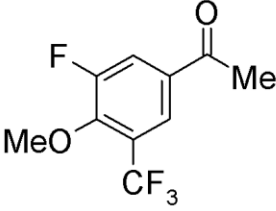
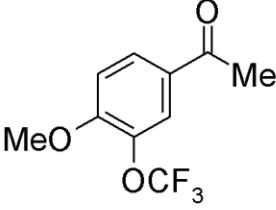
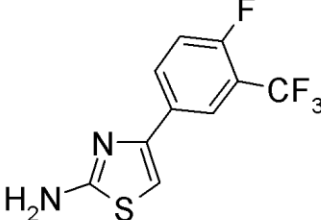
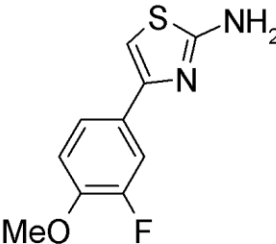
Таблиця 9

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
34	34		ESI+: 341
35	35		ESI+: 216
36	36		ESI+: 264
37	37		ESI+: 314
38	38		ESI-: 309
39	39		ЯМР, ДМСО-d6 3.82 (3H, с), 6.97-7.00 (1H, м), 7.18-7.21 (1H, м), 7.23-7.26 (1H, м)
40	40		ESI+: 278

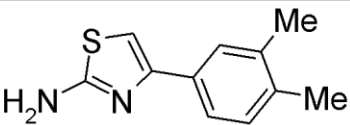
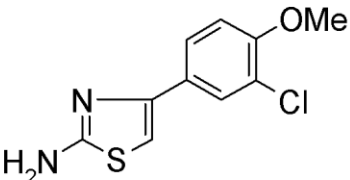
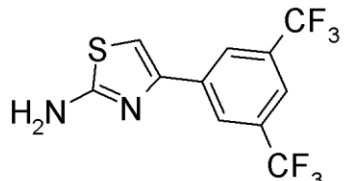
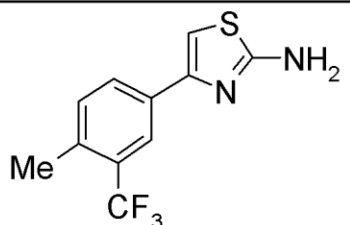
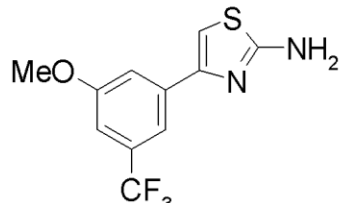
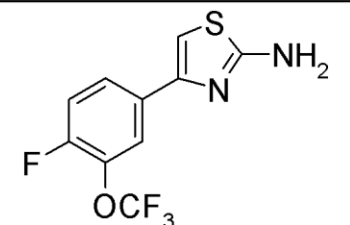
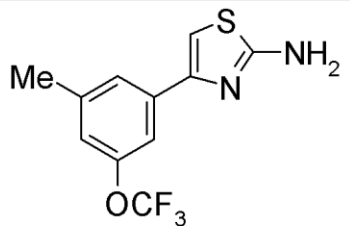
Таблиця 10

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
41	41		ESI+: 272
42	42		ESI+: 244
43	43		ESI+: 402
44	44		ESI-: 196
45	45		EI: 195
46	46		ESI+: 378 [M+Na] ⁺
47	47		ESI+: 200
48	48		ESI+: 316

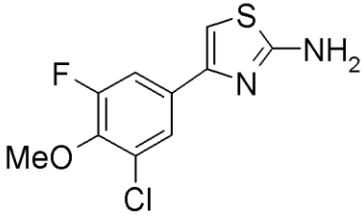
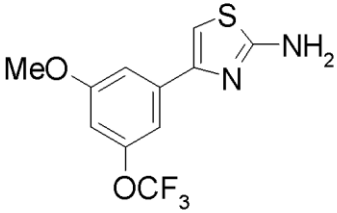
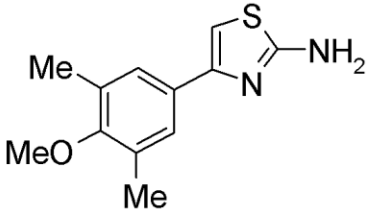
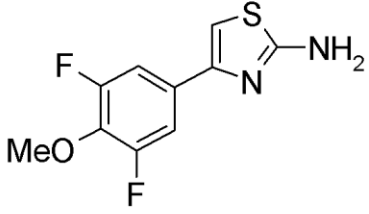
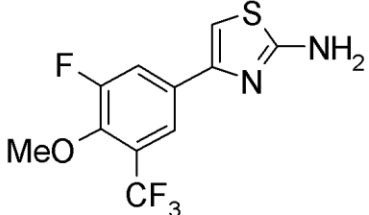
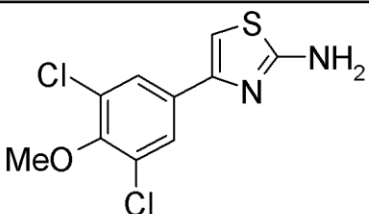
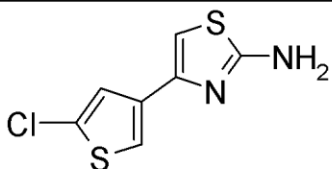
Таблиця 11

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
49	1		ESI+: 277
50	3		ESI+: 265
51	3		ESI+: 263
52	4		ESI+: 237
53	4		ESI+: 235
54	5		ESI+: 263
55	5		ESI+: 225

Таблиця 12

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
56	5		ESI+: 205
57	5		ESI+: 241
58	5		ESI+: 313
59	5		ESI+: 259
60	5		ESI+: 275
61	5		ESI+: 279
62	5		ESI+: 275

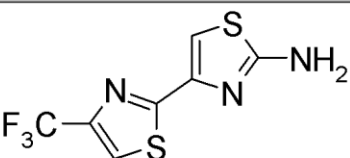
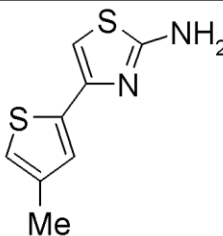
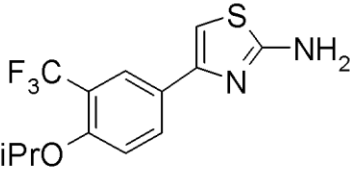
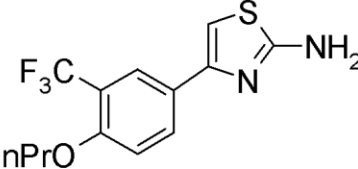
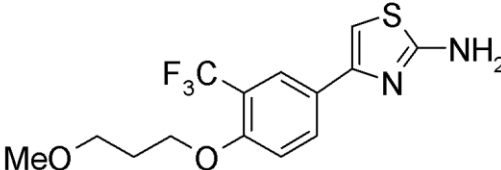
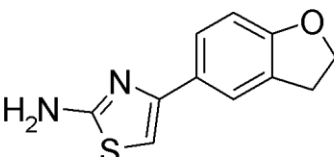
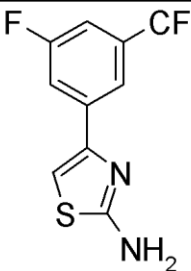
Таблиця 13

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
63	5		ESI+: 259
64	5		ESI+: 291
65	5		ESI+: 235
66	5		ESI+: 243
67	5		ESI+: 293
68	5		ESI+: 275
69	5		ESI+: 217

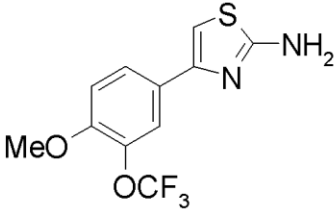
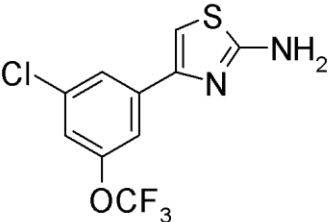
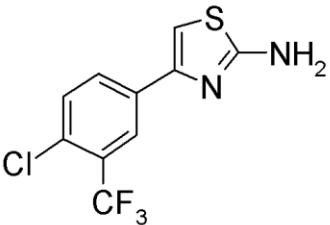
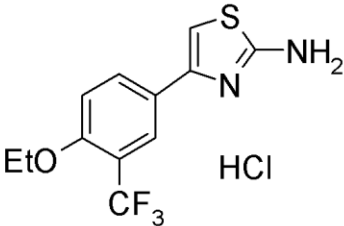
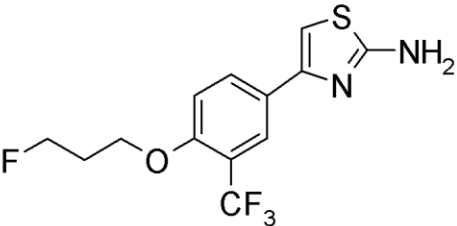
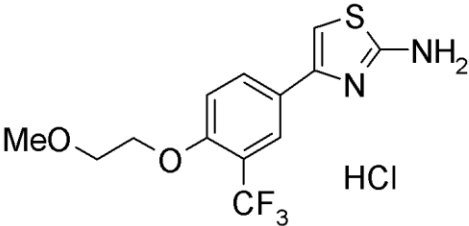
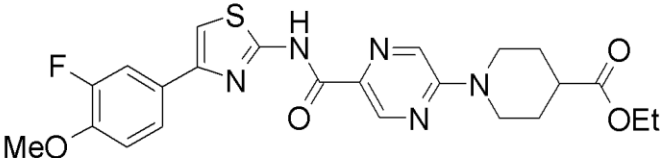
Таблиця 14

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
70	5		ESI+: 288
71	5		ESI+: 263
72	5		ESI+: 245 , 247
73	5		ESI+: 314
74	5		ESI+: 330
75	5		ESI+: 331
76	5		ESI+: 331

Таблиця 15

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
77	5		ESI+: 252
78	5		ESI+: 197
79	5		ESI+: 303
80	5		ESI+: 303
81	5		ESI+: 333
82	5		ESI+: 219
83	5		ESI+: 263

Таблиця 16

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
84	5		ESI+: 291
85	5		ESI+: 295
86	5		ESI+: 279 , 281
87	5		ESI+: 289
88	5		ESI+: 321
89	5		ESI+: 319
90	7		ESI+: 486

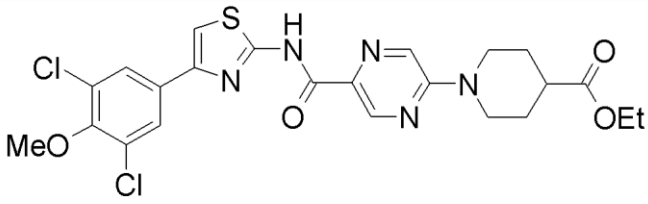
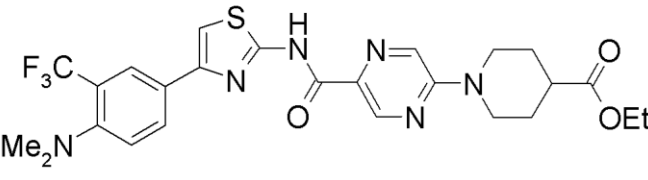
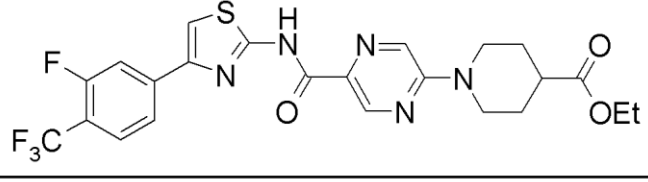
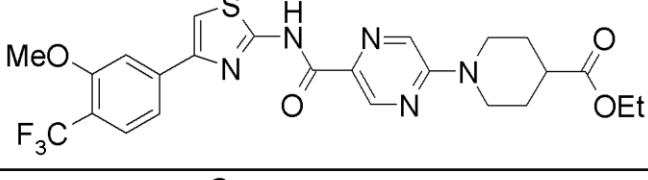
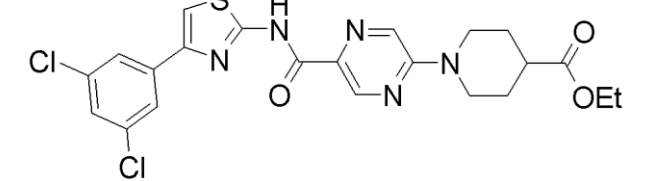
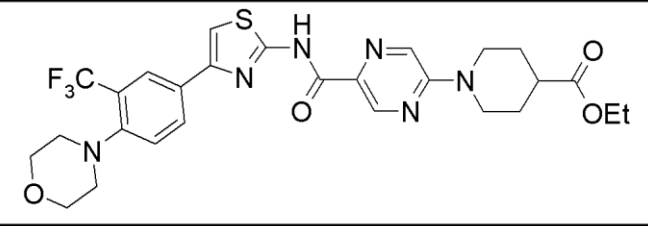
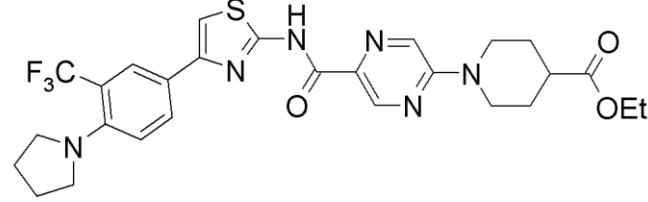
Таблиця 17

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
91	7		ESI+: 466
92	92		ESI+: 536
93	7		ESI+: 564
94	7		ESI+: 594
95	7		ESI+: 480
96	8		ESI+: 230
97	9		ESI+: 540

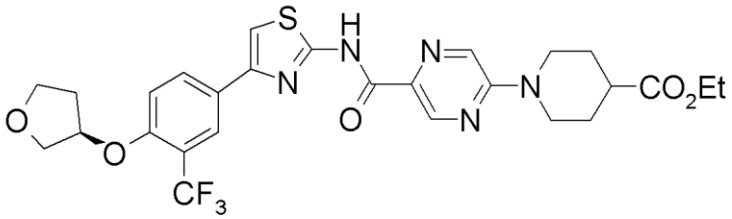
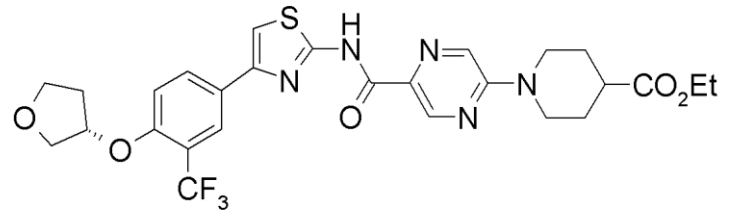
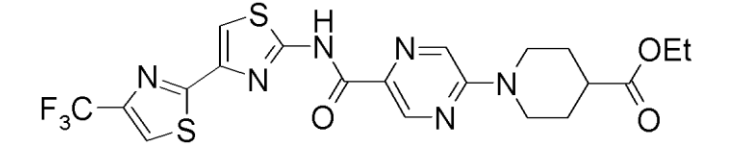
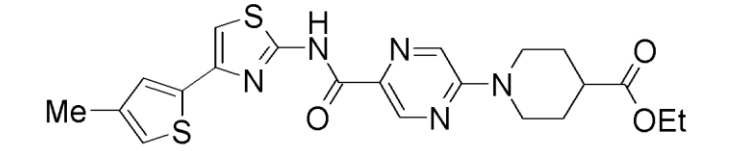
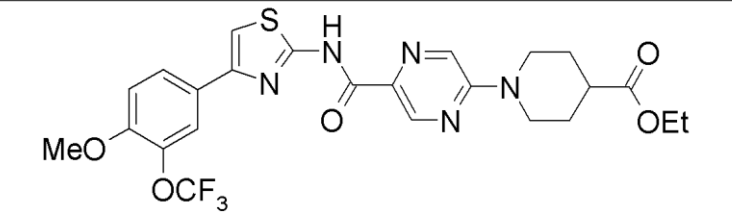
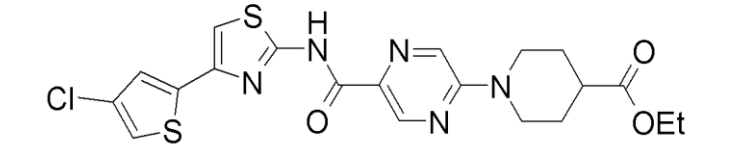
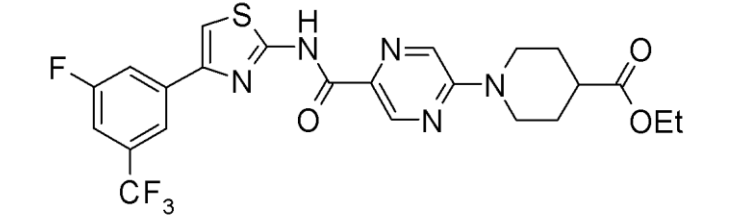
Таблиця 18

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
98	9		ESI+: 502
99	9		ESI+: 520
100	9		ESI+: 552
101	9		ESI+: 496
102	9		ESI+: 572
103	9		ESI+: 504
104	9		ESI+: 554

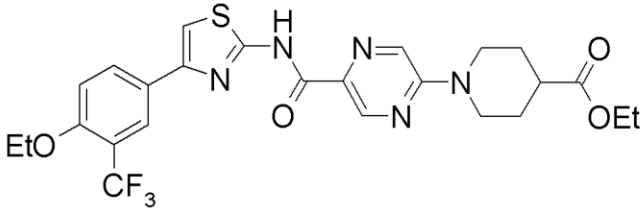
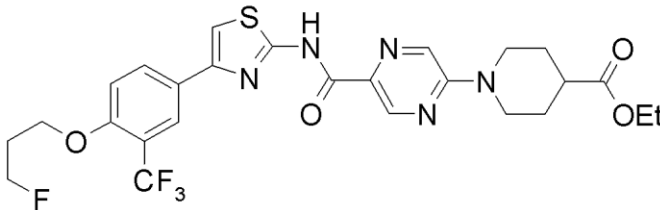
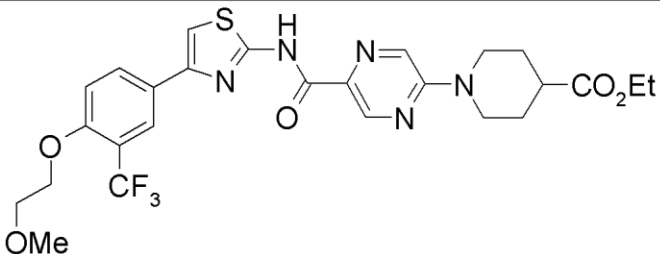
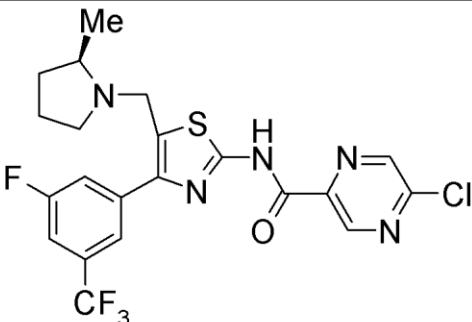
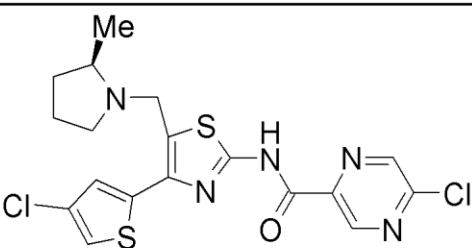
Таблиця 19

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
105	9		ESI+: 536
106	9		ESI+: 549
107	9		ESI+: 524
108	9		ESI+: 536
109	9		ESI+: 506 , 508
110	9		ESI+: 591
111	9		ESI+: 575

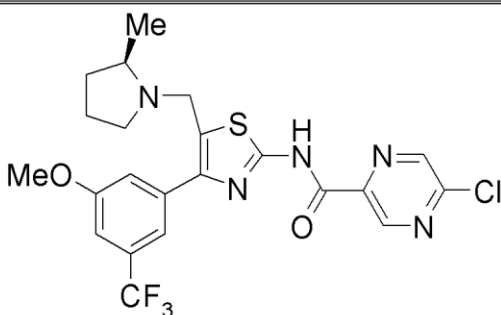
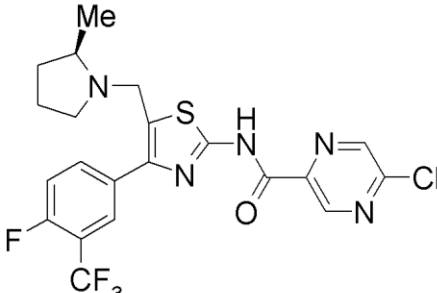
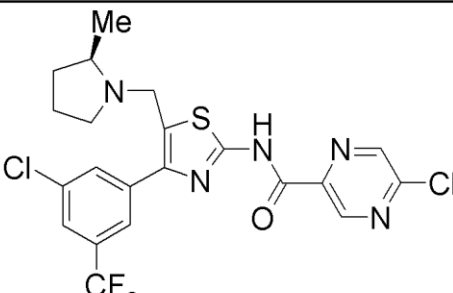
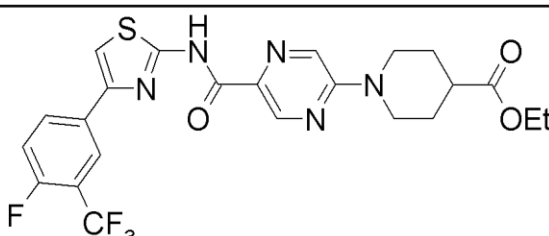
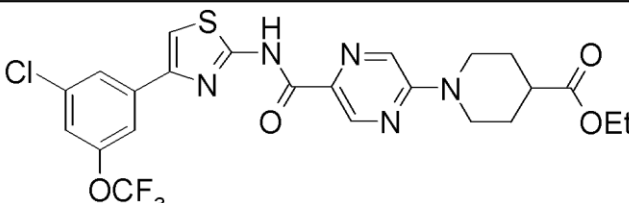
Таблиця 20

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
112	9		ESI+: 592
113	9		ESI+: 592
114	9		ESI+: 513
115	9		ESI+: 458
116	9		ESI+: 552
117	9		ESI+: 478 , 480
118	9		ESI+: 524

Таблиця 21

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
119	9		ESI+: 550
120	9		ESI+: 582
121	9		ESI+: 580
122	10		ESI+: 500
123	10		ESI+: 454

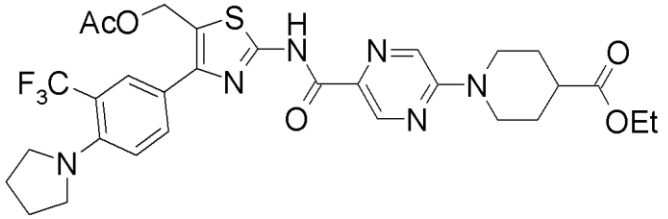
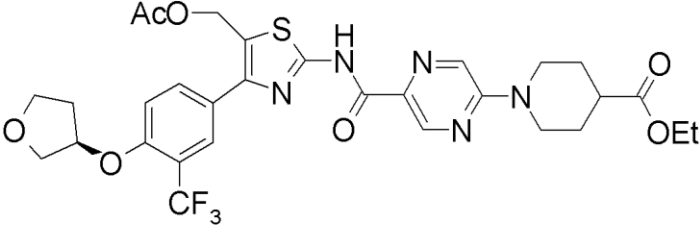
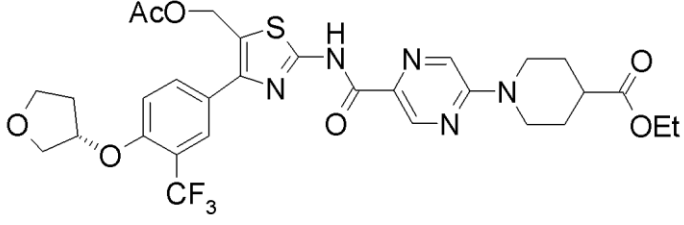
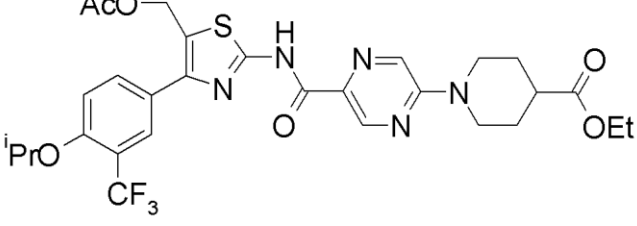
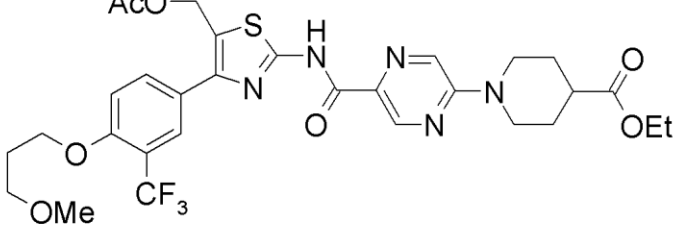
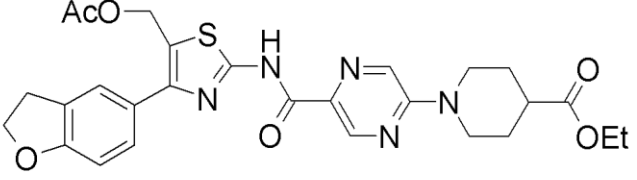
Таблиця 22

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
124	10		ESI+: 512
125	10		ESI+: 500
126	10		ESI+: 516 , 518
127	14		ESI+: 524
128	15		ESI+: 556

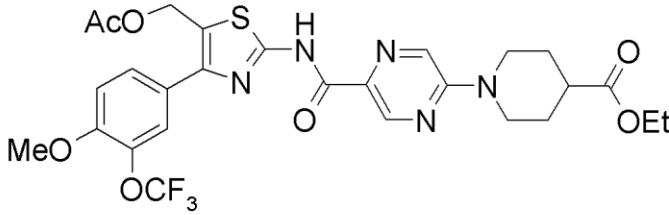
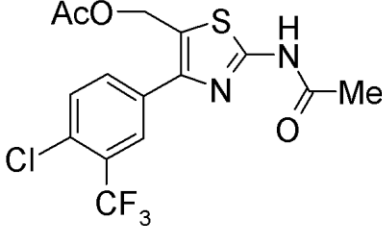
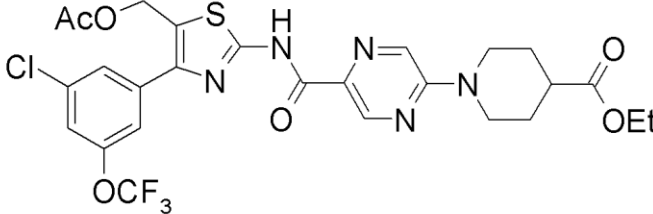
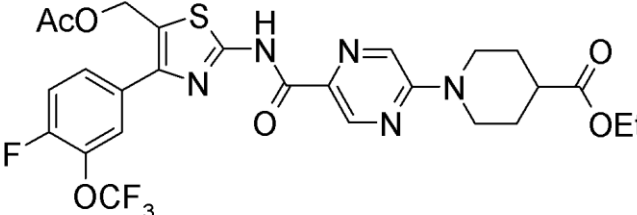
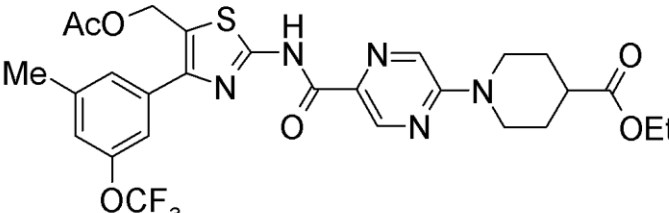
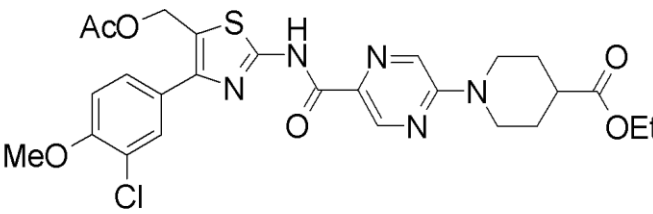
Таблиця 23

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
129	15		ESI+: 520
130	16		ESI+: 305
131	16		ESI+: 259
132	16		ESI+: 317
133	16		ESI+: 305
134	16		ESI+: 321
135	17		ESI+: 576

Таблиця 24

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
136	17		ESI+: 647
137	17		ESI+: 664
138	17		ESI+: 664
139	17		ESI+: 636
140	17		ESI+: 666
141	17		ESI+: 552

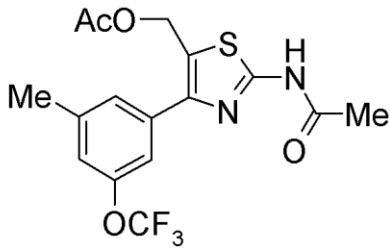
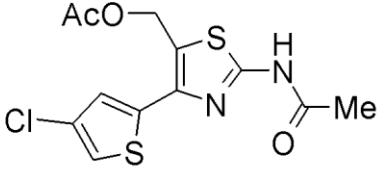
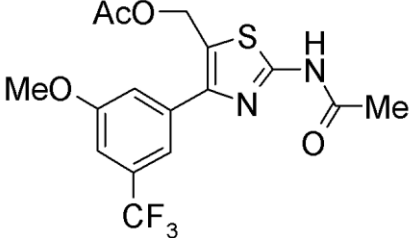
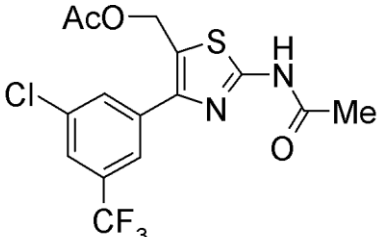
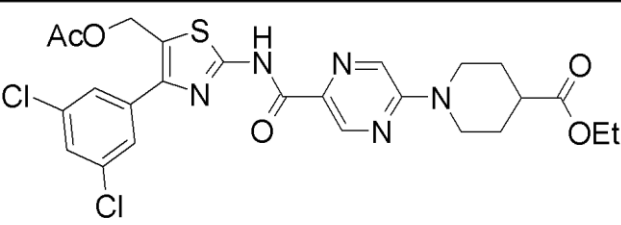
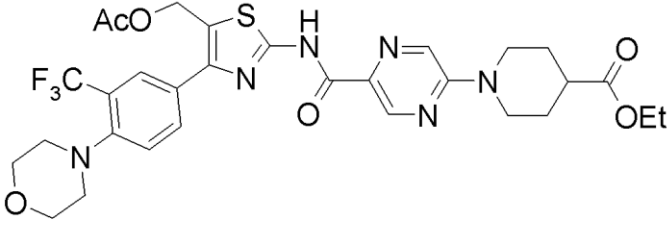
Таблиця 25

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
142	17		ESI+: 624
143	18		ESI+: 393
144	18		ESI+: 628
145	18		ESI+: 612
146	18		ESI+: 608
147	18		ESI+: 574

Таблиця 26

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
148	18		ESI+: 592
149	18		ESI+: 624
150	18		APCI/ESI+: 568
151	18		ESI+: 644
152	18		ESI+: 626
153	18		ESI+: 608
154	18		ESI+: 608

Таблиця 27

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
155	18		ESI+: 389
156	18		ESI+: 331
157	18		ESI+: 389
158	18		ESI+: 393 , 395
159	18		ESI+: 578 , 580
160	18		ESI+: 663

Таблиця 28

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
161	18		ESI+: 596
162	19		APCI/ESI+: 558
163	19		ESI+: 538
164	20		ESI+: 596
165	22		ESI+: 621
166	22		ESI+: 633

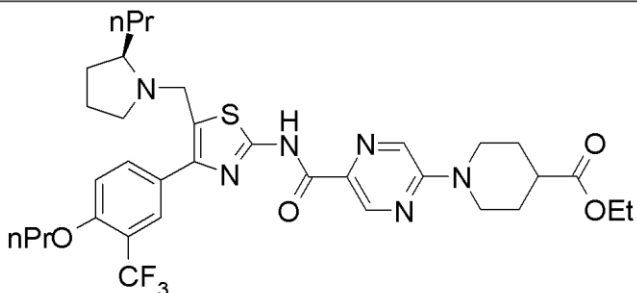
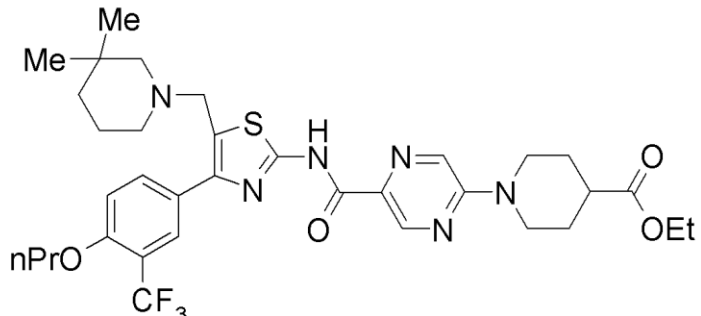
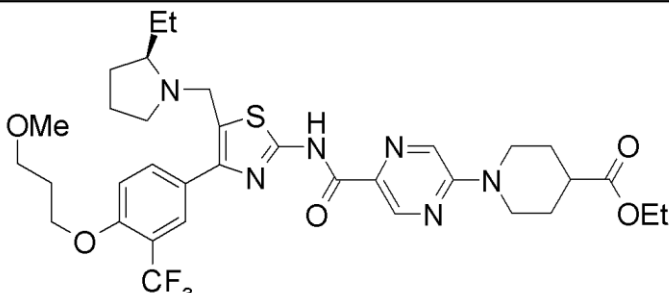
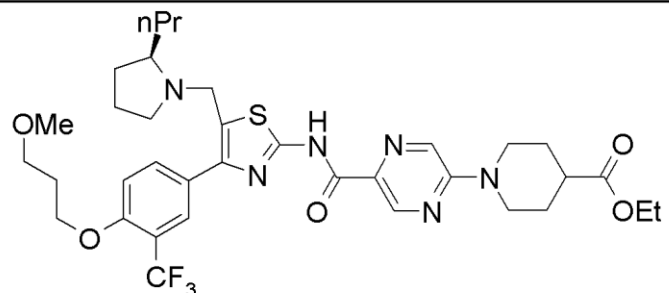
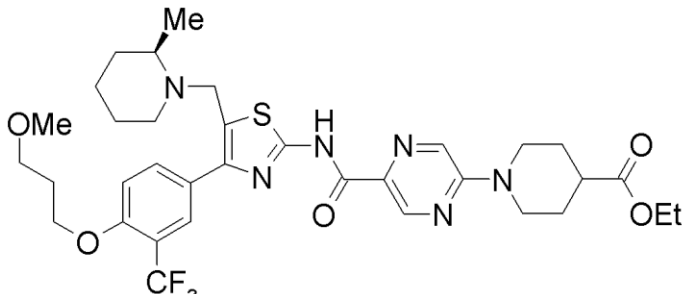
Таблиця 29

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
167	23		ESI+: 414
168	23		ESI+: 356
169	23		ESI+: 414
170	23		ESI+: 462
171	23		ESI+: 418 , 420

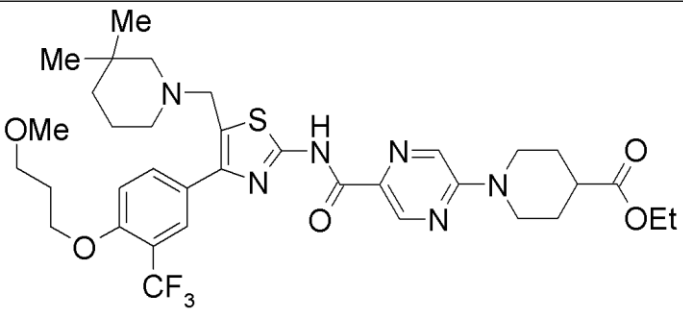
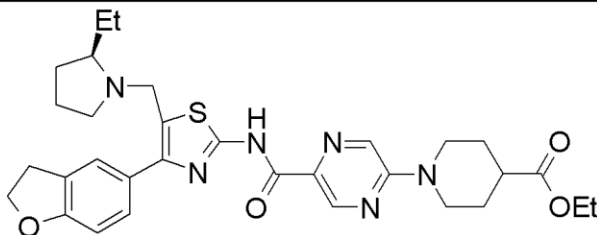
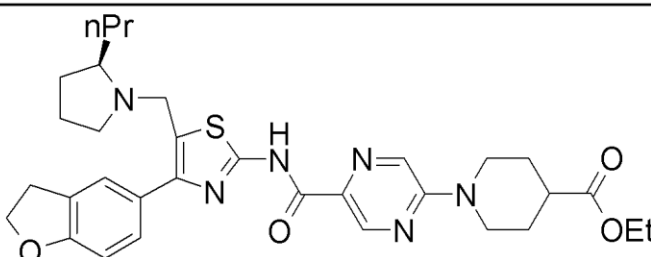
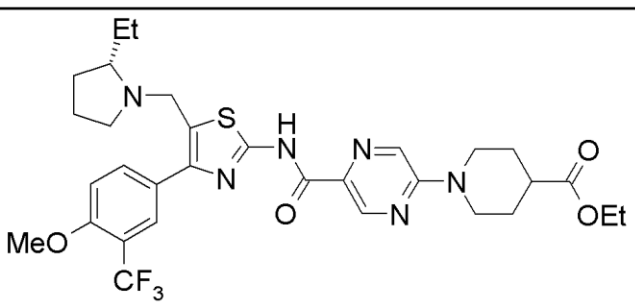
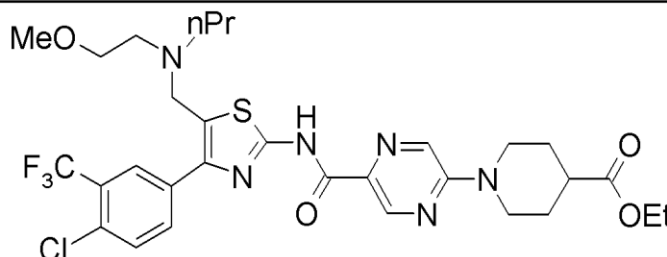
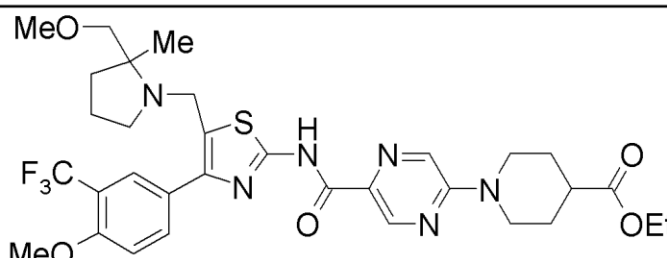
Таблиця 30

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
172	23		ESI+: 675
173	23		ESI+: 689
174	23		ESI+: 675
175	23		ESI+: 689
176	23		ESI+: 675

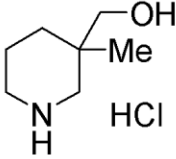
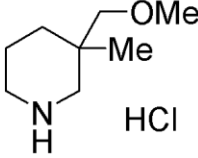
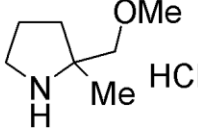
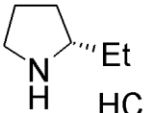
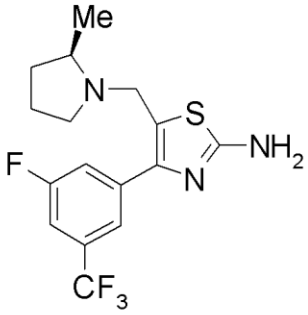
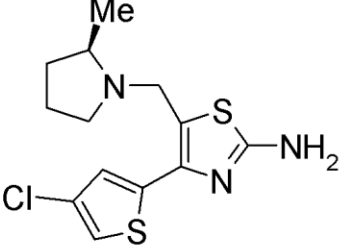
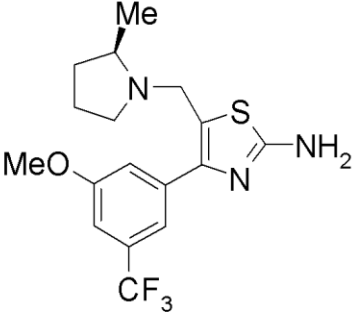
Таблиця 31

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
177	23		ESI+: 689
178	23		ESI+: 689
179	23		ESI+: 705
180	23		ESI+: 719
181	23		ESI+: 705

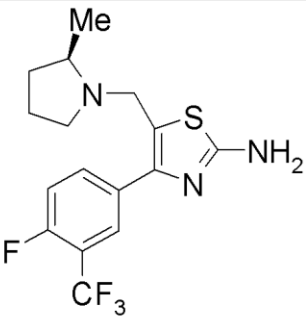
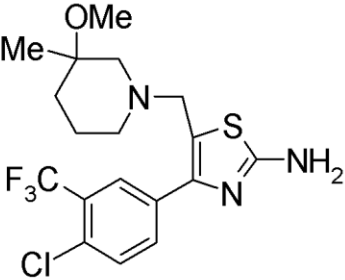
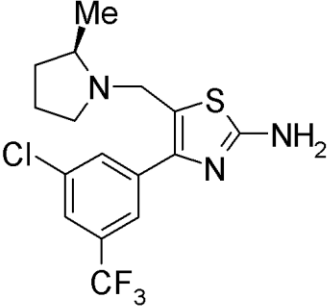
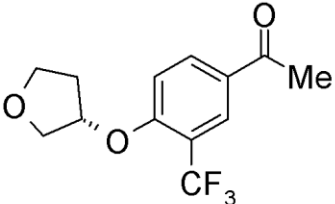
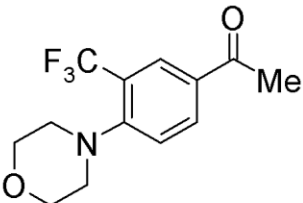
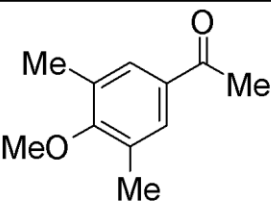
Таблиця 32

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
182	23		ESI+: 719
183	23		ESI+: 591
184	23		ESI+: 605
185	23		ESI+: 647
186	24		ESI+: 669 , 671
187	24		ESI+: 677

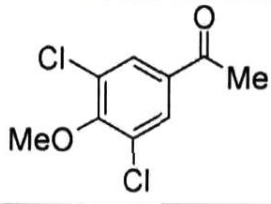
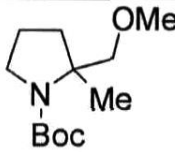
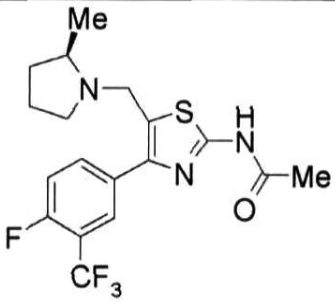
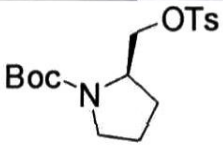
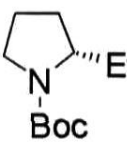
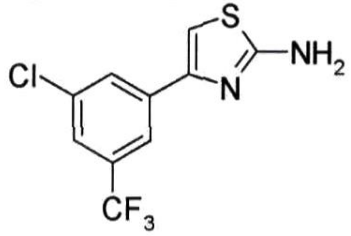
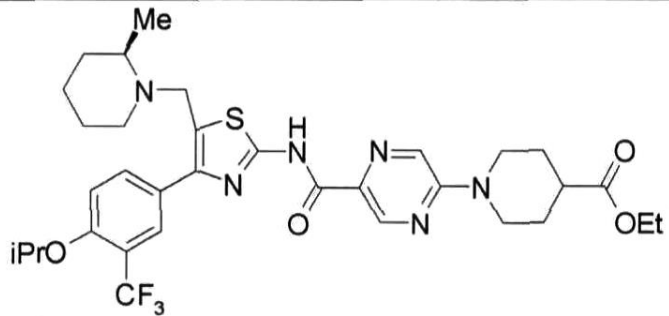
Таблиця 33

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
188	26		ESI+: 130
189	26		ESI+: 144
190	26		ESI+: 130
191	26		ESI+: 100
192	27		ESI+: 360
193	27		ESI-: 312
194	27		ESI+: 372

Таблиця 34

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
195	27		ESI+: 360
196	27		ESI+: 420
197	27		ESI+: 376 , 378
198	30		EI: 274
199	31		ESI+: 274
200	39		ESI+: 179

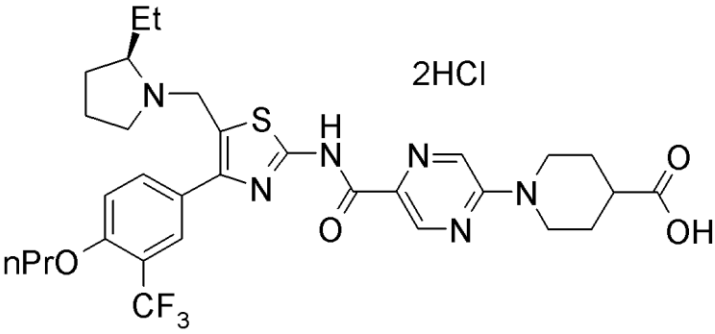
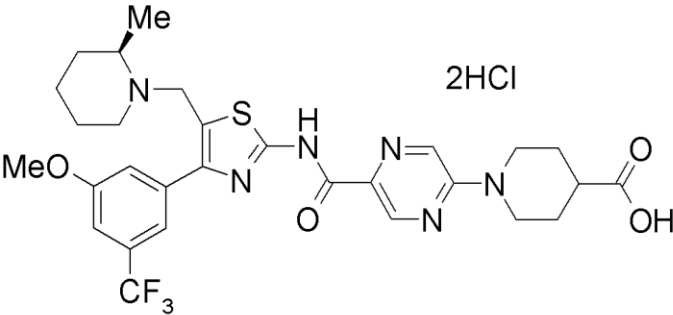
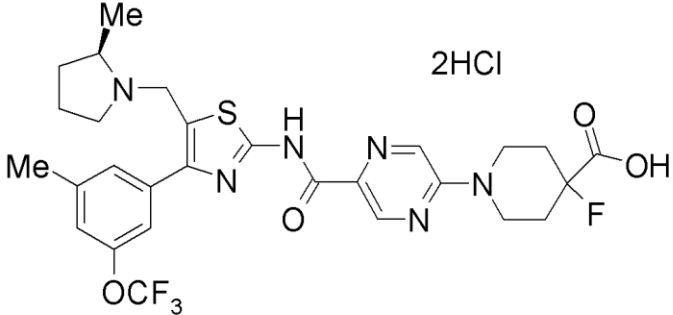
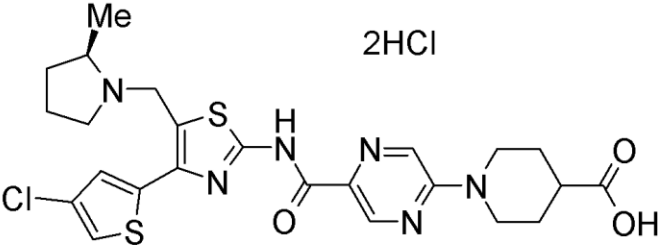
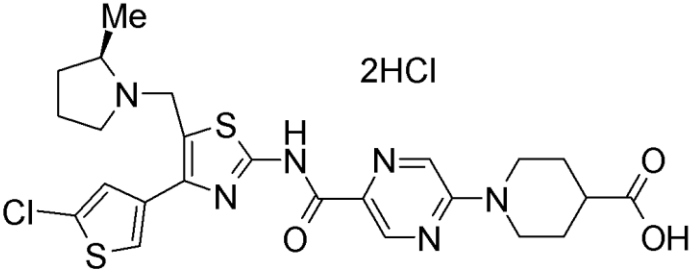
Таблиця 35

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
201	39		ESI+: 219
202	40		ESI+: 230
203	43		ESI+: 402
204	46		ESI+: 356
205	47		CI+: 200
206	5		ESI+: 279
207	23		ESI+: 675

Таблиця 36

ППр.	ПСин.	Структура	Дані
208	16		ESI+: 321
209	209		ESI+: 232
210	21		ESI-: 573, 575
211	23		ESI+: 647
212	26		ESI+: 130

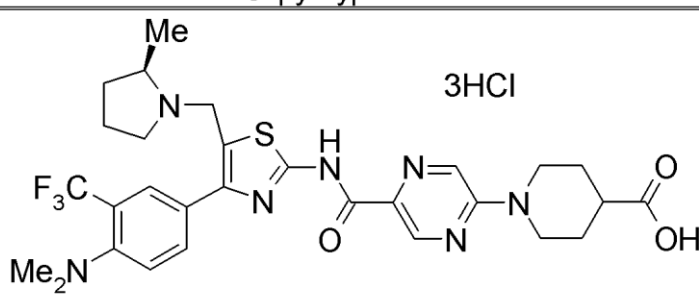
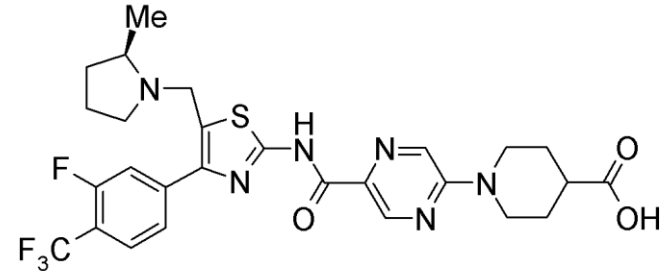
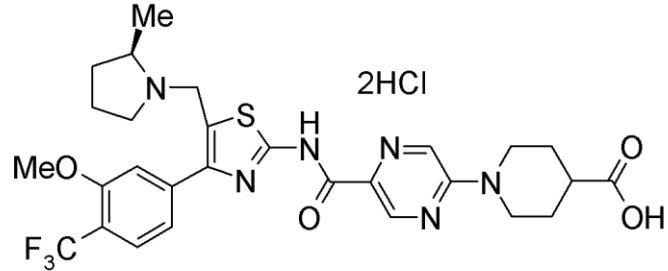
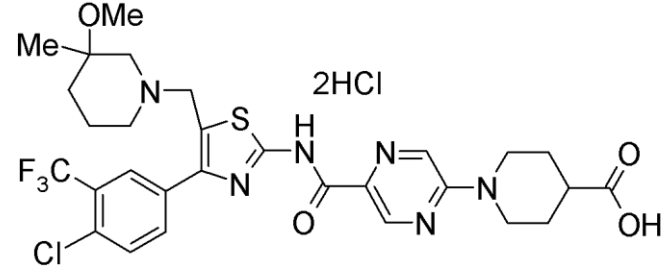
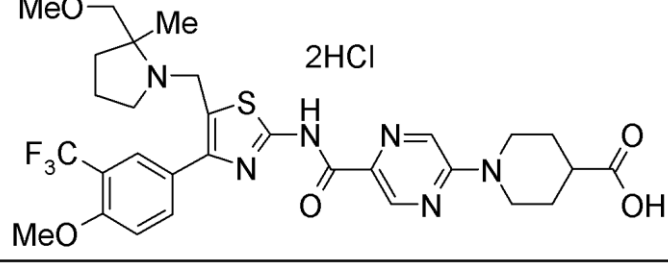
Таблиця 37

Пр.	Структура
1	
2	
3	
4	
5	

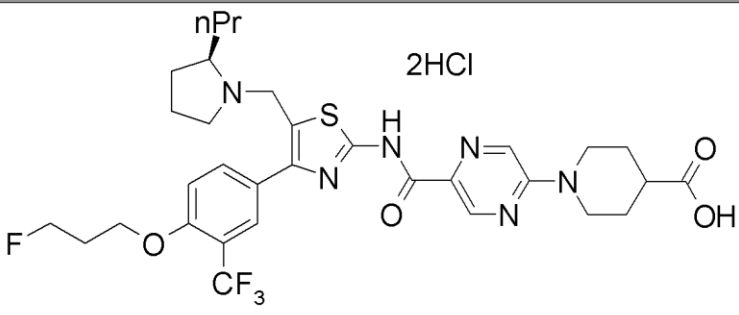
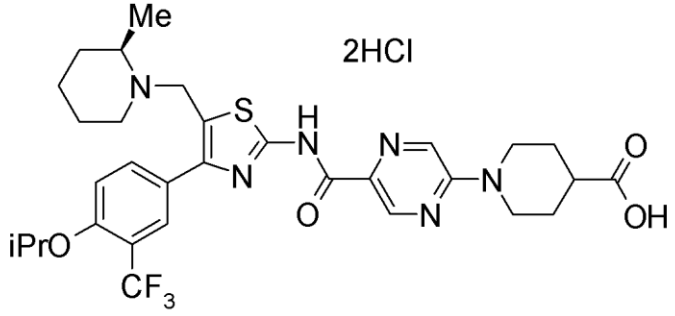
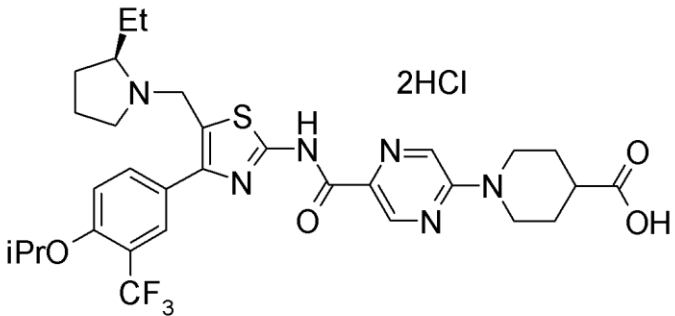
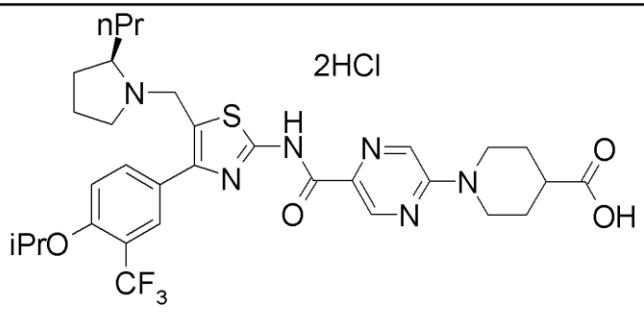
Таблиця 38

Пр.	Структура
6	
7	
8	
9	
10	

Таблиця 39

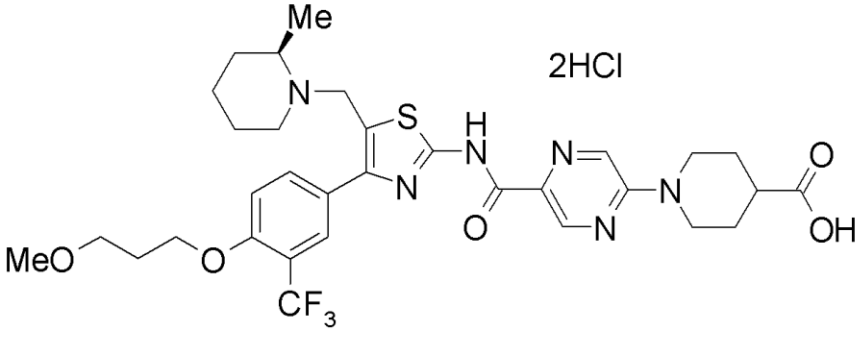
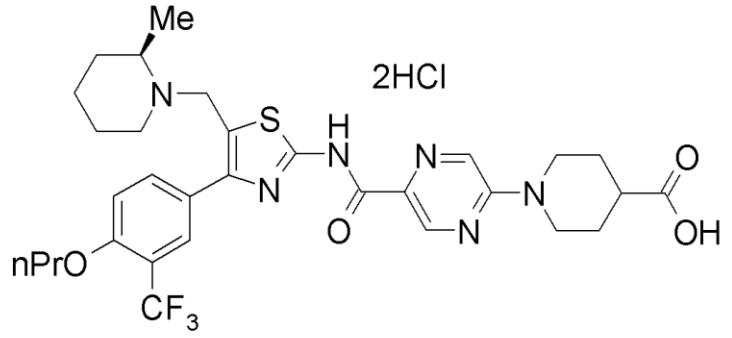
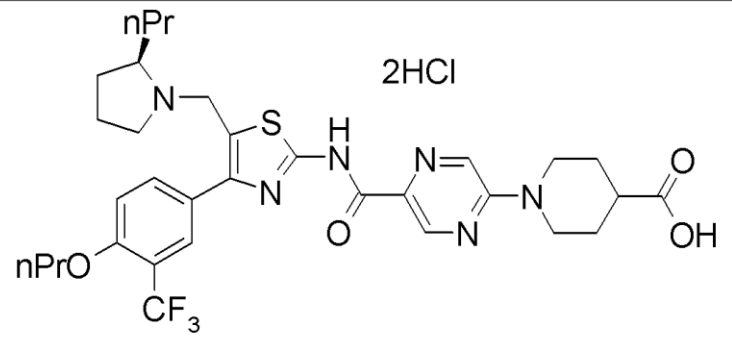
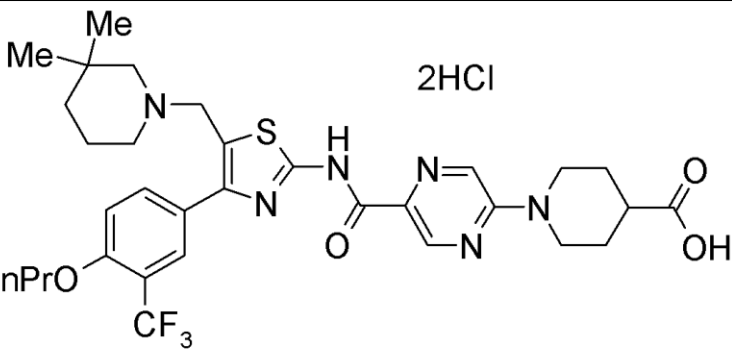
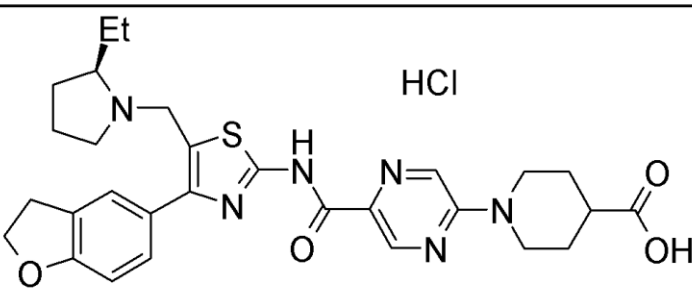
Пр.	Структура
11	 <p>3HCl</p>
12	
13	 <p>2HCl</p>
14	 <p>2HCl</p>
15	 <p>2HCl</p>

Таблиця 40

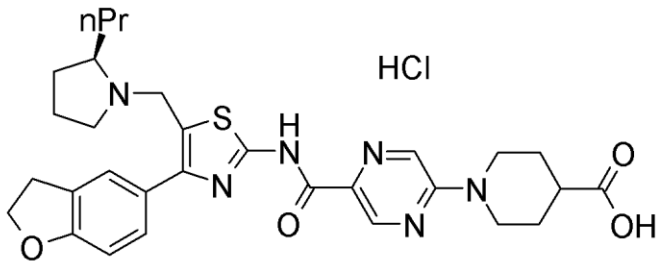
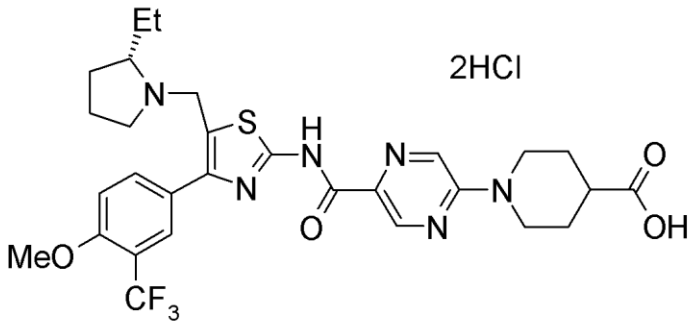
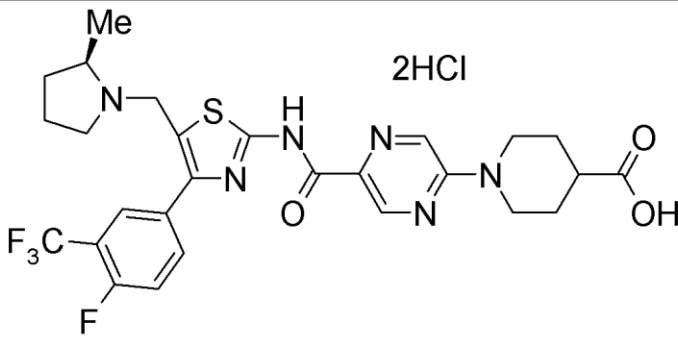
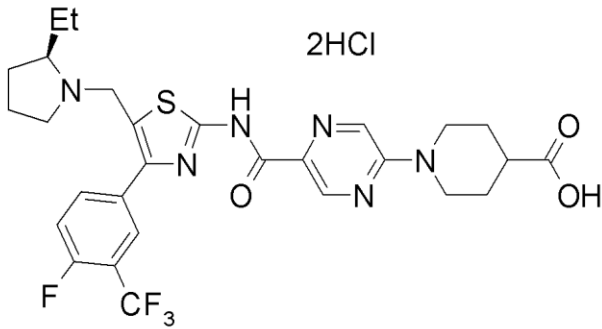
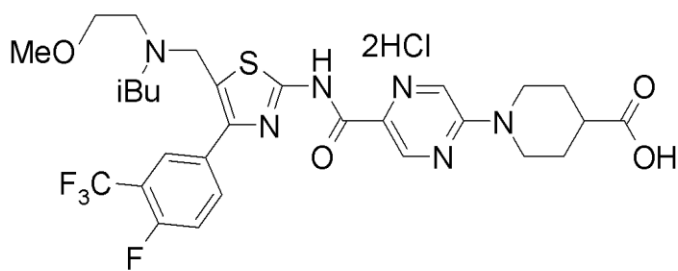
Пр.	Структура
16	
17	
18	
19	

74

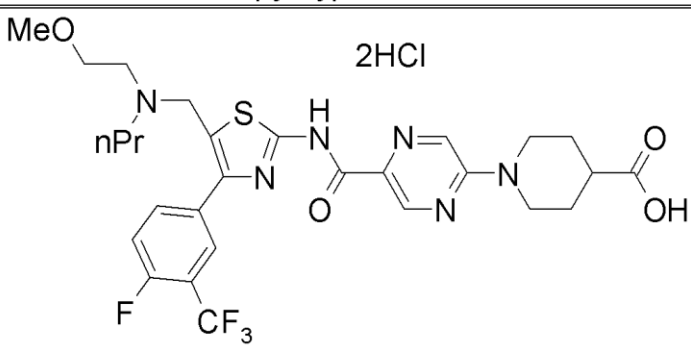
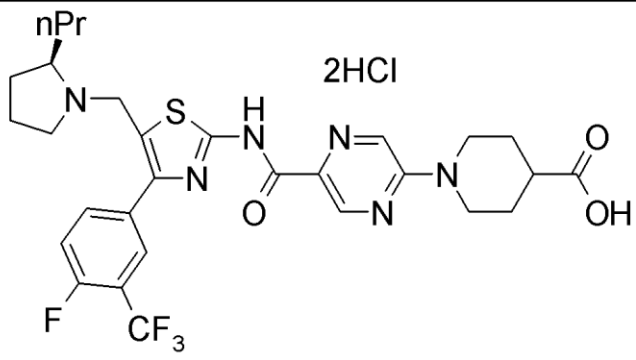
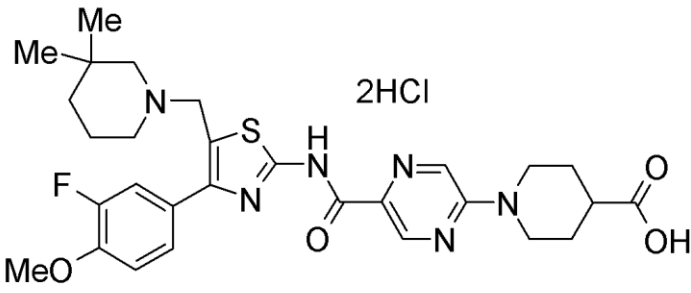
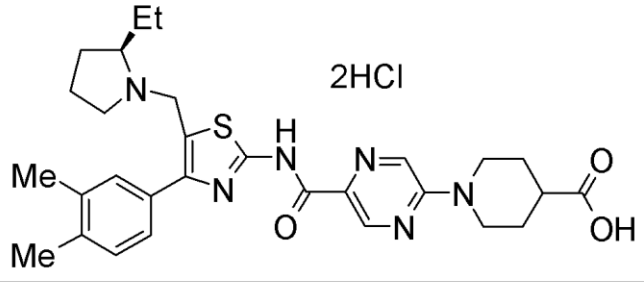
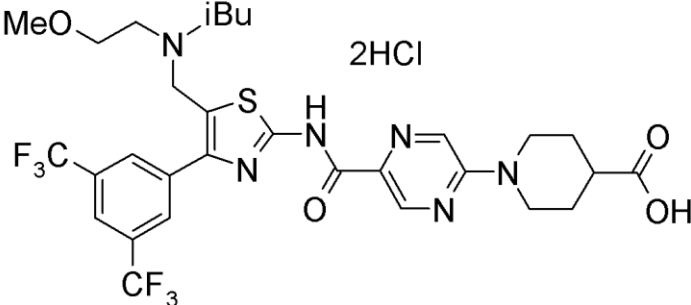
Таблиця 42

Пр.	Структура
24	
25	
26	
27	
28	

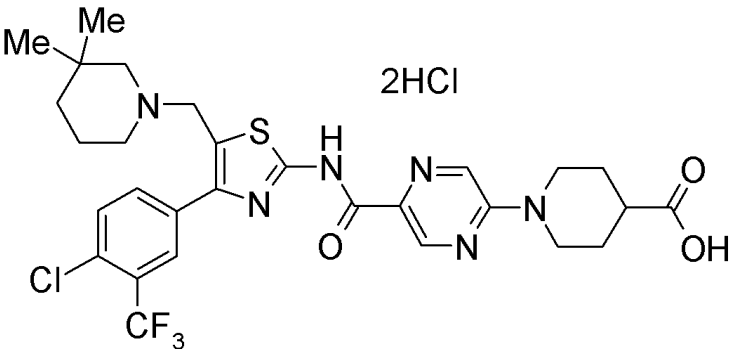
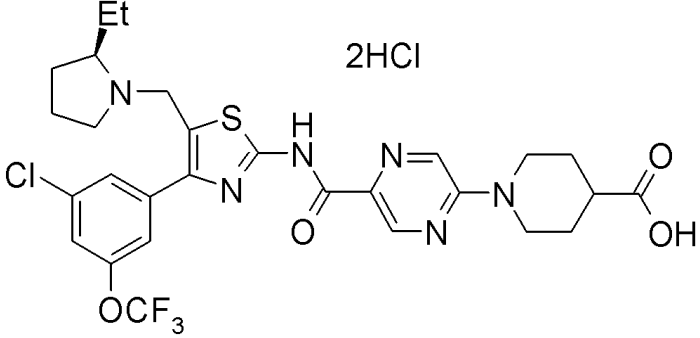
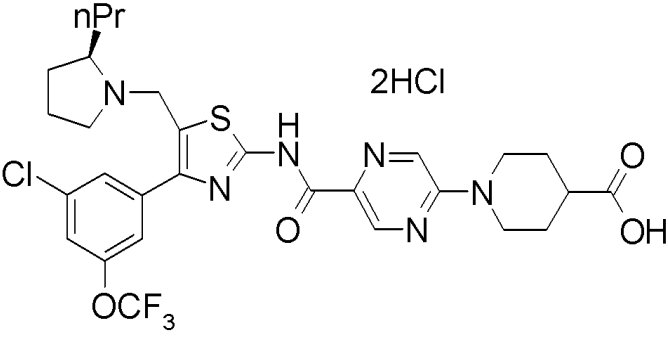
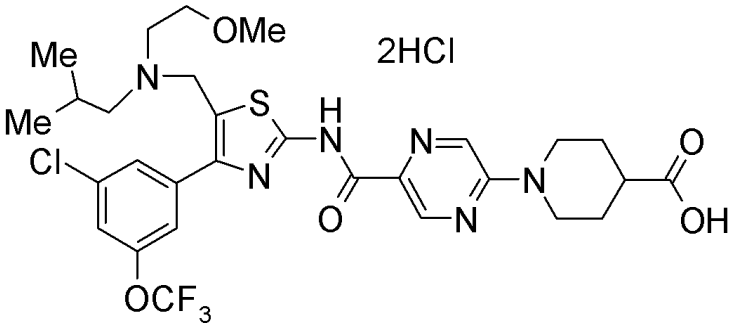
Таблиця 43

Пр.	Структура
29	
30	
31	
32	
33	

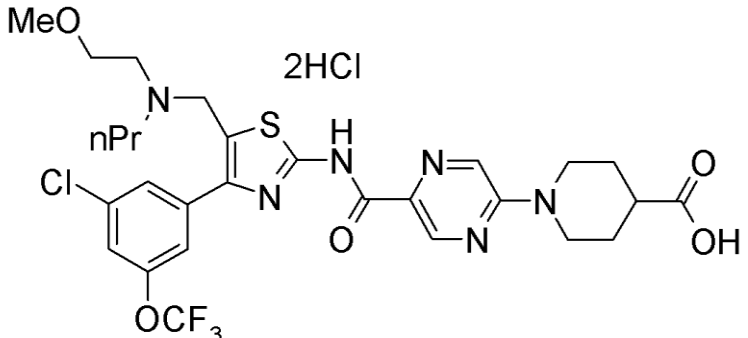
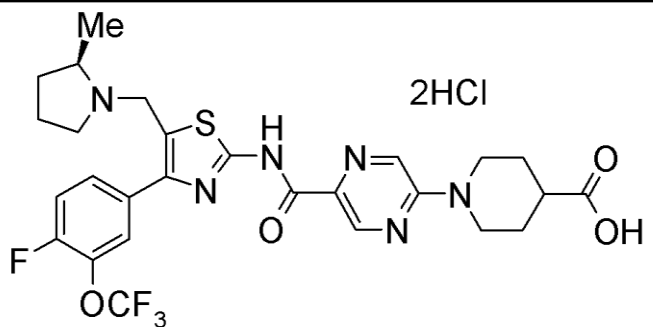
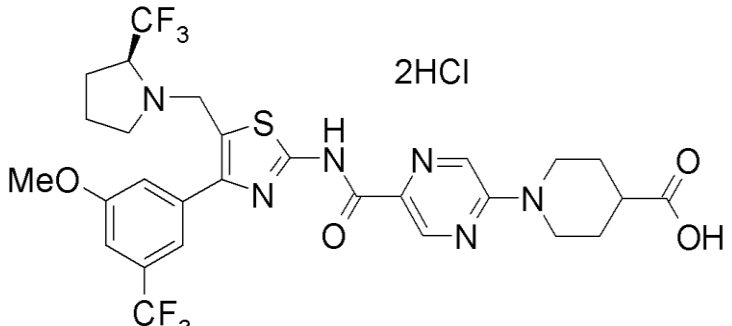
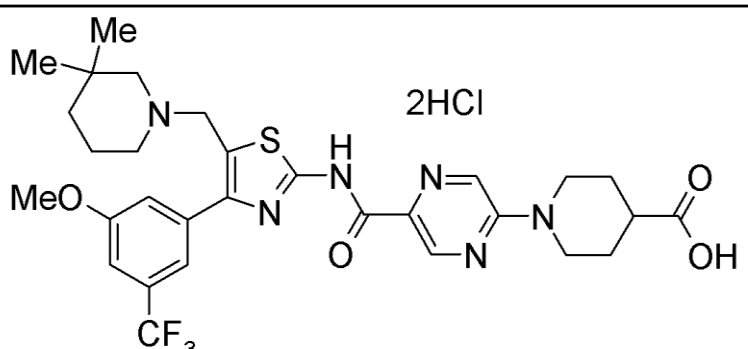
Таблиця 44

Пр.	Структура
34	
35	
36	
37	
38	

Таблиця 45

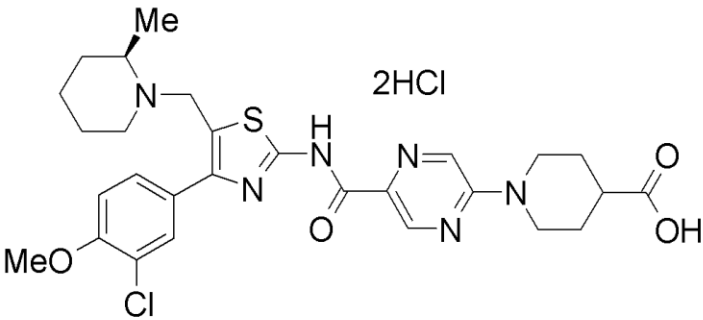
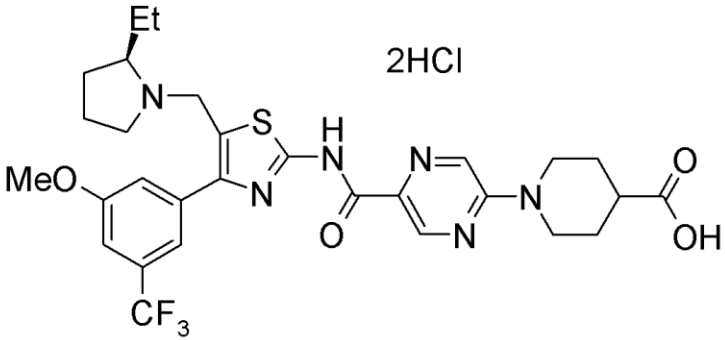
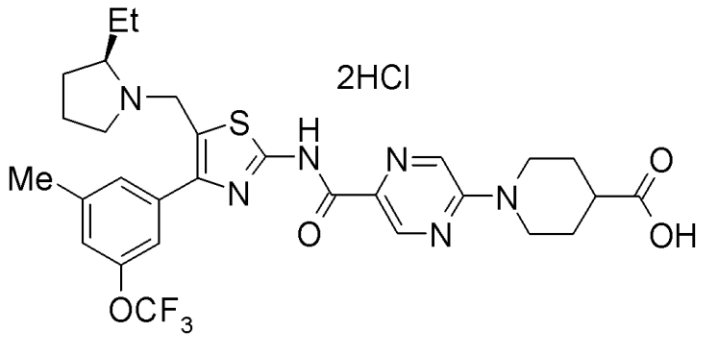
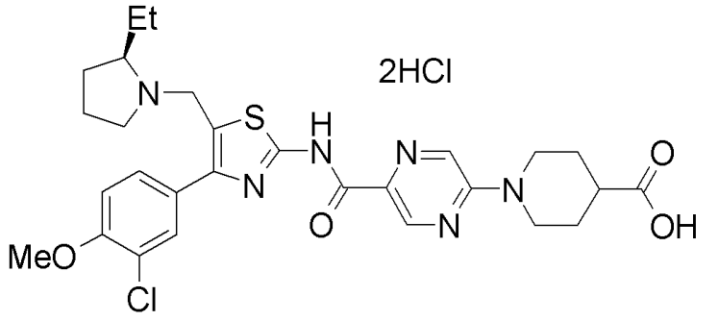
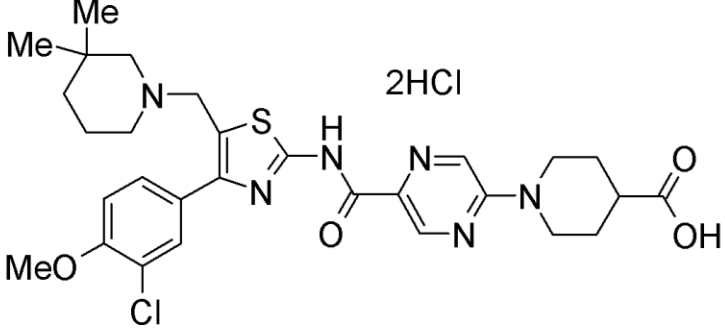
Пр.	Структура
39	
40	
41	
42	

Таблиця 46

Пр.	Структура
43	
44	
45	
46	

80

Таблиця 48

Пр.	Структура
52	
53	
54	
55	
56	

Таблиця 49

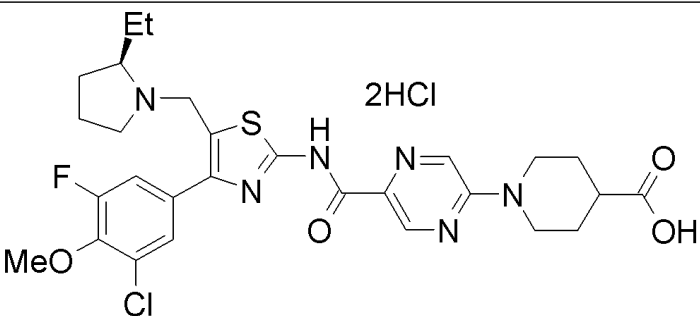
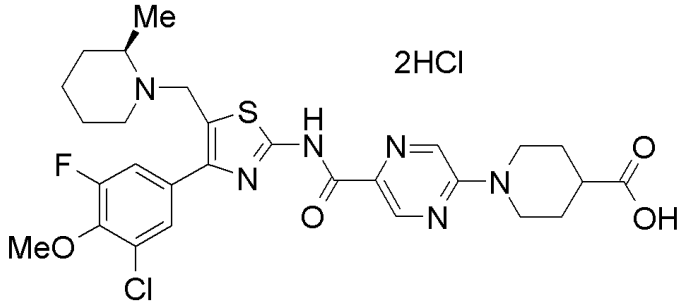
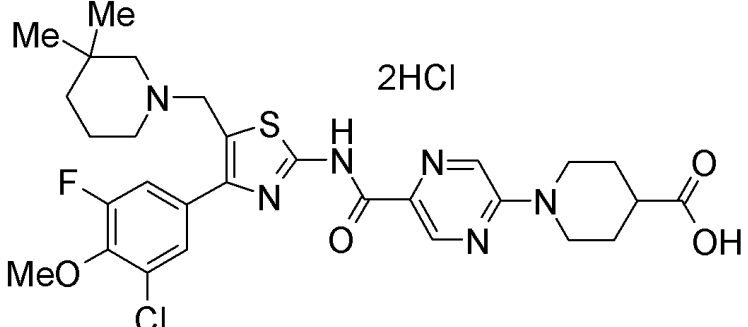
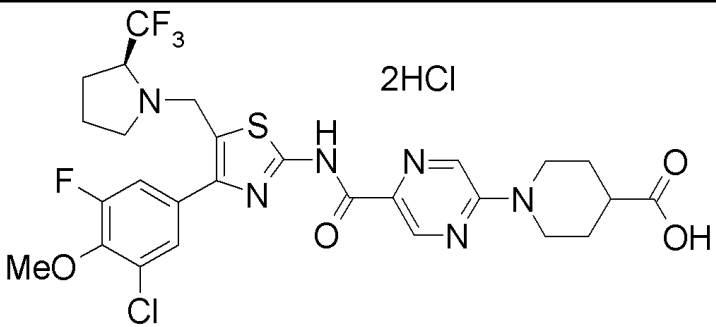
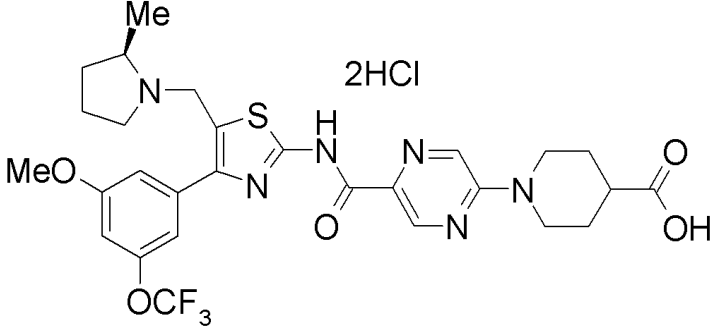
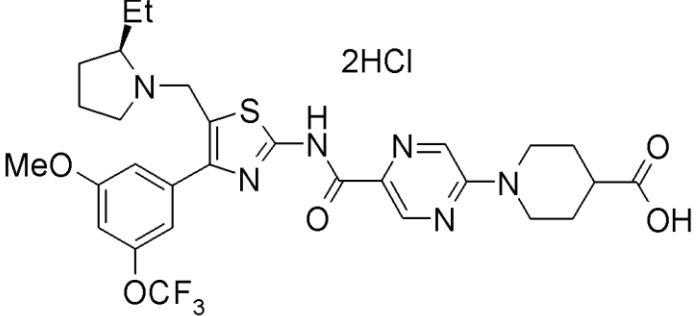
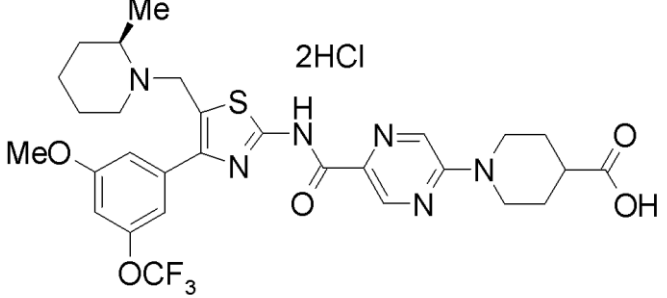
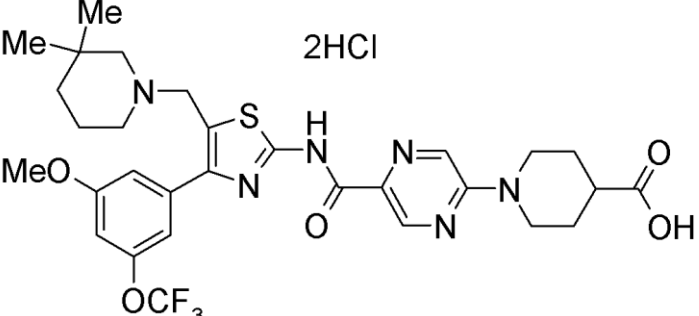
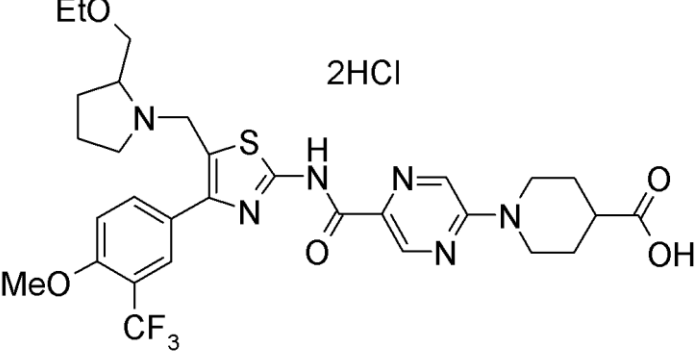
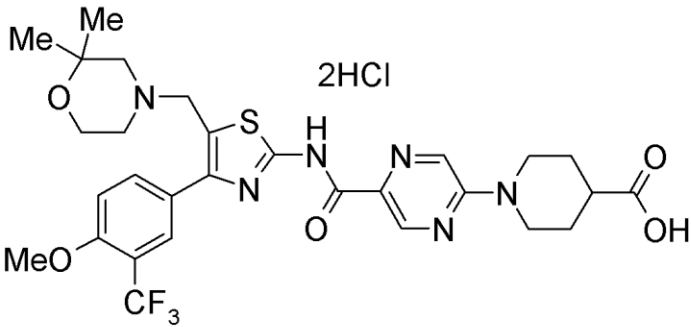
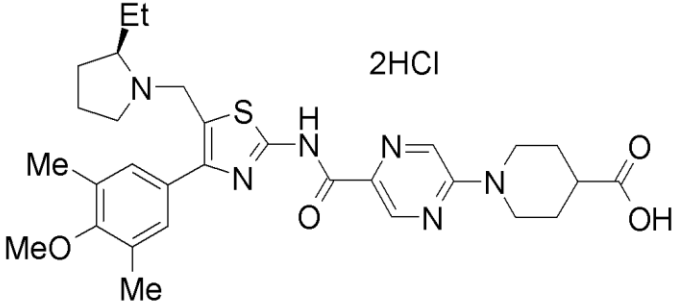
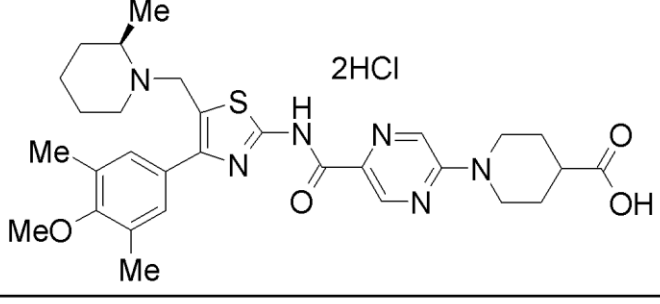
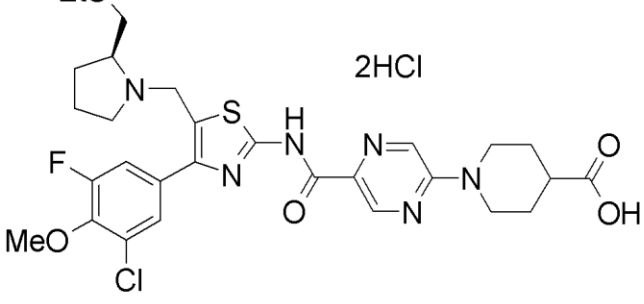
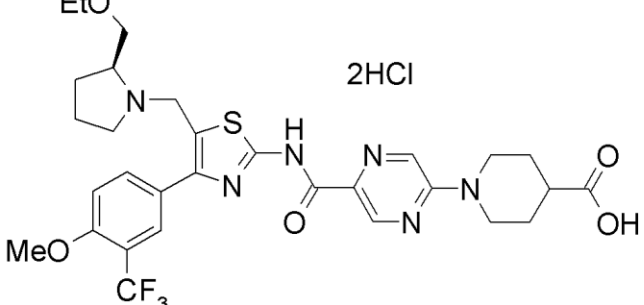
Пр.	Структура
57	
58	
59	
60	
61	

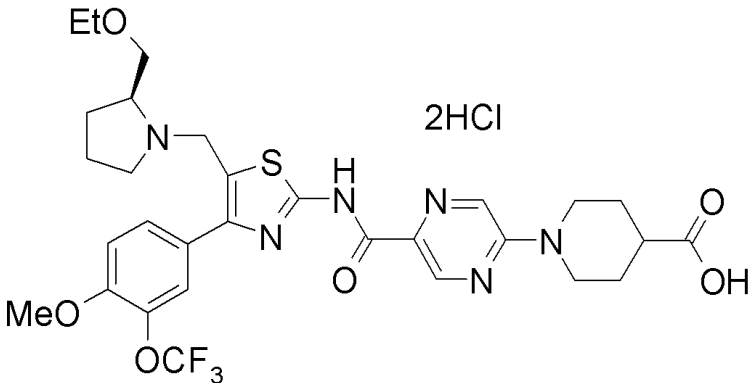
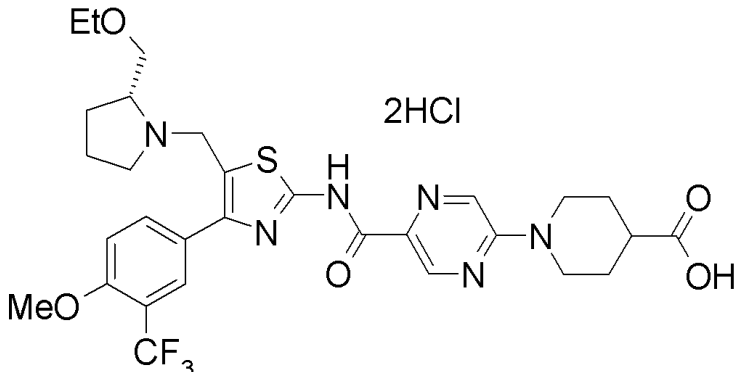
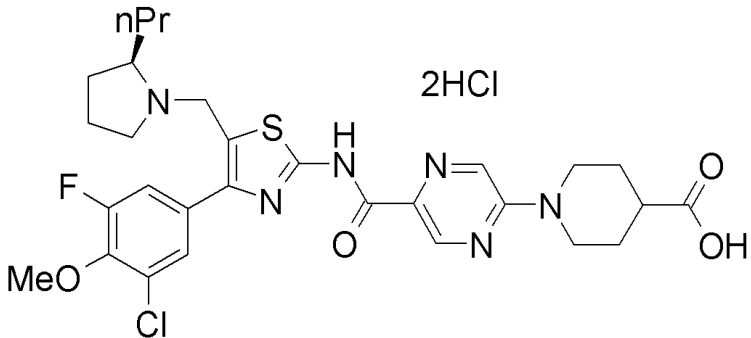
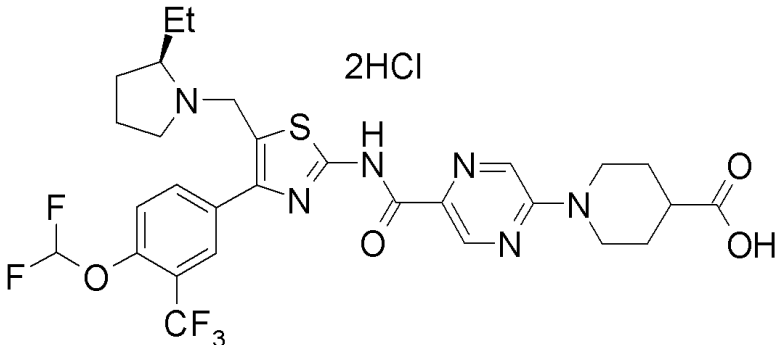
Таблица 50

Пр.	Структура
62	
63	
64	
65	

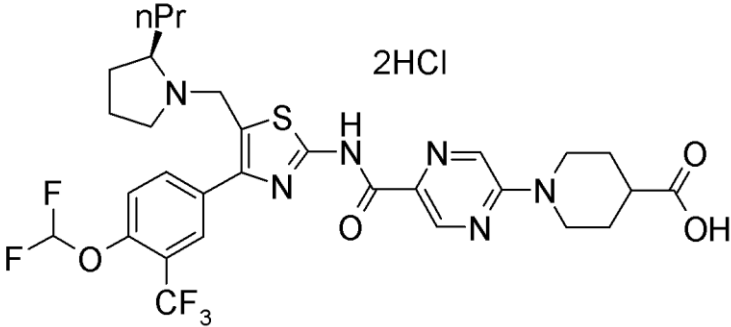
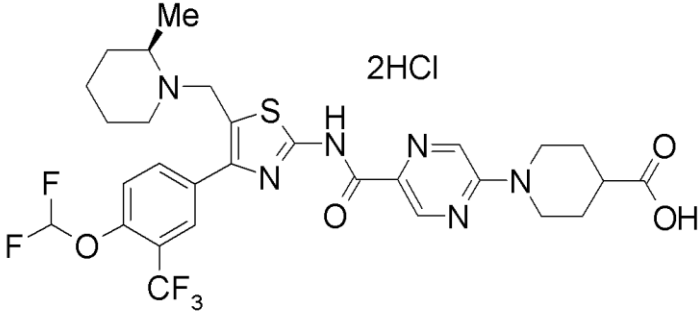
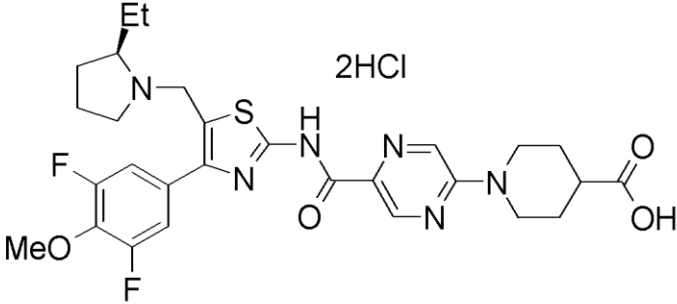
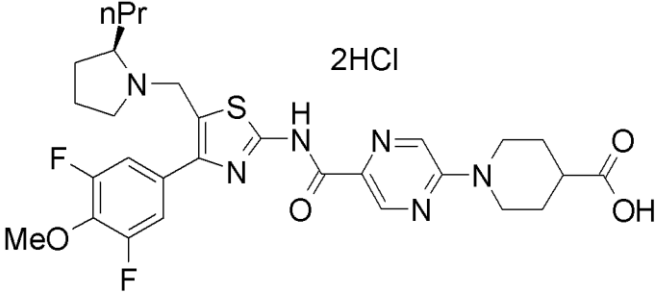
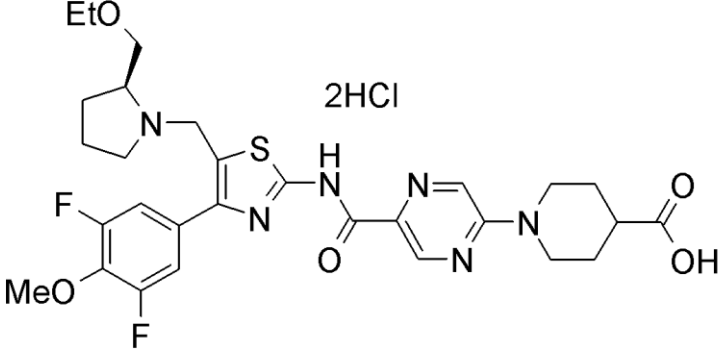
Таблиця 51

Пр.	Структура
66	
67	
68	
69	
70	

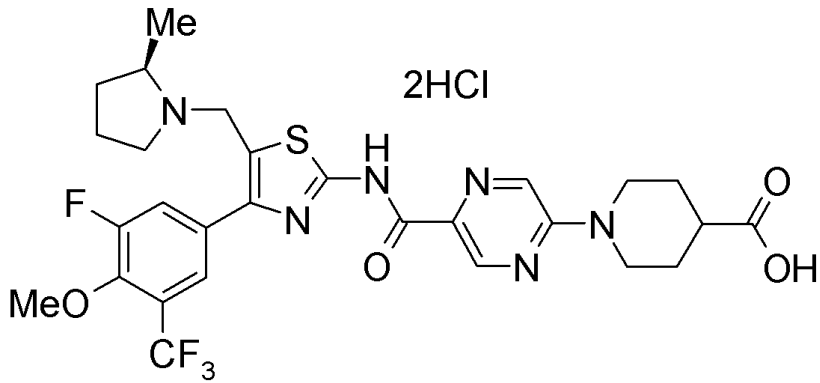
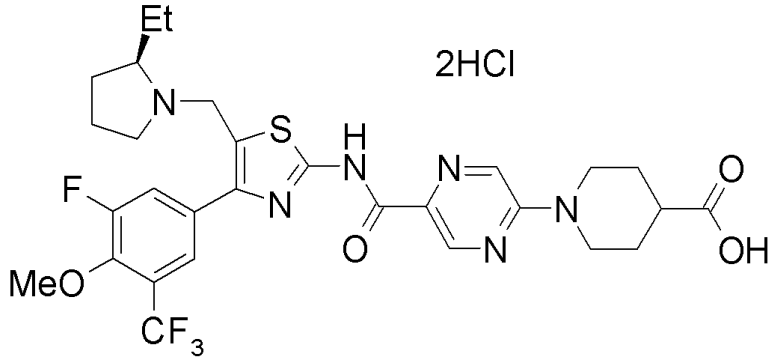
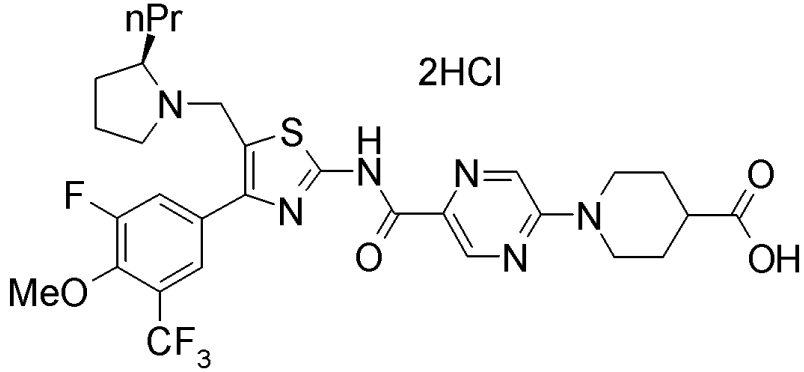
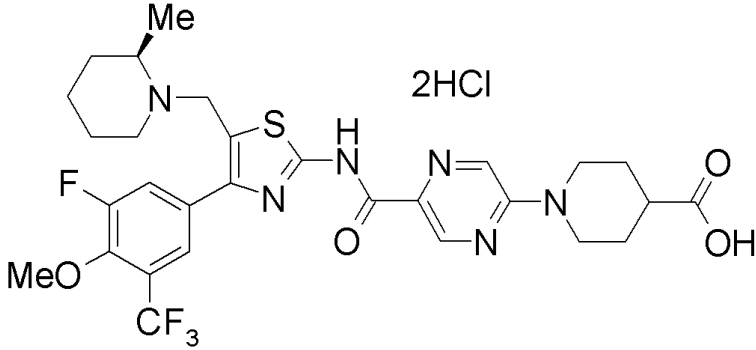
Таблиця 52

Пр.	Структура
71	
72	
73	
74	

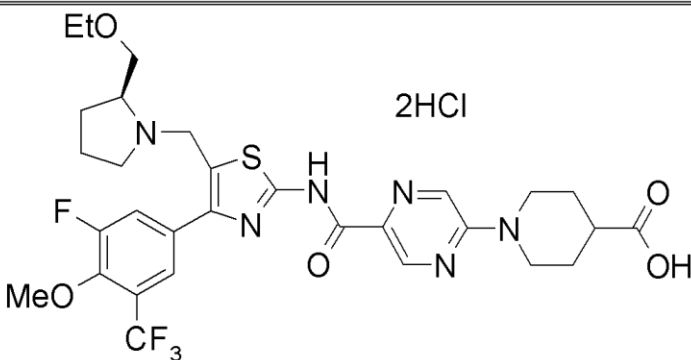
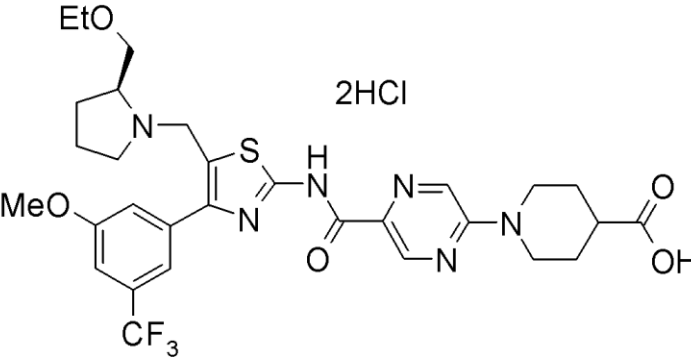
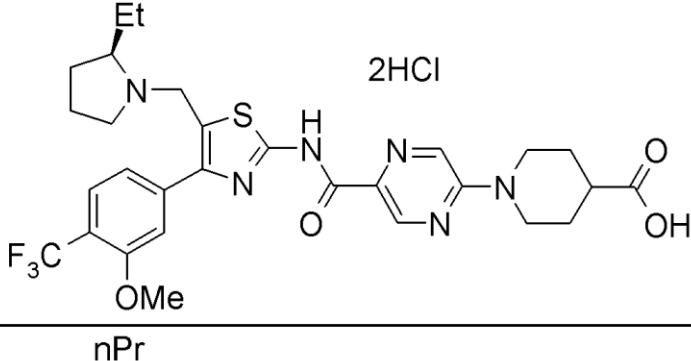
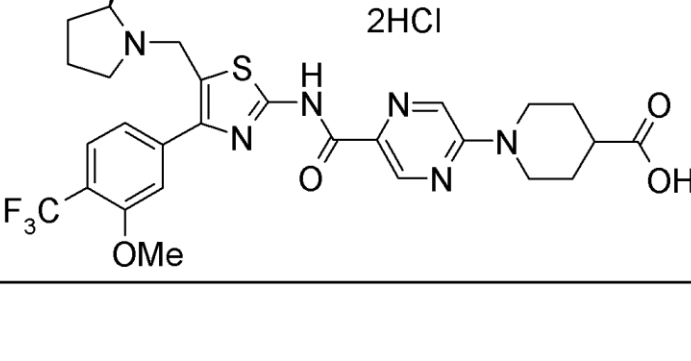
Таблиця 53

Пр.	Структура
75	
76	
77	
78	
79	

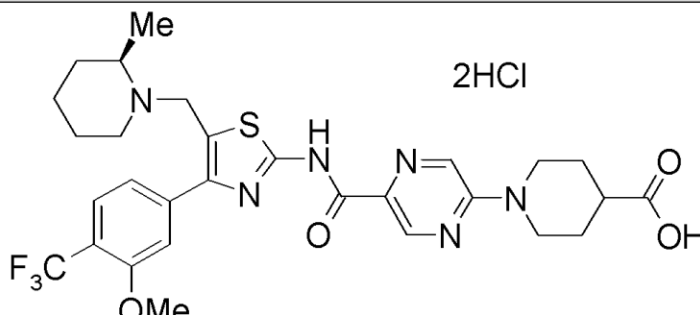
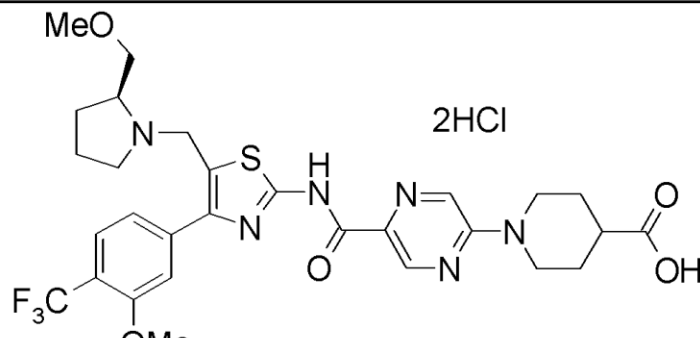
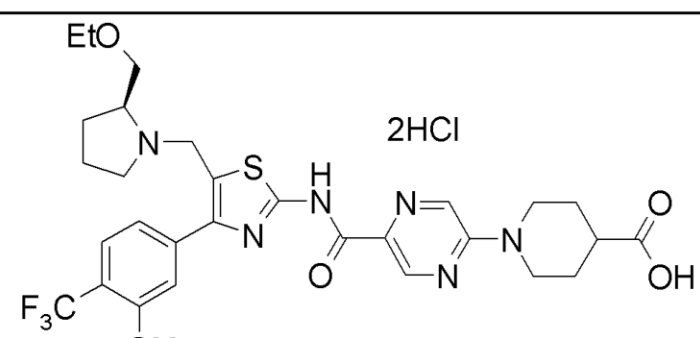
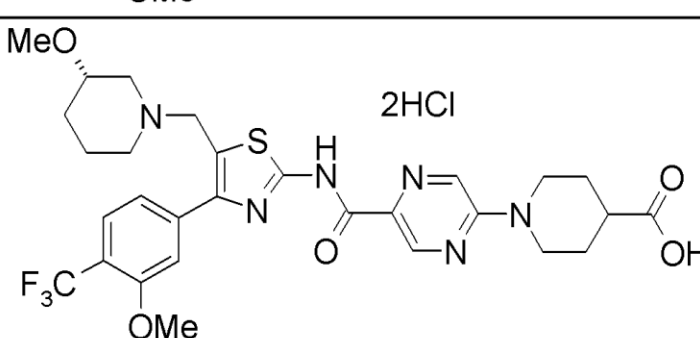
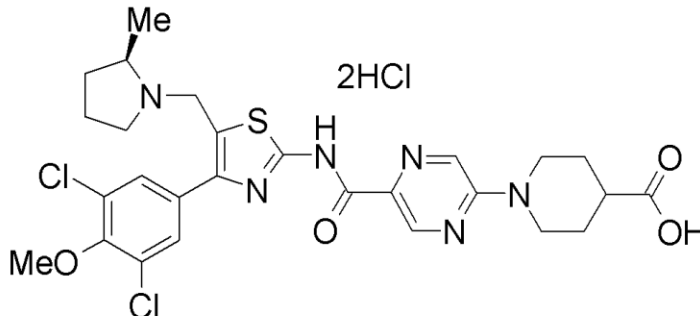
Таблиця 54

Пр.	Структура
80	
81	
82	
83	

Таблиця 55

Пр.	Структура
84	
85	
86	
87	

Таблиця 56

Пр.	Структура
88	
89	
90	
91	
92	

Таблиця 57

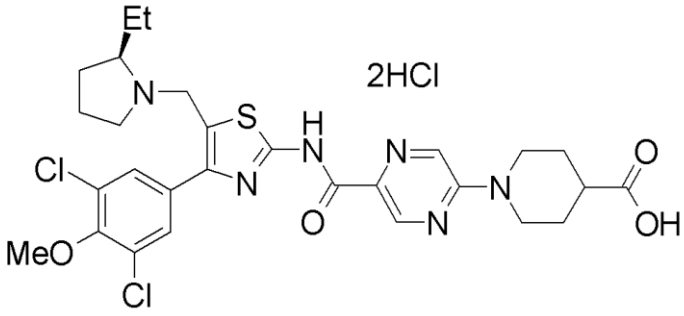
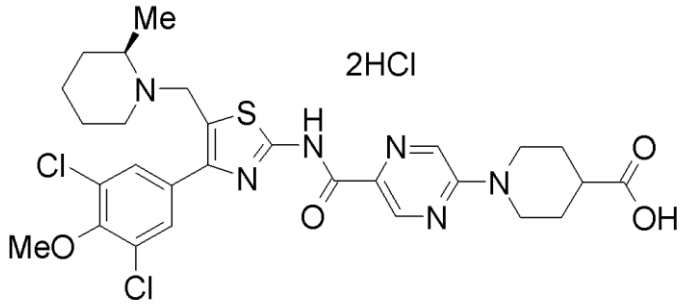
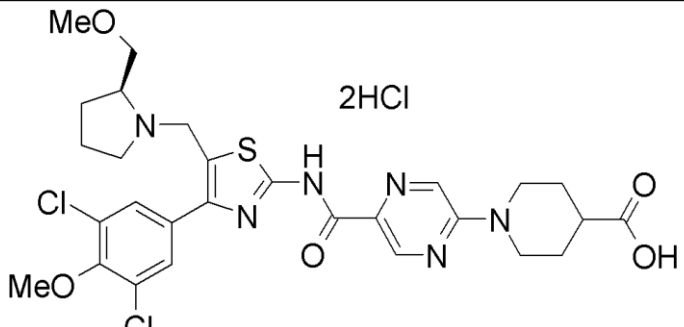
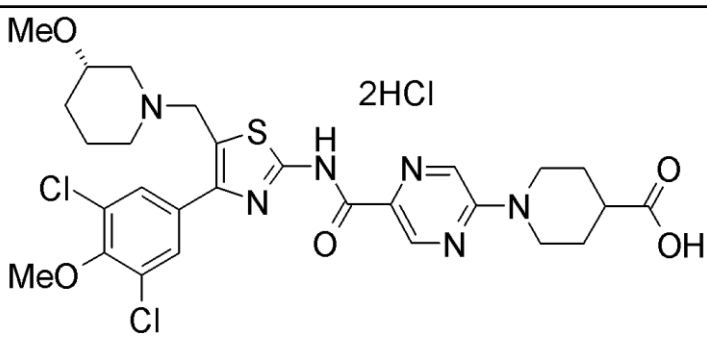
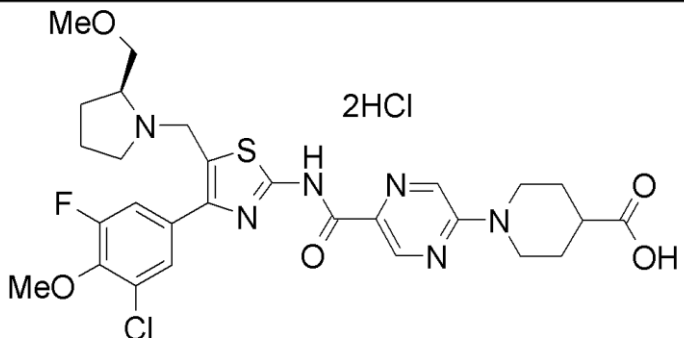
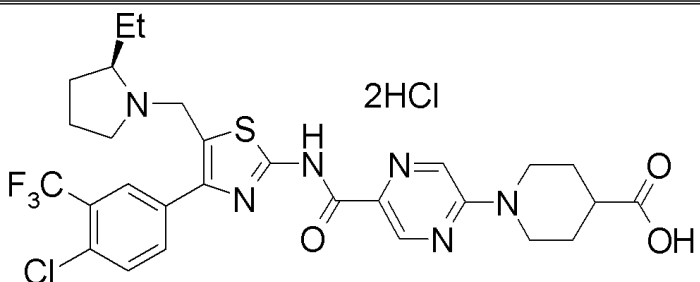
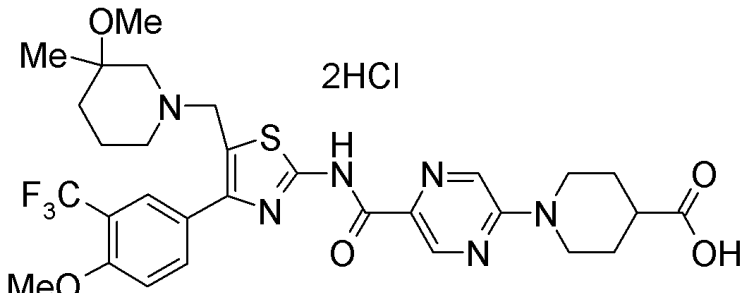
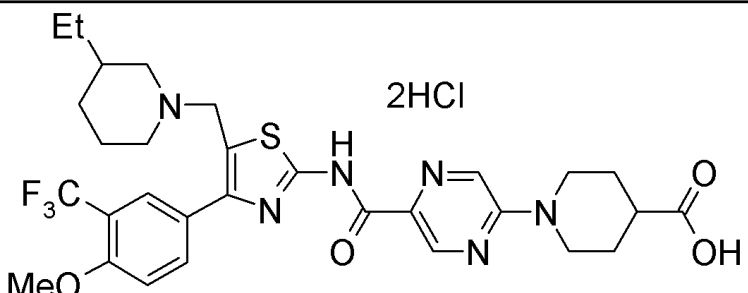
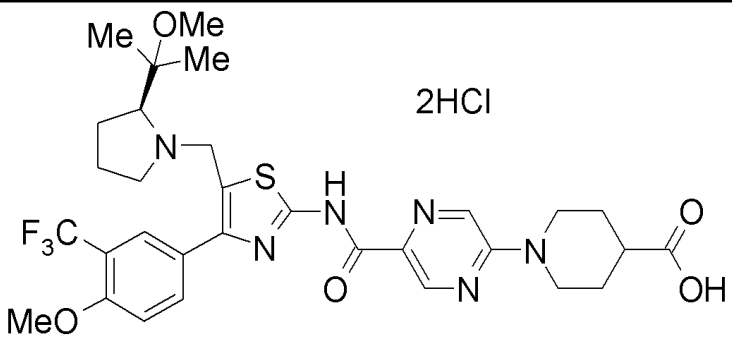
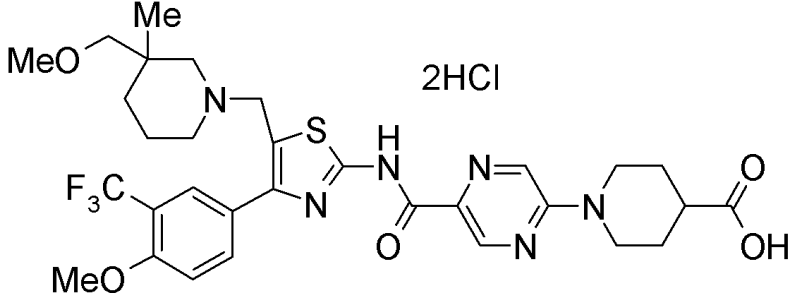
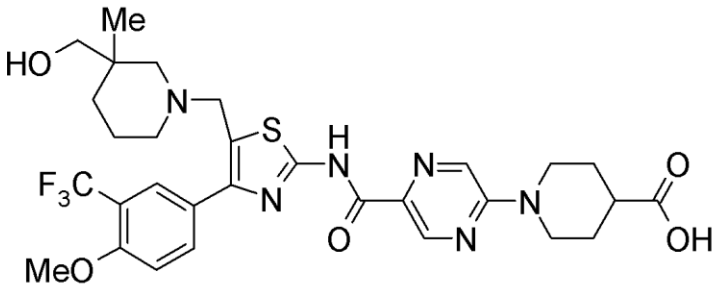
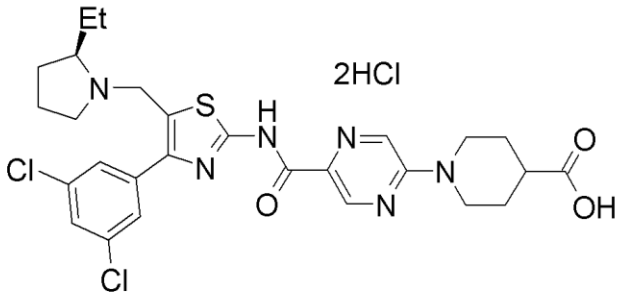
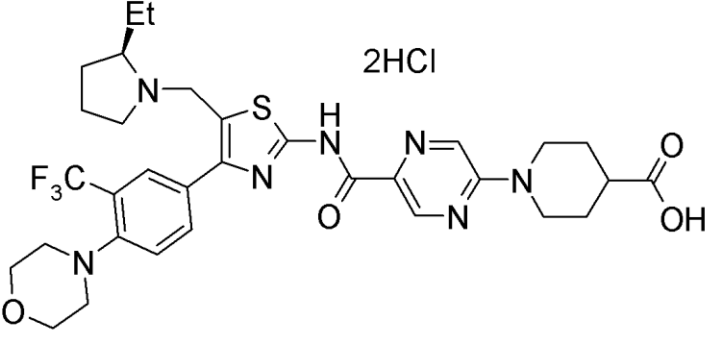
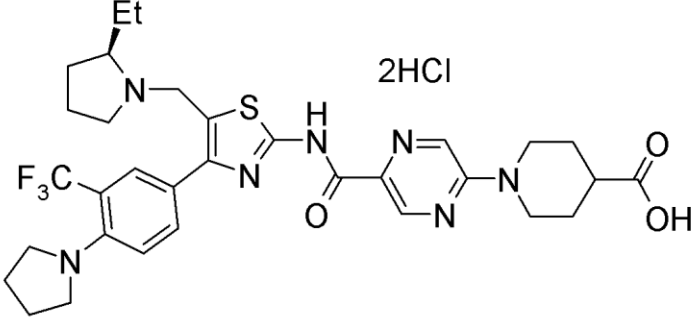
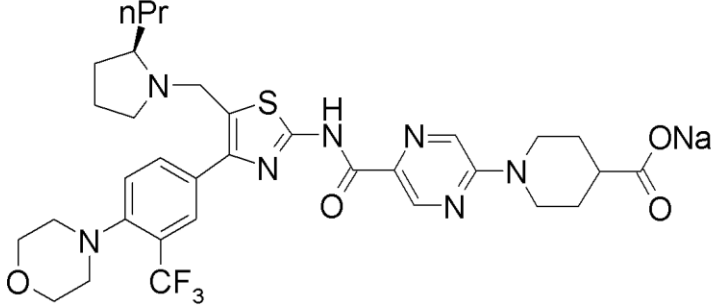
Пр.	Структура
93	
94	
95	
96	
97	

Таблица 58

Пр.	Структура
98	
99	
100	
101	
102	

Таблиця 59

Пр.	Структура
103	
104	
105	
106	
107	

Таблиця 60

Пр.	Структура
108	
109	
110	
111	
112	

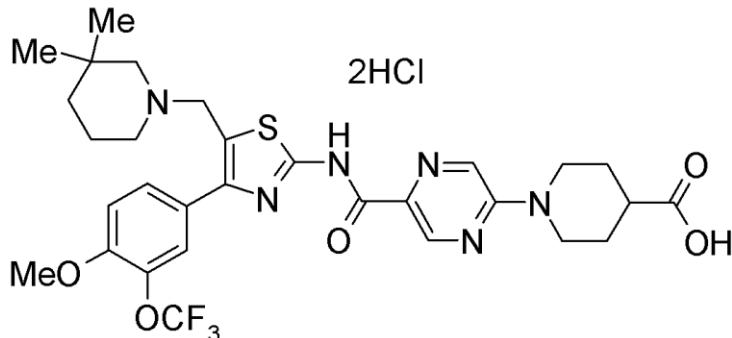
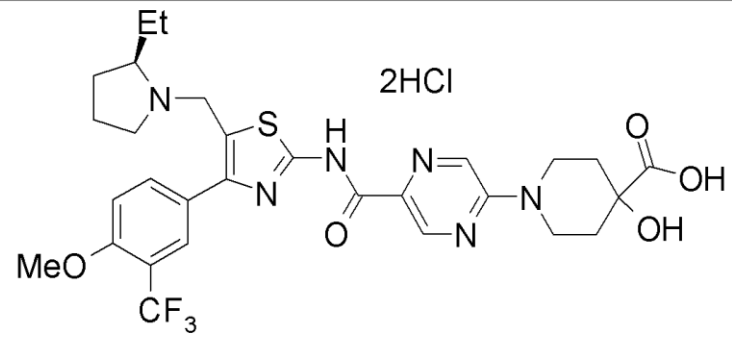
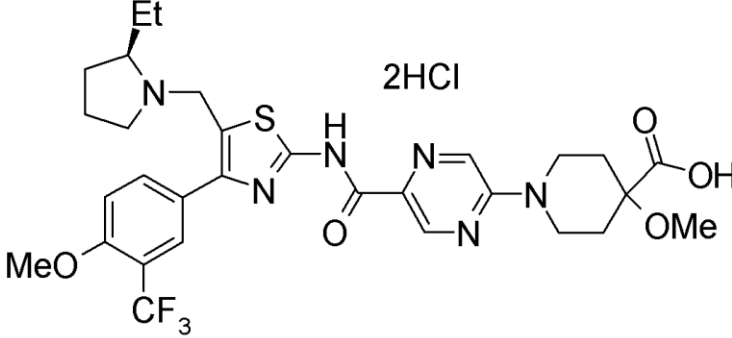
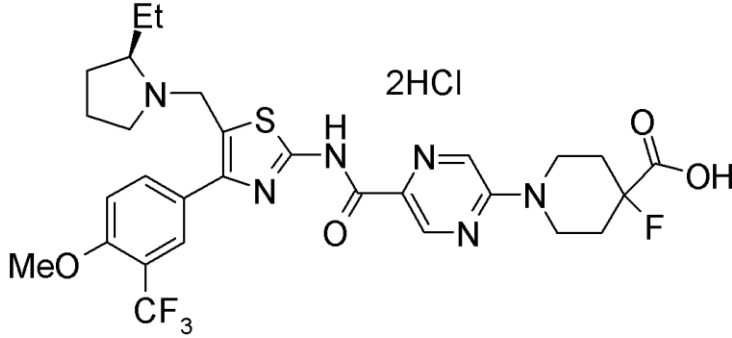
Таблиця 61

Пр.	Структура
113	
114	
115	
116	

Таблиця 62

Пр.	Структура
117	<p>2HCl</p>
118	<p>2HCl</p>
119	<p>2HCl</p>
120	<p>2HCl</p>
121	<p>2HCl</p>

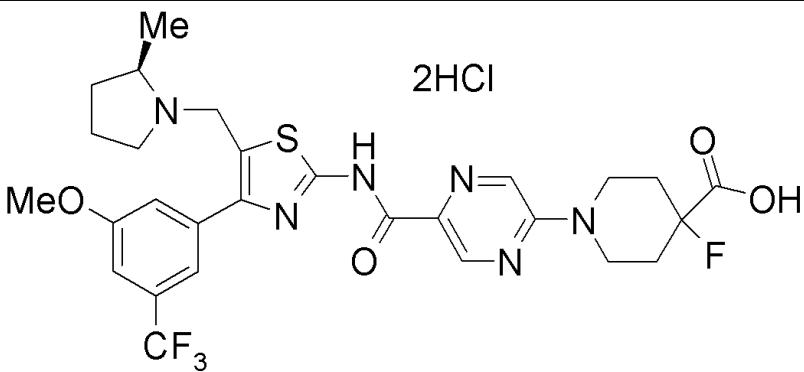
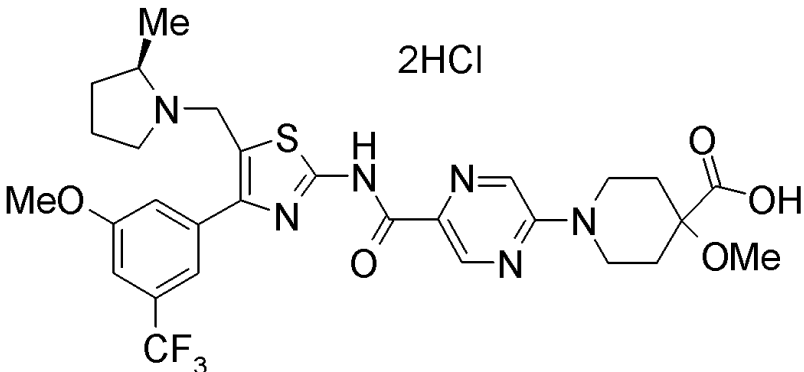
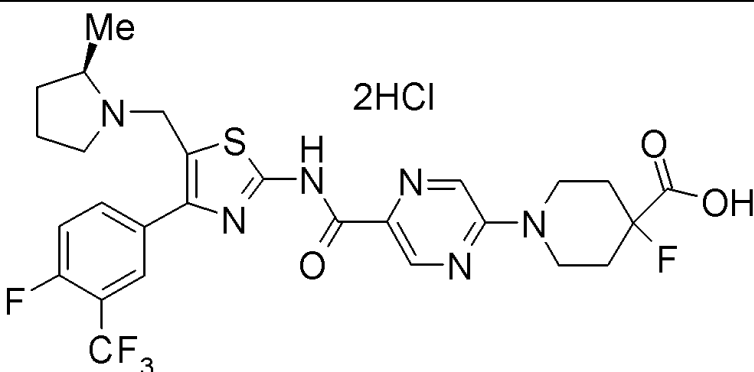
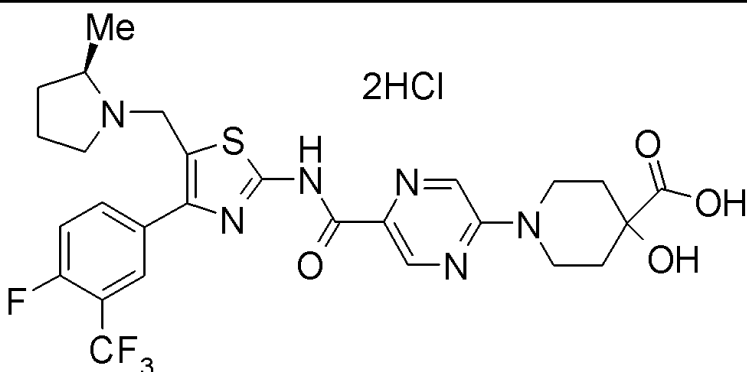
Таблиця 63

Пр.	Структура
122	
123	
124	
125	

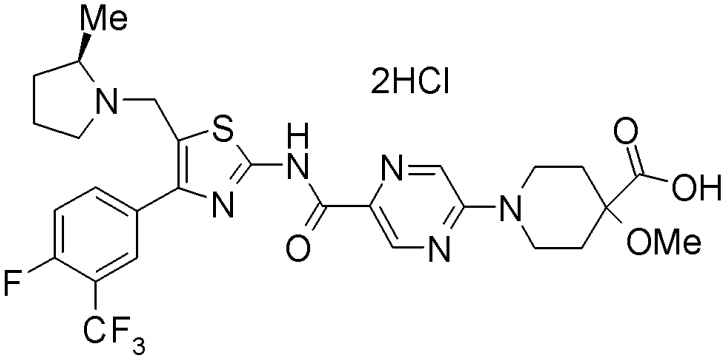
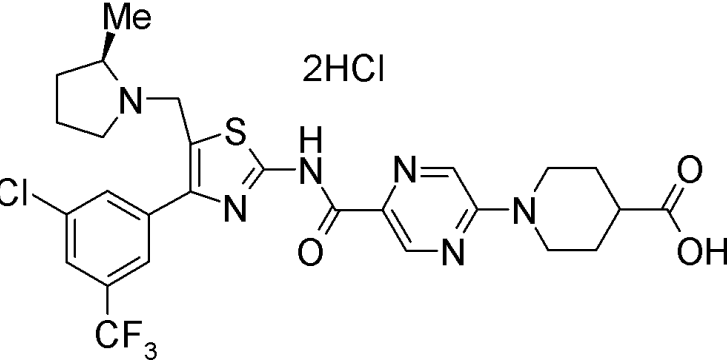
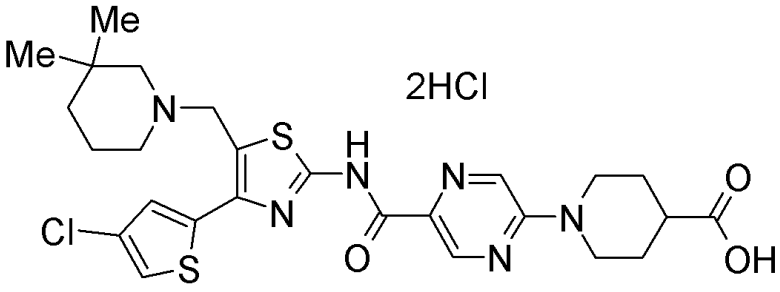
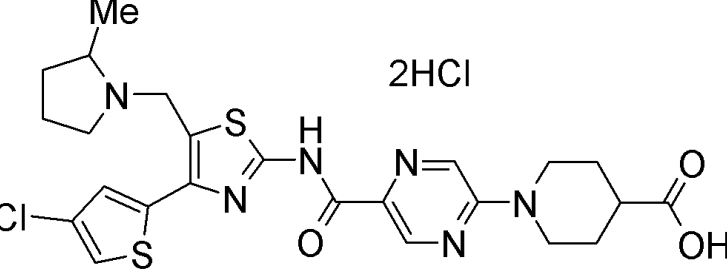
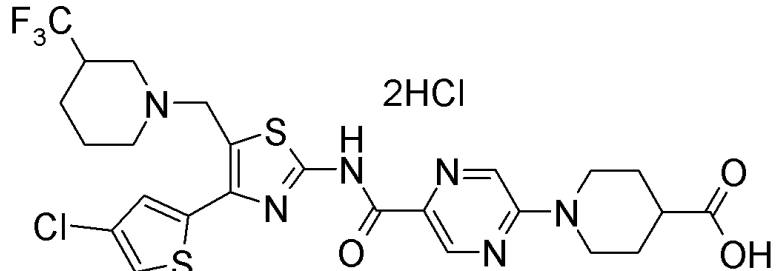
Таблиця 64

Пр.	Структура
126	<chem>C[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3ncnc4n(cnc34)C5(C)CCN(C5)C(=O)O)nc2c2cc(OC(F)(F)F)cc2C</chem>
127	<chem>C[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3ncnc4n(cnc34)C5(C)CCN(C5)C(=O)O)nc2c2cc(OC(F)(F)F)cc2C</chem>
128	<chem>C[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3ncnc4n(cnc34)C5(C)CCN(C5)C(=O)O)nc2c2cc(C(F)(F)F)cc2F</chem>
129	<chem>C[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3ncnc4n(cnc34)C5(C)CCN(C5)C(=O)O)nc2c2cc(Cl)c2S</chem>
130	<chem>C[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3ncnc4n(cnc34)C5(C)CCN(C5)C(=O)O)nc2c2cc(OC)cc2C(F)(F)F</chem>

Таблиця 65

Пр.	Структура
131	
132	
133	
134	

Таблиця 66

Пр.	Структура
135	
136	
137	
138	
139	

Таблиця 67

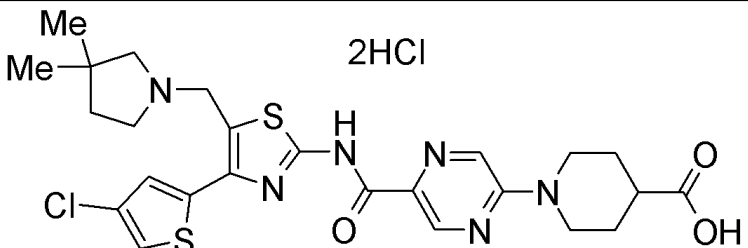
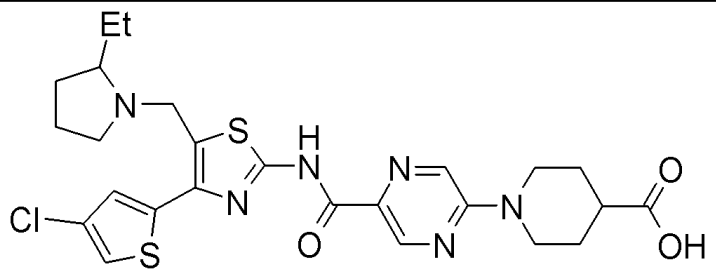
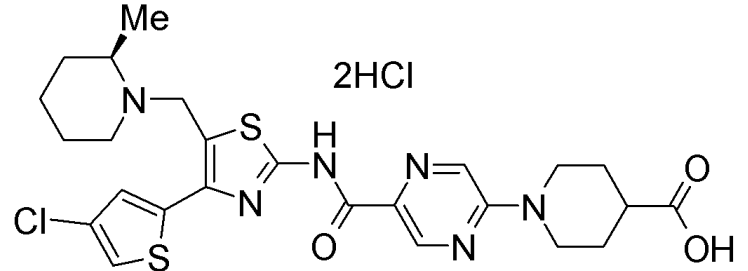
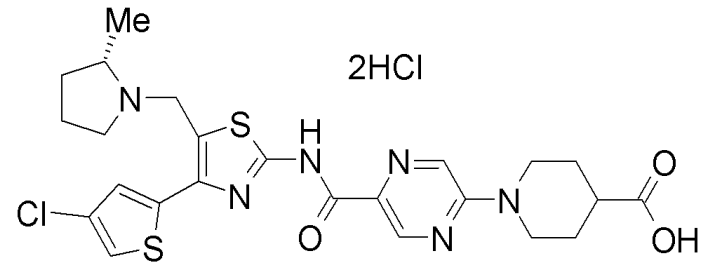
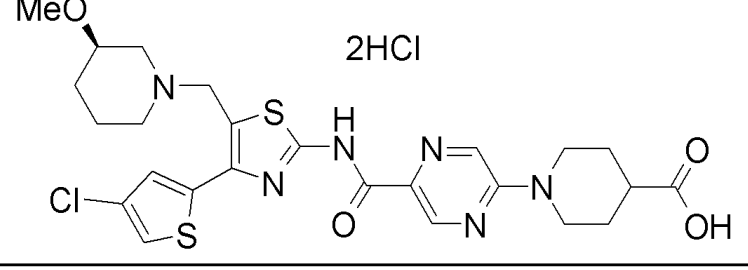
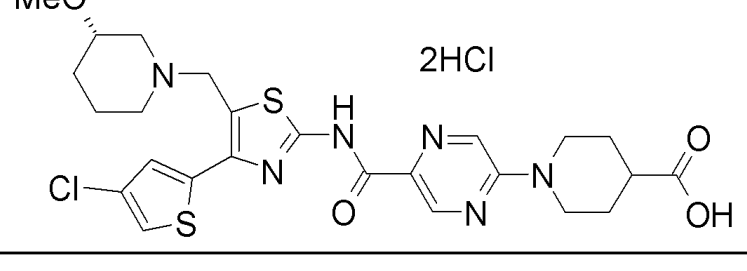
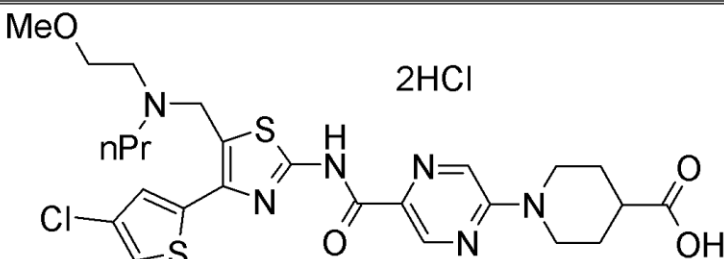
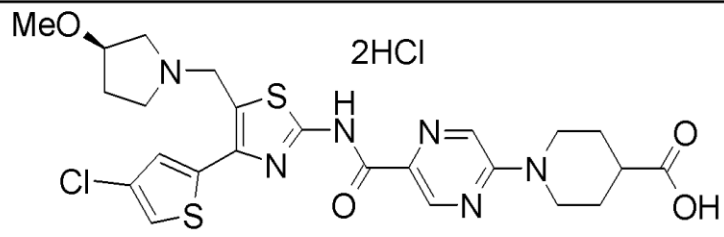
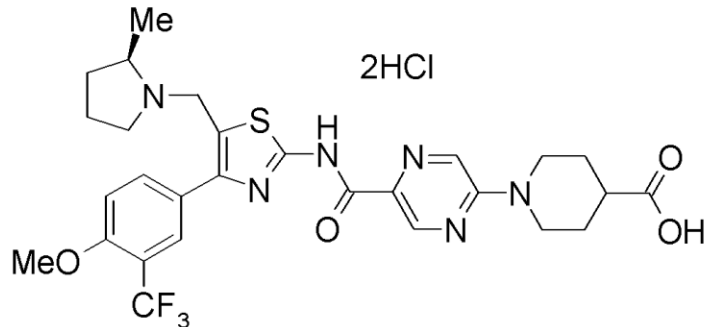
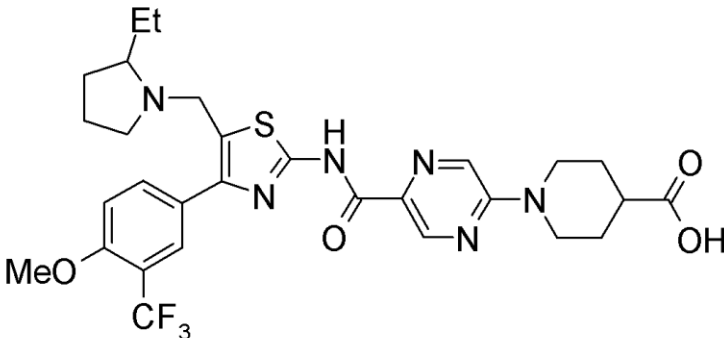
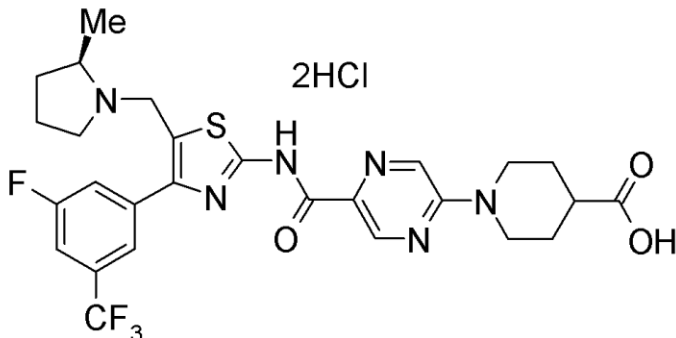
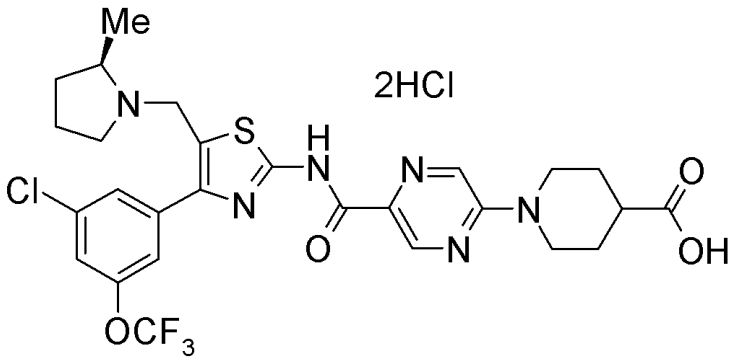
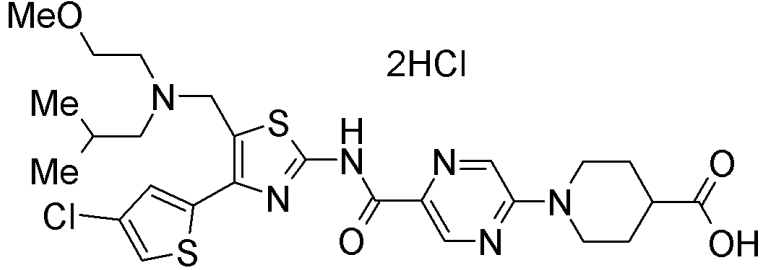
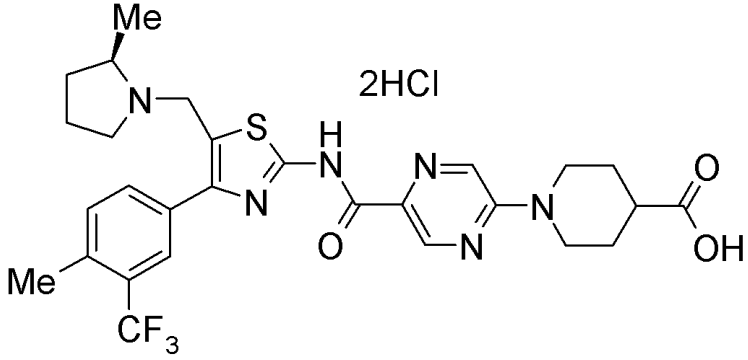
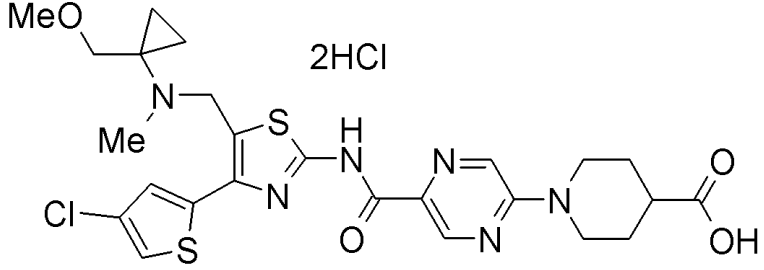
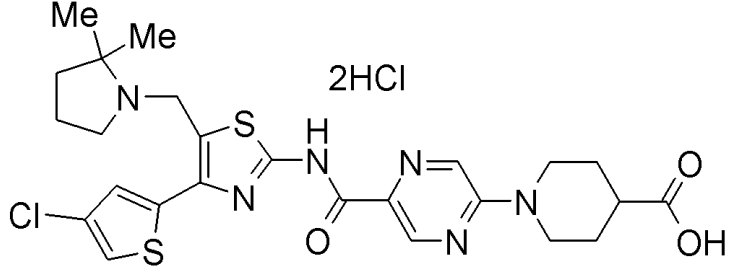
Пр.	Структура
140	
141	
142	
143	
144	
145	

Таблица 68

Пр.	Структура
146	
147	
148	
149	
150	

Таблиця 69

Пр.	Структура
151	
152	
153	
154	
155	

Таблиця 70

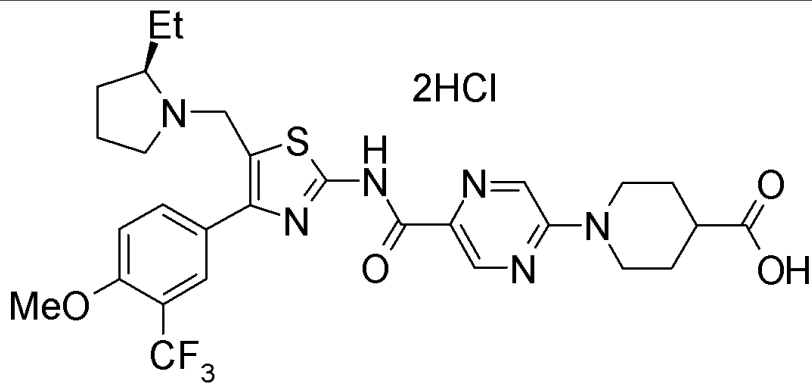
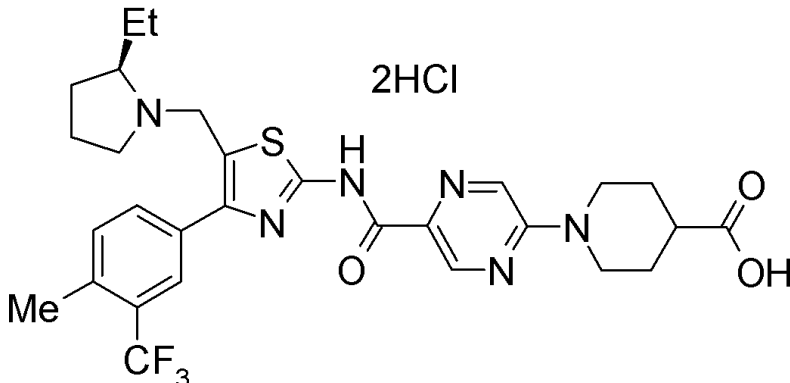
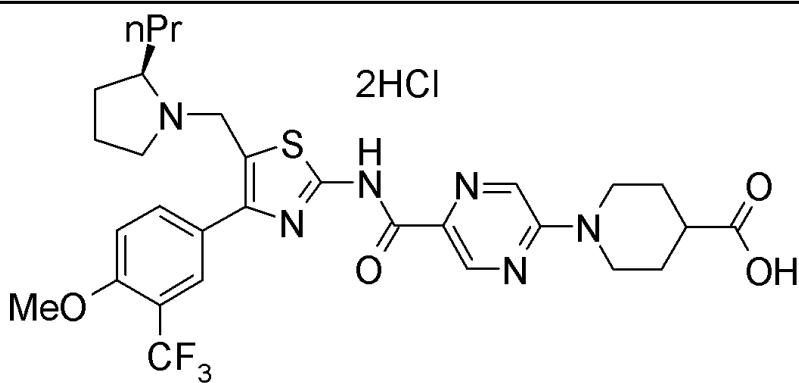
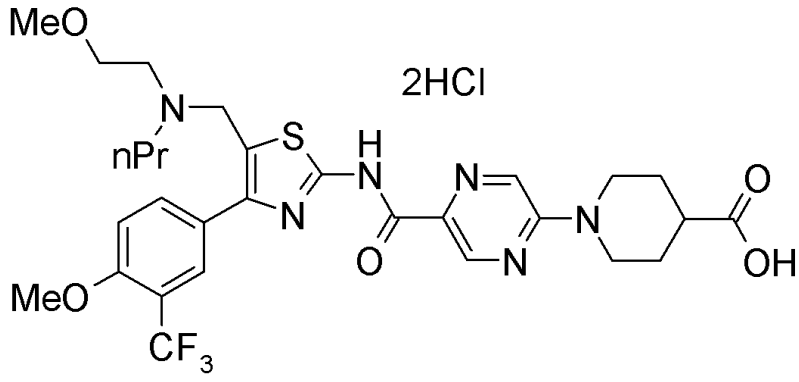
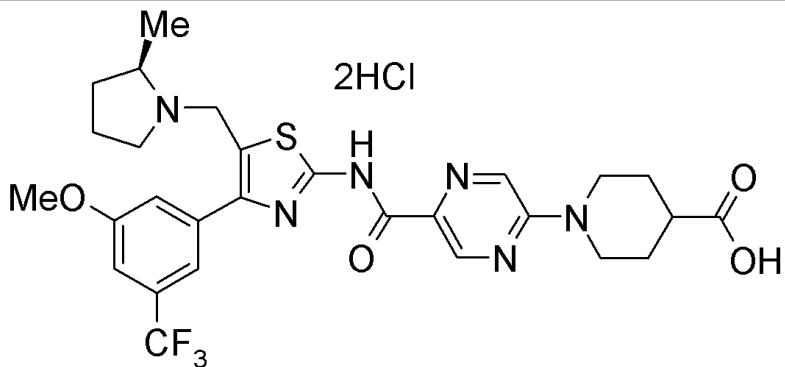
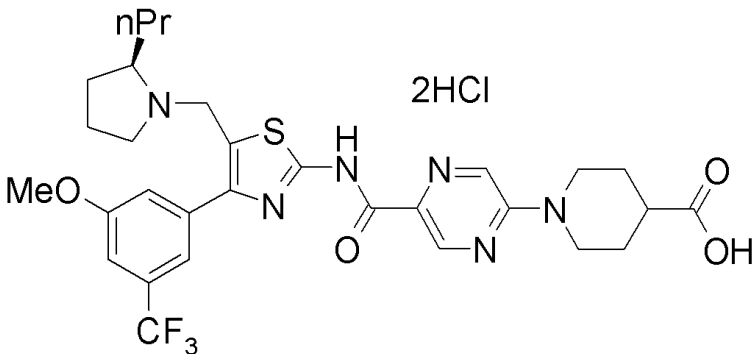
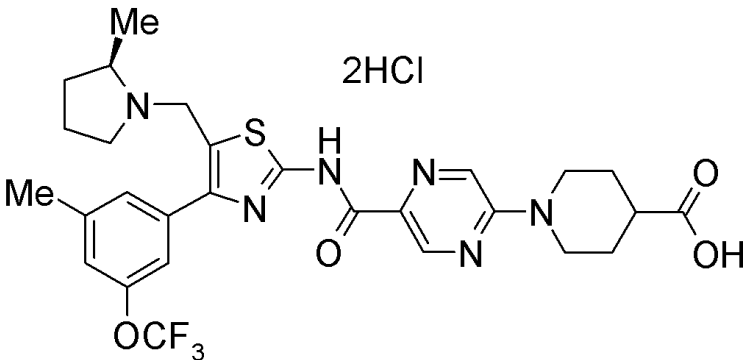
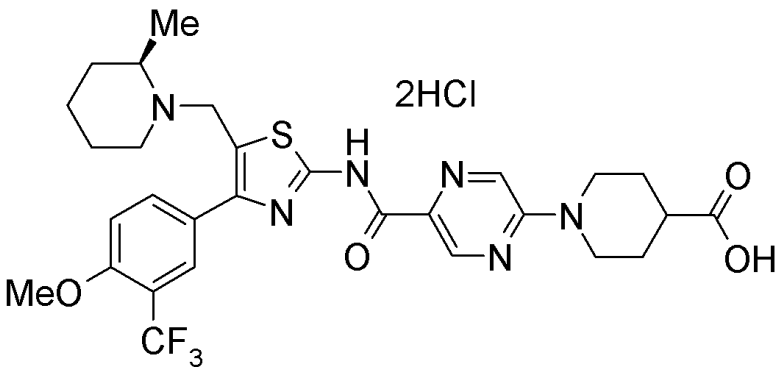
Пр.	Структура
156	
157	
158	
159	

Таблица 71

Пр.	Структура
160	
161	
162	
163	

Таблиця 72

Пр.	Структура
164	<p>2HCl</p>
165	<p>2HCl</p>
166	<p>2HCl</p>
167	<p>2HCl</p>
168	<p>2HCl</p>

Таблиця 73

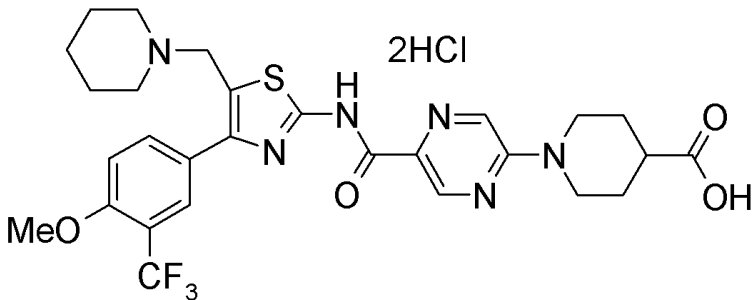
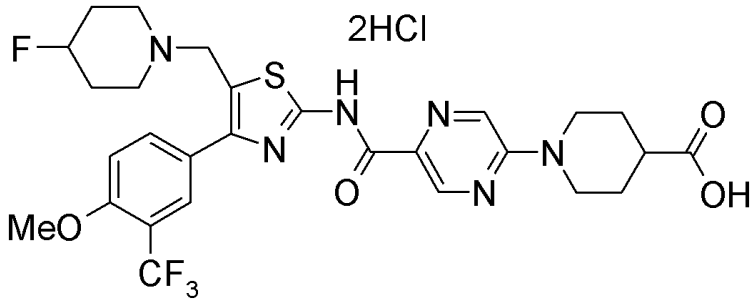
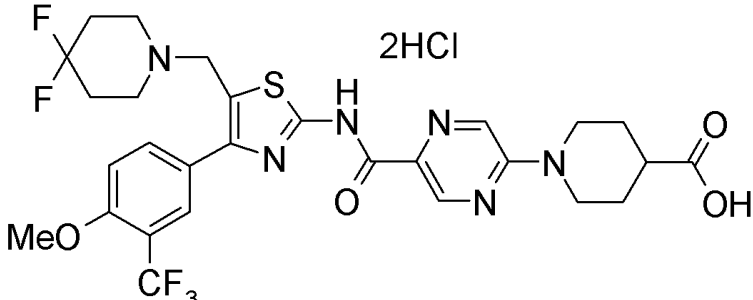
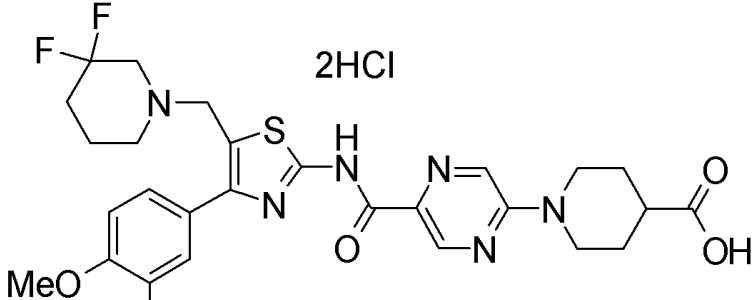
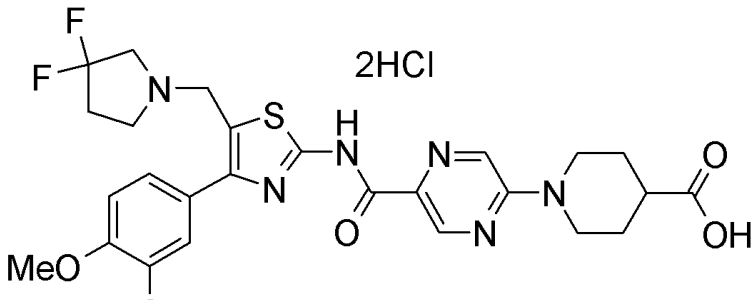
Пр.	Структура
169	
170	
171	
172	
173	

Таблица 74

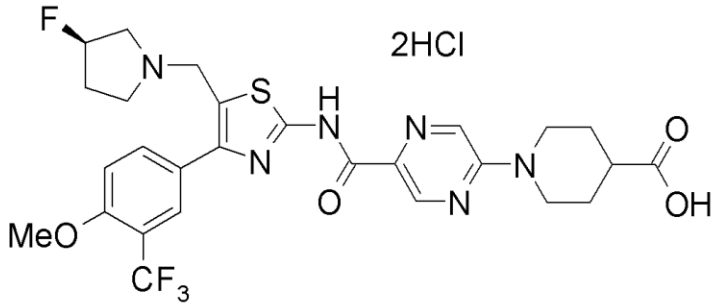
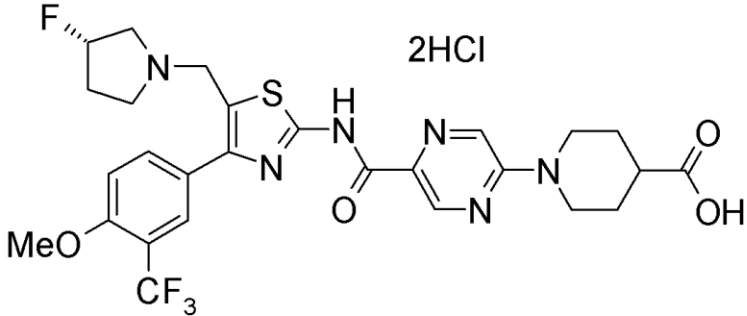
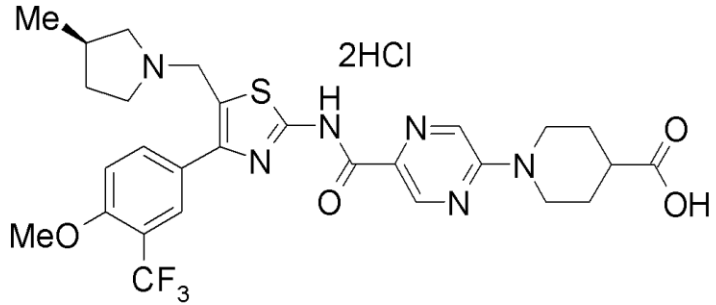
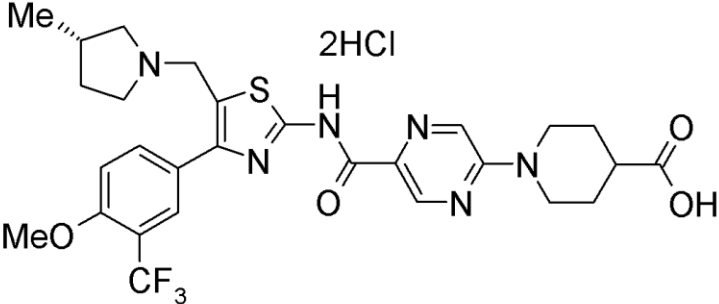
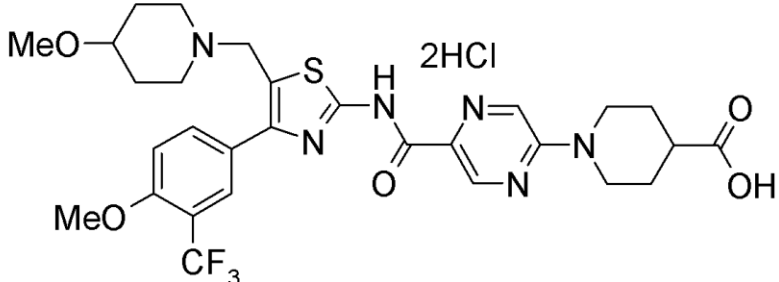
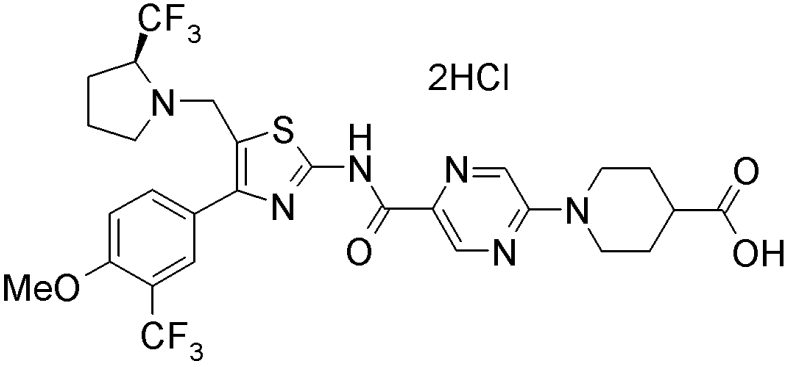
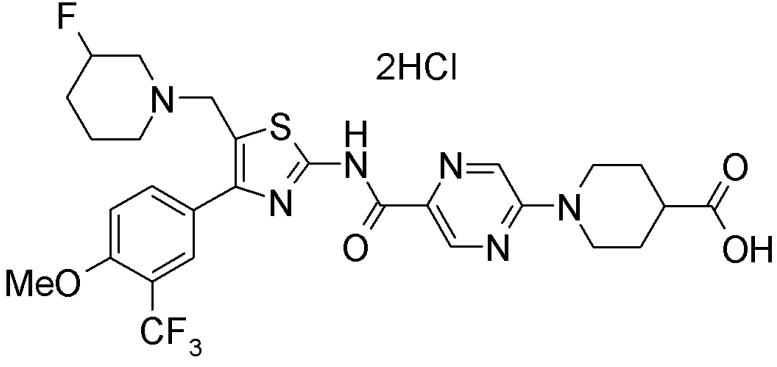
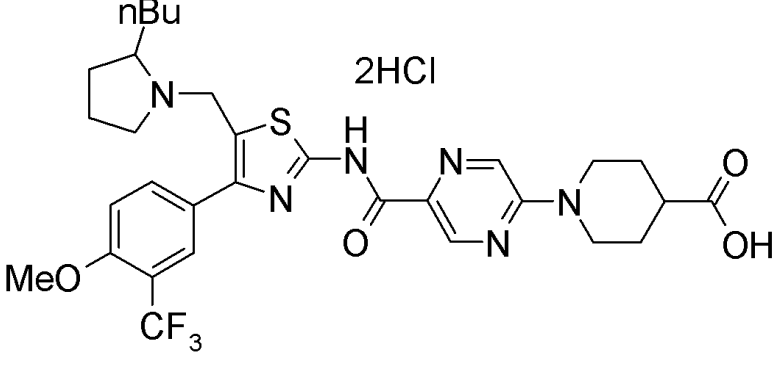
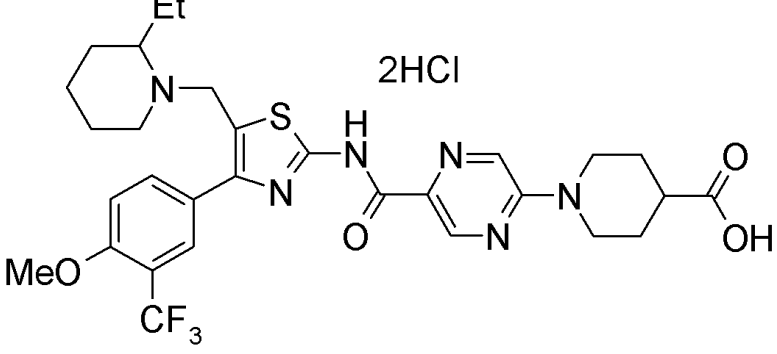
Пр.	Структура
174	
175	
176	
177	
178	

Таблица 75

Пр.	Структура
179	
180	
181	
182	

Таблиця 76

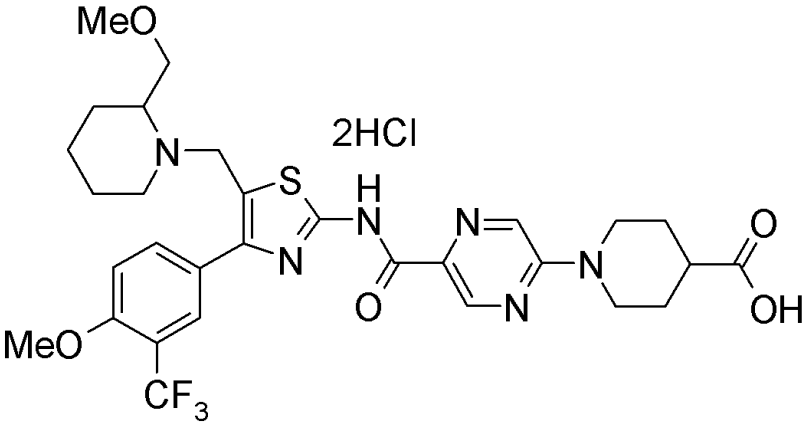
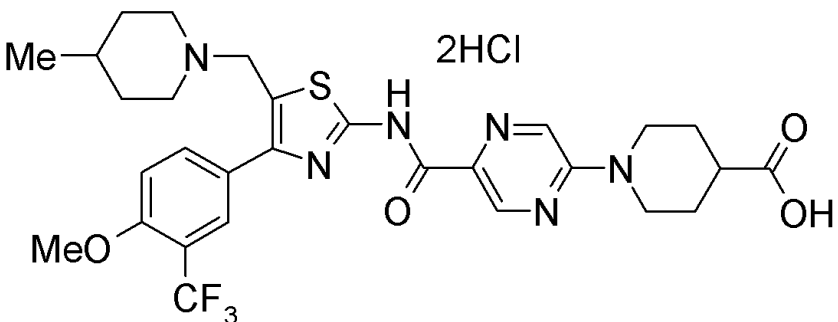
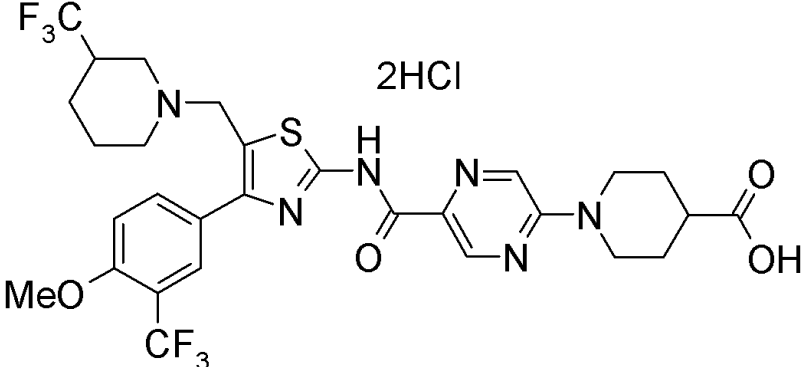
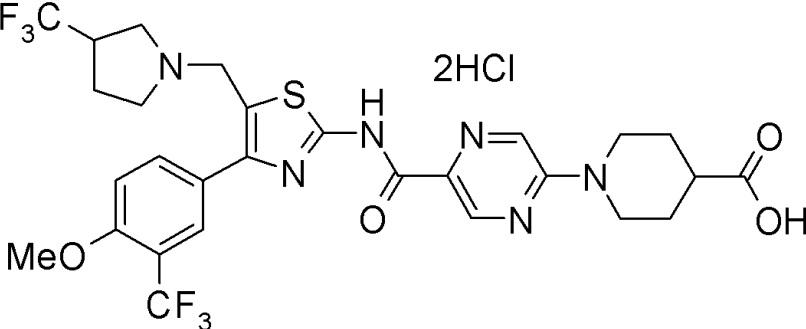
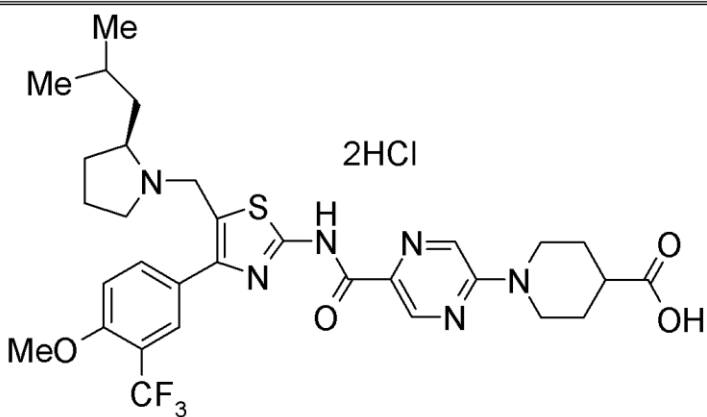
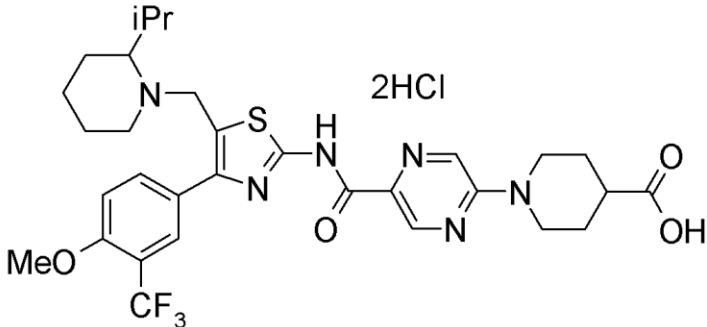
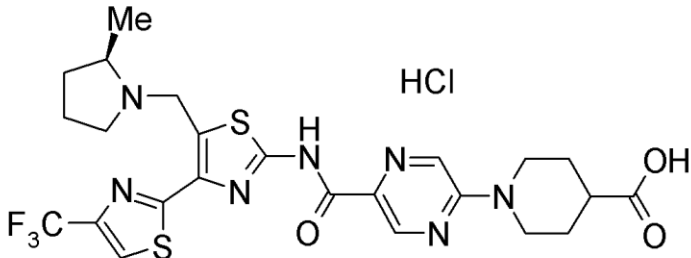
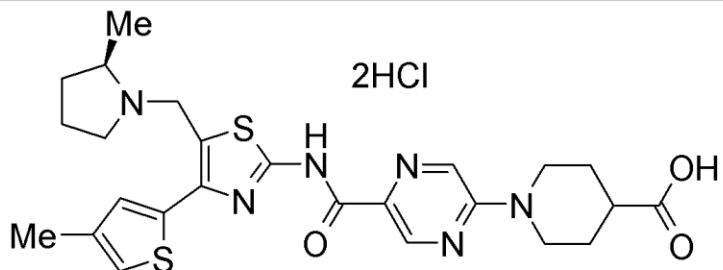
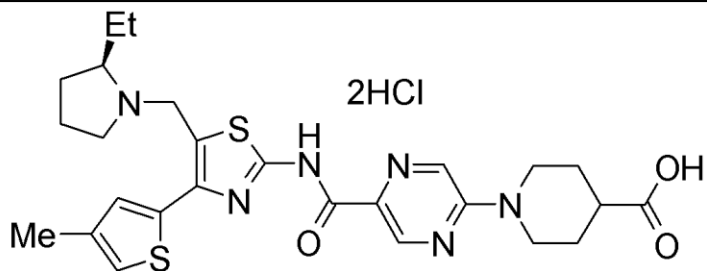
Пр.	Структура
183	
184	
185	
186	

Таблица 77

Пр.	Структура
187	
188	
189	
190	

Таблица 78

Пр.	Структура
191	
192	
193	
194	
195	

Таблиця 79

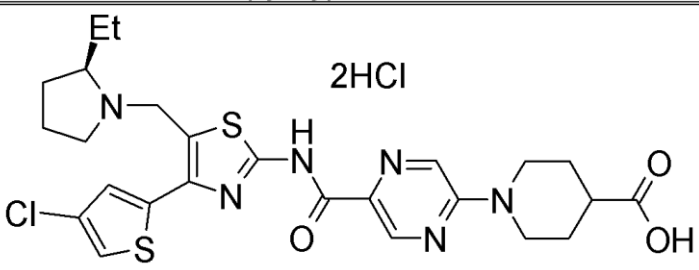
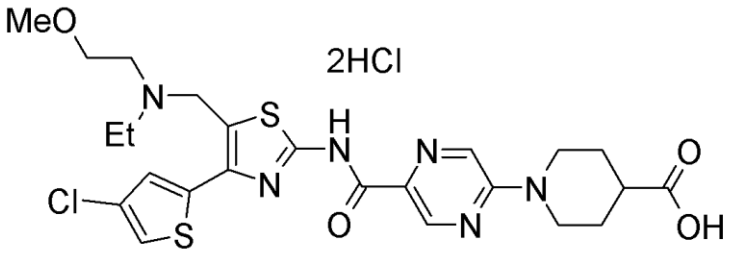
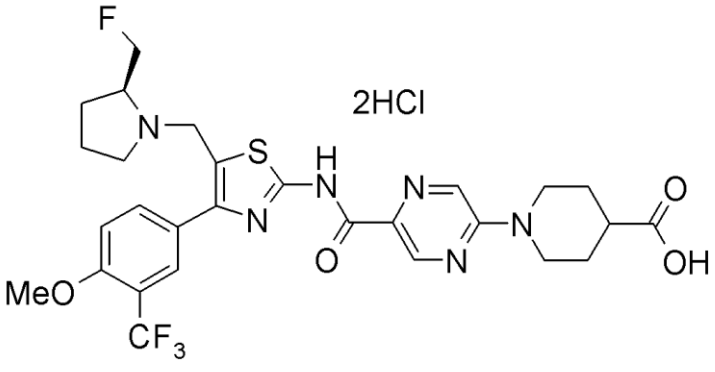
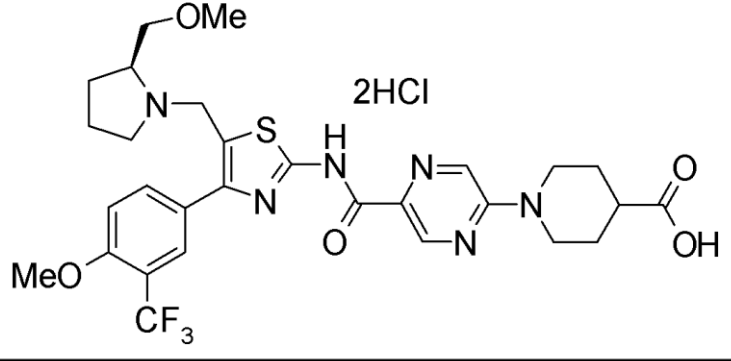
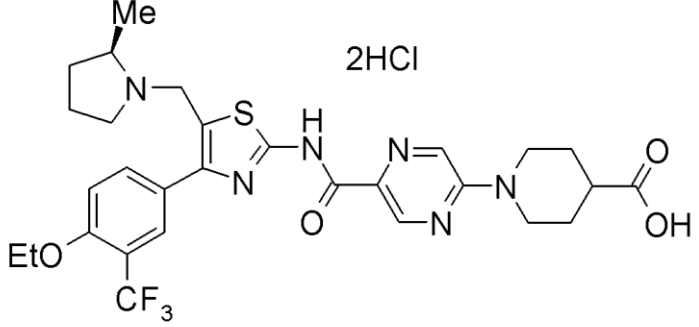
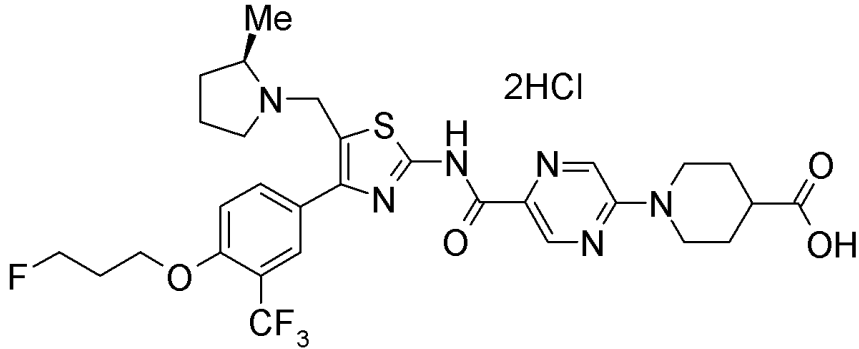
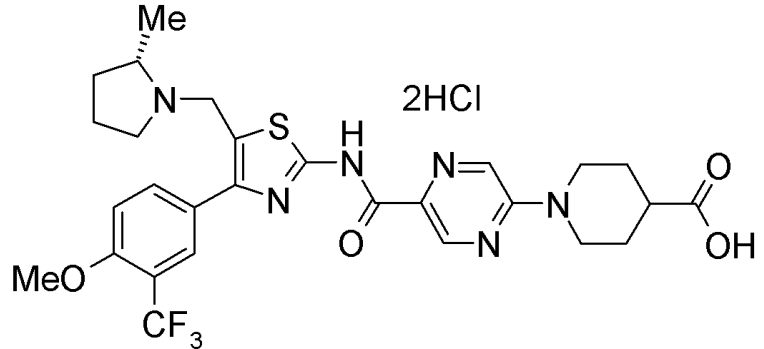
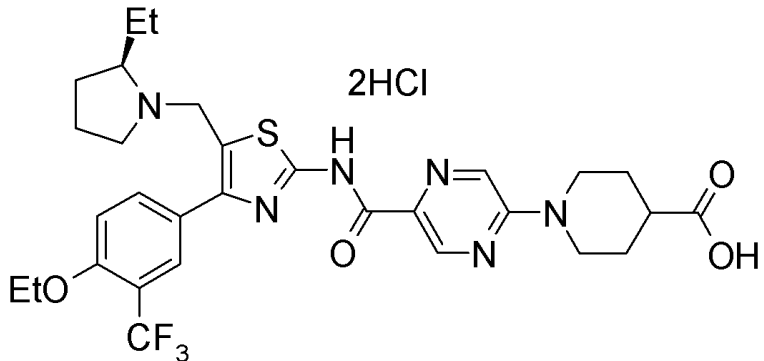
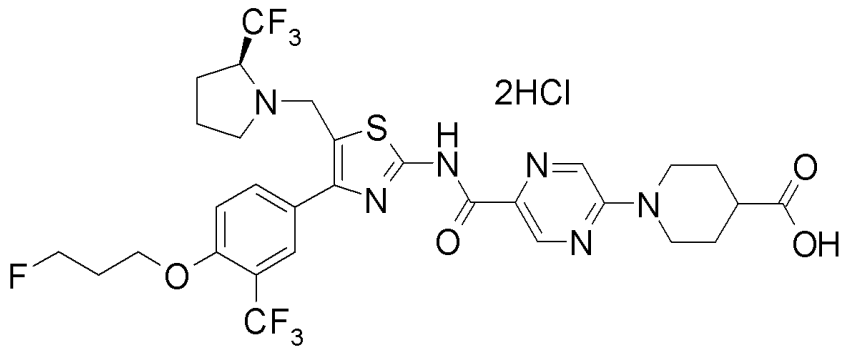
Пр.	Структура
196	
197	
198	
199	
200	

Таблица 80

Пр.	Структура
201	
202	
203	
204	

Таблиця 81

Пр.	Структура
205	
206	
207	

Таблиця 82

Пр.	Син.	ДАНІ
1	1	ESI+: 647
2	2	ESI+: 619 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,06-1,35 (3H, м), 1,49-2,00 (10H, м), 2,58-2,72 (2H, м), 3,09-3,29 (4H, м), 3,89-3,93 (3H, м), 4,35-4,49 (3H, м), 4,64-5,21 (3H, м), 7,34-7,36 (1H, м), 7,47-7,59 (2H, м), 8,40 (1H, д, J=1,1 Гц), 8,78 (1H, д, J=1,2 Гц), 10,33-10,51 (1H, м), 12,11-12,19 (1H, м)
3	3	ESI+: 623 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,34 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,58-1,71 (1H, м), 1,83-1,95 (2H, м), 1,97-2,22 (5H, м), 2,44 (3H, с), 3,05-3,18 (1H, м), 3,31-3,45 (3H, м), 3,46-3,56 (1H, м), 3,80-4,30 (2H, м), 4,44-4,54 (3H, м), 4,72-4,80 (1H, м), 7,31 (1H, с), 7,48 (1H, с), 7,61 (1H, с), 8,47 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,80 (1H, д, J=1,3 Гц), 10,56 (1H, уш.с), 12,17 (1H, с)
4	4	ESI+: 547, 549 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,47 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,53-1,77 (3H, м), 1,89-2,06 (4H, м), 2,15-2,26 (1H, м), 2,60-2,70 (1H, м), 3,12-3,29 (3H, м), 3,43-3,60 (2H, м), 4,40-4,48 (2H, м), 4,59-4,67 (1H, м), 4,83-4,90 (1H, м), 7,68-7,74 (2H, м), 8,40 (1H, д, J=1,0 Гц), 8,76 (1H, д, J=1,1 Гц), 9,45-10,37 (2H, уш.), 11,22 (1H, уш.с), 12,09 (1H, с)
5	5	ESI+: 547

Таблиця 82

Пр.	Син.	ДАНІ
6	6	ESI+: 651
7	7	ESI+: 647
8	8	ESI+: 619 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,87 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,25-1,36 (1H, м), 1,39-1,48 (1H, м), 1,53-1,72 (5H, м), 1,86-1,99 (3H, м), 2,14 (1H, кв, J=8,6 Гц), 2,32-2,41 (1H, м), 2,59-2,68 (1H, м), 2,98-3,04 (1H, м), 3,17-3,26 (2H, м), 3,49 (1H, д, J=14,3 Гц), 3,94 (3H, с), 4,17 (1H, д, J=14,4 Гц), 4,38-4,45 (2H, м), 7,34 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,98 (1H, дд, J=2,1, 8,7 Гц), 8,03 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,38 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,74 (1H, д, J=1,3 Гц), 11,54 (1H, с), 12,32 (1H, уш.с); т.пл.: 194°C
9	1	ESI+:641, 643

Таблиця 83

Пр.	Син.	ДАНІ
10	1	ESI+: 609, 611
11	1	ESI+: 618 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,35 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,51-1,70 (3H, м), 1,84-2,02 (5H, м), 2,12-2,22 (1H, м), 2,58-2,68 (1H, м), 2,76 (6H, с), 3,09-3,29 (3H, м), 3,37-3,58 (2H, м), 3,92-4,90 (6H, м), 7,54 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,92-7,98 (2H, м), 8,40 (1H, с), 8,77 (1H, д, J=1,0 Гц), 10,54 (1H, уш.с), 12,11 (1H, с)
12	1	ESI+: 593
13	1	ESI+: 605
14	1	ESI+: 653
15	1	ESI+: 649
16	4	APCI/ESI+: 679
17	1	ESI+: 647
18	1	ESI+: 647
19	1	ESI+: 661
20	1	ESI+: 661
21	1	ESI+: 677
22	1	ESI+: 691
23	1	ESI+: 691
24	1	ESI+: 677
25	1	ESI+: 647
26	1	ESI+: 661
27	1	ESI+: 661
28	1	ESI+: 563

Таблиця 84

Пр.	Син.	ДАНІ
29	1	ESI+: 577
30	1	ESI+: 619
31	2	ESI-: 591
32	2	ESI-: 605
33	2	ESI-: 637
34	2	ESI-: 623
35	2	ESI-: 619
36	2	ESI-: 581
37	2	ESI-: 547
38	6	ESI+: 689 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,77-0,87 (6H, м), 1,51-1,64 (2H, м), 1,76-2,00 (3H, м), 2,57-2,91 (3H, м), 3,11-3,33 (7H, м), 3,56-3,68 (2H, м), 3,96-4,49 (4H, м), 4,63-4,72 (2H, м), 8,23-8,28 (1H, м), 8,34-8,38 (2H, м), 8,39-8,41 (1H, м), 8,77-8,80 (1H, м), 9,90 (1H, уш.с), 12,26 (1H, с)

Таблиця 84

Пр.	Син.	ДАНІ
39	6	ESI+: 637
40	2	ESI+: 639
41	2	ESI+: 653
42	2	ESI+: 671
43	2	ESI+: 657
44	2	ESI+: 609
45	2	ESI+: 659
46	2	ESI+: 633
47	2	ESI+: 651

Таблиця 85

Пр.	Син.	ДАНІ
48	2	ESI+: 659
49	2	ESI+: 651
50	2	ESI+: 633
51	2	ESI+: 625
52	2	ESI+: 585
53	2	ESI+: 619
54	2	ESI+: 619
55	2	ESI+: 585
56	2	ESI+: 599
57	2	APCI/ESI+: 603
58	2	APCI/ESI+: 603
59	2	APCI/ESI+: 617
60	2	APCI/ESI+: 643
61	2	ESI+: 621
62	2	ESI+: 635
63	2	ESI+: 635
64	2	ESI+: 649
65	2	ESI+: 649
66	2	ESI+: 635
67	2	ESI+: 579
68	2	ESI+: 579

Таблиця 86

Пр.	Син.	ДАНІ
69	2	ESI+: 633, 635 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,05 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,51-1,71 (3H, м), 1,79-2,02 (4H, м), 2,07-2,18 (1H, м), 2,59-2,69 (1H, м), 3,12-3,28 (3H, м), 3,42-3,81 (8H, м), 3,95-3,98 (3H, м), 4,38-4,47 (2H, м), 4,56-4,64 (1H, м), 4,88-4,95 (1H, м), 7,66-7,71 (2H, м), 8,40 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,77 (1H, д, J=1,2 Гц), 10,45 (1H, уш.с), 12,10 (1H, с)
70	2	ESI+: 649
71	2	ESI+: 665
72	2	ESI+: 649
73	2	ESI+: 617
74	2	ESI+: 655
75	2	ESI+: 669
76	2	ESI+: 655
77	2	ESI+: 587
78	2	ESI+: 601
79	2	ESI+: 617
80	2	ESI+: 623
81	2	ESI+: 637

Таблиця 86

Пр.	Син.	ДАНІ
82	2	ESI+: 651
83	2	ESI+: 637
84	2	ESI+: 667 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,03 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,52-1,70 (3H, м), 1,80-2,00 (4H, м), 2,07-2,18 (1H, м), 2,60-2,68 (1H, м), 3,14-3,27 (3H, м), 3,39-3,56 (3H, м), 3,59-4,00 (5H, м), 4,02-4,04 (3H, м), 4,39-4,47 (2H, м), 4,57-4,65 (1H, м), 4,89-4,96 (1H, м), 7,78-7,80 (1H, м), 8,07 (1H, дд, J=12,5, 1,9 Гц), 8,40 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,77 (1H, д, J=1,2 Гц), 10,44 (1H, уш.с), 12,15 (1H, с)

Таблиця 87

Пр.	Син.	ДАНІ
85	2	ESI+: 649
86	2	ESI+: 619
87	2	ESI+: 633
88	2	ESI+: 619
89	2	ESI+: 635
90	2	ESI+: 649
91	2	ESI+: 635
92	2	ESI+: 605, 607 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,41 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,52-1,71 (3H, м), 1,86-2,01 (4H, м), 2,14-2,25 (1H, м), 2,59-2,68 (1H, м), 3,08-3,29 (3H, м), 3,39-3,87 (4H, м), 3,90 (3H, с), 4,38-4,51 (3H, м), 4,75-4,82 (1H, м), 7,82-7,85 (2H, м), 8,40 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,77 (1H, д, J=1,2 Гц), 10,41 (1H, уш.с), 12,11 (1H, с)
93	2	ESI+: 619
94	2	ESI+: 619
95	2	ESI+: 635
96	2	ESI+: 635
97	2	ESI+: 619
98	2	ESI+: 623, 625
99	2	ESI+: 649
100	2	ESI+: 633
101	2	ESI+: 663
102	2	ESI+: 663
103	103	ESI+: 649

Таблиця 88

Пр.	Син.	ДАНІ
104	2	ESI+: 589, 591 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,86 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,46-1,74 (4H, м), 1,74-2,01 (4H, м), 2,06-2,24 (1H, м), 2,57-2,70 (1H, м), 3,00-3,30 (4H, м), 3,40-3,60 (1H, м), 4,20-5,50 (7H, м), 7,74 (1H, т, J=1,9 Гц), 7,76-7,80 (2H, д, J=1,9 Гц), 8,37-8,43 (1H, м), 8,75-8,79 (1H, м), 10,40-10,70 (1H, м), 12,15 (1H, с)
105	2	ESI+: 674 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,76 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,48-1,76 (5H, м), 1,80-2,02 (4H, м), 2,06-2,22 (1H, м), 2,56-2,72 (1H, м), 2,83-3,00 (4H, м), 3,08-3,30 (4H, м), 3,45-3,60 (1H, м), 3,66-3,80 (4H, м), 4,00-5,40 (6H, м), 7,67 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,93-8,05 (2H, м), 8,40 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,77 (1H, д, J=1,2 Гц), 10,39-10,64 (1H, м), 12,14 (1H, с)
106	2	ESI+: 658

Таблица 88

Пр.	Син.	ДАНІ
107	107	ESI+: 688 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,88 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,15-1,49 (4H, м), 1,49-1,71 (5H, м), 1,76-1,98 (3H, м), 2,08-2,27 (2H, м), 2,31-2,44 (1H, м), 2,83-2,96 (4H, м), 2,96-3,05 (1H, м), 3,10-3,60 (4H, м), 3,66-3,80 (4H, м), 4,15 (1H, д, J=14,2 Гц), 4,20-4,32 (2H, м), 7,59 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,02 (1H, дд, J=1,7, 8,4 Гц), 8,12 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,29 (1H, с), 8,76 (1H, д, J=1,0 Гц)
108	107	ESI+: 674 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,09 (3H, д, J=6,2 Гц), 1,21-1,71 (9H, м), 1,77-1,90 (2H, м), 2,00-2,13 (1H, м), 2,13-2,24 (1H, м), 2,38-2,49 (1H, м), 2,72-2,84 (1H, м), 2,85-2,97 (4H, м), 3,10-3,66 (3H, м), 3,66-3,82 (4H, м), 4,08 (1H, д, J=14,3 Гц), 4,17-4,33 (2H, м), 7,60 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,95-8,07 (1H, м), 8,15-8,25 (1H, м), 8,29 (1H, с), 8,76 (1H, д, J=1,0 Гц)
109	107	ESI+: 660 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,13 (3H, д, J=6,0 Гц), 1,30-1,46 (1H, м), 1,48-1,74 (4H, м), 1,77-2,02 (3H, м), 2,10-2,31 (2H, м), 2,41-2,50 (1H, м), 2,84-2,97 (4H, м), 2,97-3,06 (1H, м), 3,10-3,93 (8H, м), 4,16 (1H, д, J=14,2 Гц), 4,20-4,38 (2H, м), 7,61 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,04 (1H, дд, J=1,8, 8,4 Гц), 8,15 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,29-8,34 (1H, м), 8,74 (1H, д, J=1,2 Гц)

Таблица 89

Пр.	Син.	ДАНІ
110	107	ESI+: 689 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,90 (6H, с), 1,15-1,30 (2H, м), 1,47-1,65 (4H, м), 1,75-1,90 (2H, м), 1,96-2,31 (4H, м), 2,31-2,49 (1H, м), 3,00-3,70 (7H, м), 3,75-3,88 (3H, м), 3,97 (1H, дд, J=4,6, 10,3 Гц), 4,17-4,35 (2H, м), 5,22-5,30 (1H, м), 7,32 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,96-8,02 (1H, м), 8,11-8,18 (1H, м), 8,31 (1H, с), 8,76 (1H, д, J=1,1 Гц)
111	107	ESI+: 675 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,86 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,19-1,75 (7H, м), 1,76-2,08 (4H, м), 2,08-2,42 (4H, м), 2,90-3,72 (5H, м), 3,75-3,90 (3H, м), 3,97 (1H, дд, J=4,6, 10,3 Гц), 4,13 (1H, д, J=14,2 Гц), 4,20-4,35 (2H, м), 5,22-5,30 (1H, м), 7,31 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,98 (1H, дд, J=1,9, 8,7 Гц), 8,06 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,30 (1H, с), 8,75 (1H, д, J=1,1 Гц)
112	107	ESI+: 689 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,90 (6H, с), 1,15-1,30 (2H, м), 1,47-1,65 (4H, м), 1,75-1,90 (2H, м), 1,96-2,31 (4H, м), 2,31-2,49 (1H, м), 3,00-3,70 (7H, м), 3,75-3,88 (3H, м), 3,97 (1H, дд, J=4,6, 10,3 Гц), 4,17-4,35 (2H, м), 5,22-5,30 (1H, м), 7,32 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,96-8,02 (1H, м), 8,11-8,18 (1H, м), 8,31 (1H, с), 8,76 (1H, д, J=1,1 Гц)
113	107	ESI+: 675 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,86 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,19-1,75 (7H, м), 1,76-2,08 (4H, м), 2,08-2,42 (4H, м), 2,90-3,72 (5H, м), 3,75-3,90 (3H, м), 3,97 (1H, дд, J=4,6, 10,3 Гц), 4,13 (1H, д, J=14,3 Гц), 4,20-4,35 (2H, м), 5,22-5,30 (1H, м), 7,31 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,98 (1H, дд, J=1,9, 8,7 Гц), 8,06 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,30 (1H, с), 8,75 (1H, д, J=0,9 Гц)
114	2	ESI+: 639 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,76-0,92 (6H, м), 1,51-1,64 (2H, м), 1,77-1,88 (1H, м), 1,91-2,00 (2H, м), 2,59-2,92 (3H, м), 3,17-3,33 (7H, м), 3,53-3,93 (4H, м), 4,38-4,49 (2H, м), 4,70 (2H, уш.с), 7,80-7,91 (3H, м), 8,40 (1H, д, J=1,1 Гц), 8,78 (1H, д, J=1,1 Гц), 9,65 (1H, уш.с), 12,20 (1H, с)
115	2	ESI+: 607 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,82 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,51-2,01 (9H, м), 2,10-2,21 (1H, м), 2,59-2,68 (1H, м), 3,09-3,28 (4H, м), 3,47-3,59 (1H, м), 3,86-4,65 (5H, м), 4,72-4,85 (1H, м), 7,81 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,93-8,00 (2H, м), 8,40 (1H, с), 8,78 (1H, с), 10,80 (1H, уш.с), 12,18 (1H, с)

Таблиця 89

Пр.	Син.	ДАНІ
116	2	ESI+: 621 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,83 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,03-1,35 (2H, м), 1,49-1,72 (5H, м), 1,82-2,00 (4H, м), 2,08-2,21 (1H, м), 2,59-2,69 (1H, м), 3,12-3,30 (4H, м), 3,49-3,58 (1H, м), 4,00-4,89 (6H, м), 7,82 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,93-7,99 (2H, м), 8,40 (1H, с), 8,78 (1H, с), 10,82 (1H, уш.с), 12,18 (1H, с)

Таблиця 90

Пр.	Син.	ДАНІ
117	2	ESI+: 625 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,74 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,46-1,66 (4H, м), 1,89-2,01 (2H, м), 2,59-2,69 (1H, м), 2,85-2,96 (2H, м), 3,16-3,29 (7H, м), 3,60-3,69 (2H, м), 4,37-5,26 (6H, м), 7,78-7,95 (3H, м), 8,40 (1H, с), 8,78 (1H, с), 10,71 (1H, уш.с), 12,17 (1H, с)
118	2	ESI+: 613 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,51-1,65 (2H, м), 1,89-2,01 (2H, м), 2,59-2,69 (1H, м), 3,16-3,28 (2H, м), 3,60-3,73 (1H, м), 3,97 (3H, с), 4,18-4,29 (1H, м), 4,38-4,69 (6H, м), 5,20-7,00 (2H, уш.), 7,35-7,41 (1H, м), 7,86-8,01 (2H, м), 8,39 (1H, с), 8,75-8,79 (1H, м), 9,80-10,60 (1H, уш.), 11,98 (1H, с)
119	2	ESI+: 635
120	2	ESI+: 635
121	2	ESI+: 621
122	2	ESI+: 649
123	3	ESI+: 635
124	3	ESI+: 649
125	3	ESI+: 637 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,81 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,52-1,66 (2H, м), 1,69-1,80 (1H, м), 1,82-1,93 (2H, м), 1,98-2,23 (5H, м), 3,08-3,25 (2H, м), 3,30-3,41 (2H, м), 3,45-3,80 (3H, м), 3,97 (3H, с), 4,43-4,57 (3H, м), 4,70-4,80 (1H, м), 7,40 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,92 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,98 (1H, дд, J=8,6, 2,1 Гц), 8,47 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,80 (1H, д, J=1,2 Гц), 10,42 (1H, уш.с), 12,17 (1H, с)
126	3	ESI+: 621
127	3	ESI+: 635
128	3	ESI+: 611 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,37 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,60-1,72 (1H, м), 1,86-1,95 (2H, м), 1,98-2,22 (5H, м), 3,09-3,20 (1H, м), 3,30-3,58 (4H, м), 3,82-4,36 (2H, м), 4,43-4,55 (3H, м), 4,75-4,83 (1H, м), 7,78-7,84 (1H, м), 7,92-7,99 (2H, м), 8,47 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,81 (1H, д, J=1,3 Гц), 10,75 (1H, уш.с), 12,25 (1H, с)

Таблиця 91

Пр.	Син.	ДАНІ
129	3	ESI+: 563, 565 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,43 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,59-1,77 (3H, м), 1,83-2,03 (4H, м), 2,17-2,28 (1H, м), 3,12-3,64 (8H, м), 4,27-4,37 (2H, м), 4,59-4,70 (1H, м), 4,90-4,99 (1H, м), 7,65 (1H, д, J=1,4 Гц), 7,74 (1H, д, J=1,4 Гц), 8,42 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,77 (1H, д, J=1,3 Гц), 10,23 (1H, уш.с), 12,14 (1H, с)
130	3	ESI+: 621
131	3	ESI+: 623
132	3	ESI+: 635
133	3	ESI+: 611 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,34 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,58-1,69 (1H, м), 1,84-1,95 (2H, м), 1,98-2,22 (5H, м), 3,06-3,18 (1H, м), 3,30-3,80 (6H, м), 4,42-4,53 (3H, м), 4,73-4,80 (1H, м), 7,64-7,73 (1H, м), 8,06-8,13 (2H, м), 8,47 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,81 (1H, д, J=1,2 Гц), 10,46 (1H, уш.с), 12,22 (1H, с)
134	3	ESI+: 609
135	3	ESI+: 623

Таблиця 91

Пр.	Син.	ДАНІ
136	3	ESI+: 609, 611
137	4	ESI+: 575
138	4	ESI+: 547
139	4	ESI+: 615
140	4	ESI+: 561
141	141	ESI+: 561, 563 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,89 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,28-1,78 (7H, м), 1,87-2,00 (3H, м), 2,17-2,27 (1H, м), 2,56-2,69 (1H, м), 3,00-3,09 (1H, м), 3,15-3,36 (2H, м), 3,64 (1H, д, J=15,1 Гц), 4,19 (1H, д, J=15,1 Гц), 4,38-4,46 (2H, м), 7,40-7,43 (1H, м), 7,56-7,59 (1H, м), 8,38 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,74 (1H, д, J=1,2 Гц), 11,55 (1H, с), 12,31 (1H, уш.с)
142	4	ESI+: 561, 563 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,22-2,00 (12H, м), 2,59-2,69 (1H, м), 2,76-2,88 (1H, м), 3,10-3,71 (7H, м), 4,38-4,48 (2H, м), 4,52-4,67 (1H, м), 4,90-5,00 (1H, м), 7,64-7,76 (2H, м), 8,40 (1H, д, J=1,1 Гц), 8,77 (1H, д, J=1,2 Гц), 10,08-10,26 (1H, м), 12,12-12,17 (1H, м)

Таблиця 92

Пр.	Син.	ДАНІ
143	4	ESI+: 547
144	4	ESI+: 577
145	4	ESI+: 577
146	4	ESI+: 579, 581 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,84 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,52-1,74 (4H, м), 1,90-2,00 (2H, м), 2,59-2,69 (1H, м), 3,00-3,10 (2H, м), 3,17-3,27 (2H, м), 3,28-3,40 (4H, м), 3,70-3,75 (2H, м), 4,37-5,11 (7H, м), 7,64 (1H, д, J=1,4 Гц), 7,75 (1H, д, J=1,4 Гц), 8,40 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,77 (1H, д, J=1,2 Гц), 10,53 (1H, уш.с), 12,14 (1H, с)
147	4	ESI+: 563
148	4	ESI+: 605
149	141	ESI+: 619
150	4	ESI+: 593 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,36 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,51-1,70 (3H, м), 1,85-2,00 (4H, м), 2,12-2,23 (1H, м), 2,59-2,68 (1H, м), 3,08-3,27 (3H, м), 3,38-3,80 (4H, м), 4,38-4,54 (3H, м), 4,77-4,85 (1H, м), 7,79-7,85 (1H, м), 7,91-7,97 (2H, м), 8,40 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,78 (1H, д, J=1,3 Гц), 10,51 (1H, уш.с), 12,20 (1H, с)
151	4	ESI+: 625
152	4	ESI+: 593, 595 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,82-1,00 (6H, м), 1,51-1,65 (2H, м), 1,89-2,06 (3H, м), 2,59-2,69 (1H, м), 2,79-3,11 (2H, м), 3,16-3,44 (7H, м), 3,56-4,08 (4H, м), 4,38-4,48 (2H, м), 4,73-4,89 (2H, м), 7,57-7,81 (2H, м), 8,38-8,42 (1H, м), 8,74-8,79 (1H, м), 9,84 (1H, уш.с), 12,15 (1H, с)
153	4	ESI+: 589
154	4	ESI+: 577
155	4	ESI+: 561
156	4	ESI+: 619 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,80 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,45-2,01 (9H, м), 2,04-2,20 (1H, м), 2,56-2,70 (1H, м), 3,05-3,28 (4H, м), 3,44-3,56 (1H, м), 3,97 (3H, с), 4,07-4,77 (6H, м), 7,40 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,93 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,99 (1H, дд, J=8,7, 2,0 Гц), 8,40 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,77 (1H, д, J=1,2 Гц), 10,62 (1H, уш.с), 12,10 (1H, с)

Таблиця 93

Пр.	Син.	ДАНІ
157	4	ESI+: 603
158	4	ESI+: 633 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,81 (3H, т, J=7,2 Гц), 0,97-1,11 (1H, м), 1,19-1,32 (1H, м), 1,50-1,66 (5H, м), 1,82-2,00 (4H, м), 2,06-2,20 (1H, м), 2,58-2,69 (1H, м), 3,08-3,28 (4H, м), 3,46-3,57 (1H, м), 3,97 (3H, с), 4,03-4,86 (6H, м), 7,40 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,93 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,98 (1H, дд, J=8,6, 2,0 Гц), 8,40 (1H, д, J=1,1 Гц), 8,77 (1H, д, J=1,2 Гц), 10,55 (1H, уш.с), 12,11 (1H, с)
159	4	ESI+: 637
160	4	ESI+: 605
161	4	ESI+: 633
162	4	ESI+: 605
163	4	ESI+: 619
164	4	ESI+: 619
165	4	ESI+: 649
166	4	ESI+: 649
167	4	ESI+: 630
168	4	ESI+: 591
169	4	ESI+: 605
170	4	ESI+: 623
171	4	ESI+: 641
172	4	ESI+: 641
173	4	ESI+: 627
174	4	ESI+: 609

Таблиця 94

Пр.	Син.	ДАНІ
175	4	ESI+: 609
176	4	ESI+: 605
177	4	ESI+: 605
178	4	ESI+: 635
179	4	ESI+: 659 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,51-1,65 (2H, м), 1,67-2,16 (7H, м), 2,39-2,48 (1H, м), 2,58-2,69 (1H, м), 3,00-3,08 (1H, м), 3,16-3,27 (2H, м), 3,51-3,66 (1H, м), 3,95 (3H, с), 3,98-4,05 (1H, м), 4,29 (1H, д, J=14,6 Гц), 4,38-4,46 (2H, м), 4,80-6,12 (2H, м), 7,33 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,90-7,97 (2H, м), 8,39 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,75 (1H, д, J=1,2 Гц), 11,63 (1H, уш.с)
180	4	ESI+: 623
181	4	ESI+: 647
182	4	ESI+: 633
183	4	ESI+: 649
184	4	ESI+: 619
185	4	ESI+: 673
186	4	ESI+: 659
187	4	ESI+: 633
188	4	ESI+: 633 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,79 (3H, д, J=6,7 Гц), 0,86 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,51-2,00 (9H, м), 2,59-2,70 (1H, м), 3,12-3,28 (4H, м), 3,31-3,86 (3H, м), 3,97 (3H, с), 4,38-4,47 (2H, м), 4,52-4,62 (1H, м), 4,68-4,77 (1H, м), 7,39 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,90 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,95 (1H, дд, J=8,7, 2,0 Гц), 8,40 (1H, д, J=1,1 Гц), 8,78 (1H, д, J=1,2 Гц), 9,80 (1H, уш.с), 12,12 (1H, с)
189	4	ESI+: 631
190	4	ESI+: 659

Таблиця 95

Пр.	Син.	ДАНІ
191	4	ЕСІ+: 647
192	4	ЕСІ+: 647
193	4	ЕСІ+: 582
194	4	ЕСІ+: 527
195	4	ЕСІ+: 541
196	4	ЕСІ-: 559 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,89 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,50-2,27 (10H, м), 2,60-2,69 (1H, м), 3,12-4,00 (7H, м), 4,39-4,48 (2H, м), 4,66-4,75 (1H, м), 4,92-5,00 (1H, м), 7,66 (1H, д, J=1,4 Гц), 7,74 (1H, д, J=1,4 Гц), 8,40 (1H, д, J=1,1 Гц), 8,77 (1H, д, J=1,1 Гц), 10,10 (1H, уш.с), 12,15 (1H, с)
197	4	ЕСІ-: 563 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,24 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,51-1,65 (2H, м), 1,89-2,01 (2H, м), 2,59-2,68 (1H, м), 3,15-3,43 (9H, м), 3,66-4,14 (4H, м), 4,37-4,48 (2H, м), 4,70-4,84 (2H, м), 7,63 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,74 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,39-8,41 (1H, м), 8,77 (1H, д, J=1,1 Гц), 10,28 (1H, уш.с), 12,14 (1H, с)
198	4	ЕСІ+: 623 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,51-2,00 (8H, м), 2,58-2,69 (1H, м), 2,92-3,53 (5H, м), 3,82-4,35 (5H, м), 4,39-3,69 (4H, м), 4,94-5,12 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,84-7,96 (2H, м), 8,38-8,41 (1H, м), 8,77 (1H, д, J=1,2 Гц), 10,14 (1H, уш.с), 12,09 (1H, уш.с)
199	4	ЕСІ+: 635 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,52-1,69 (3H, м), 1,80-2,01 (4H, м), 2,06-2,16 (1H, м), 2,58-2,68 (1H, м), 3,16-3,28 (5H, м), 3,48-3,78 (4H, м), 3,94-4,01 (4H, м), 4,31-4,99 (6H, м), 7,39 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,92 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,03 (1H, дд, J=8,6, 2,0 Гц), 8,39-8,40 (1H, м), 8,77 (1H, д, J=1,2 Гц), 10,62 (1H, уш.с), 12,09 (1H, с)
200	4	ЕСІ+: 619 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,34 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,38 (3H, т, J=6,9 Гц), 1,51-1,67 (3H, м), 1,84-1,99 (4H, м), 2,11-2,22 (1H, м), 2,59-2,68 (1H, м), 3,07-3,28 (3H, м), 3,38-3,55 (2H, м), 3,80-4,55 (7H, м), 4,71-4,80 (1H, м), 7,38 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,79-7,97 (2H, м), 8,38-8,42 (1H, м), 8,77 (1H, д, J=1,1 Гц), 10,33 (1H, уш.с), 12,09 (1H, с)

Таблиця 96

Пр.	Син.	ДАНІ
201	4	ЕСІ+: 651 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,35 (3H, д, J=6,5 Гц), 1,53-1,68 (3H, м), 1,86-1,99 (5H, м), 2,10-2,23 (3H, м), 2,60-2,67 (1H, м), 3,07-3,25 (3H, м), 3,38-3,55 (2H, м), 4,29 (2H, т, J=6,0 Гц), 4,37-5,01 (7H, м), 7,42 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,92-8,00 (2H, м), 8,40 (1H, д, J=1,0 Гц), 8,77 (1H, д, J=1,0 Гц), 10,52 (1H, уш.с), 12,10 (1H, уш.с)
202	4	ЕСІ+: 605 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,34 (3H, д, J=6,5 Гц), 1,51-1,68 (3H, м), 1,83-1,99 (4H, м), 2,12-2,22 (1H, м), 2,59-2,68 (1H, м), 3,07-3,27 (3H, м), 3,37-3,56 (2H, м), 3,62-3,92 (2H, м), 3,97 (3H, с), 4,38-4,52 (3H, м), 4,72-4,79 (1H, м), 7,40 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,92 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,95-7,99 (1H, м), 8,37-8,42 (1H, м), 8,77 (1H, д, J=1,2 Гц), 10,25 (1H, уш.с), 12,10 (1H, с)
203	4	ЕСІ+: 633 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,80 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,38 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,48-1,66 (4H, м), 1,68-1,80 (1H, м), 1,83-1,99 (4H, м), 2,09-2,20 (1H, м), 2,58-2,69 (1H, м), 3,08-3,28 (4H, м), 3,44-3,56 (1H, м), 3,67-4,23 (2H, м), 4,25 (2H, кв, J=7,0 Гц), 4,37-4,80 (4H, м), 7,38 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,88-7,98 (2H, м), 8,37-8,43 (1H, м), 8,77 (1H, д, J=1,1 Гц), 10,37 (1H, уш.с), 12,10 (1H, с)
204	4	ЕСІ+: 705 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,49-2,22 (10H, м), 2,38-3,65 (7H, м), 3,98-4,06 (1H, м), 4,23-4,32 (2H, м), 4,37-4,47 (2H, м), 4,54-4,72 (2H, м), 4,93-6,00 (2H, уш.), 7,35 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,91 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,95 (1H, с), 8,39 (1H, с), 8,75 (1H, с), 9,99-11,00 (1H, м), 11,62 (1H, с)

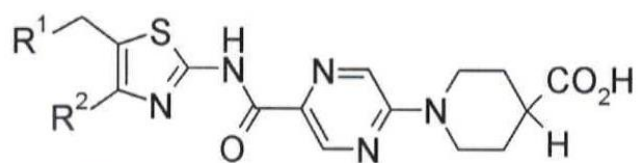
Таблиця 96

Пр.	Син.	ДАНІ
205	4	ЕСІ+: 649 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,34 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,51-1,67 (3H, м), 1,84-2,00 (4H, м), 2,10-2,22 (1H, м), 2,59-2,69 (1H, м), 3,06-3,27 (3H, м), 3,34 (3H, с), 3,38-3,55 (2H, м), 3,61-3,90 (4H, м), 4,29-4,35 (2H, м), 4,38-4,52 (3H, м), 4,71-4,79 (1H, м), 7,41 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,90-7,98 (2H, м), 8,38-8,42 (1H, м), 8,77 (1H, д, J=1,2 Гц), 10,33 (1H, уш.с), 12,10 (1H, с)
206	8	ЕСІ+: 547, 549 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,16 (3H, д, J=6,0 Гц), 1,34-1,44 (1H, м), 1,52-1,72 (4H, м), 1,90-2,01 (3H, м), 2,17-2,25 (1H, м), 2,54-2,68 (2H, м), 3,00-3,06 (1H, м), 3,17-3,26 (2H, м), 3,59 (1H, д, J=14,9 Гц), 4,19 (1H, д, J=14,9 Гц), 4,37-4,45 (2H, м), 7,45 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,58 (1H, д, J=1,4 Гц), 8,38 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,74 (1H, д, J=1,2 Гц), 11,57 (1H, уш.с), 12,20-12,45 (1H, уш.); т.пл.: 201 °С

Таблиця 97

Пр.	Син.	ДАНІ
207	8	ЕСІ+: 619 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,09 (3H, д, J=6,0 Гц), 1,25-1,67 (8H, м), 1,90-1,99 (2H, м), 2,07-2,14 (1H, м), 2,33-2,68 (2H, м), 2,73-2,79 (1H, м), 3,17-3,40 (2H, м), 3,49 (1H, д, J=14,4 Гц), 3,90 (3H, с), 4,14 (1H, д, J=14,5 Гц), 4,38-4,46 (2H, м), 7,23 (1H, с), 7,60 (1H, с), 7,78 (1H, с), 8,39 (1H, с), 8,75 (1H, с), 11,58 (1H, с), 12,22-12,45 (1H, уш.); т.пл.: 136 °С

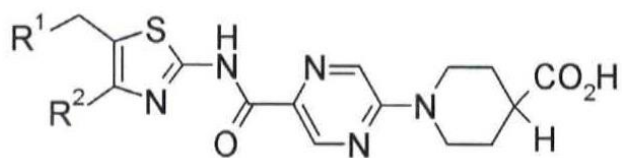
Таблиця 98



No.	R ¹	R ²
A1		
A2		
A3		
A4		
A5		
A6		
A7		

No.	R ¹	R ²
A8		
A9		
A10		
A11		
A12		
A13		
A14		

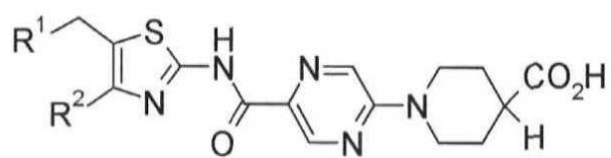
Таблица 99



No.	R ¹	R ²
A15		
A16		
A17		
A18		
A19		
A20		
A21		
A22		

No.	R ¹	R ²
A23		
A24		
A25		
A26		
A27		
A28		
A29		
A30		

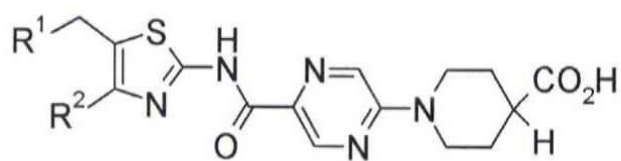
Таблица 100



No.	R^1	R^2
B1		
B2		
B3		
B4		
B5		
B6		
B7		

No.	R^1	R^2
B8		
B9		
B10		
B11		
B12		
B13		
B14		

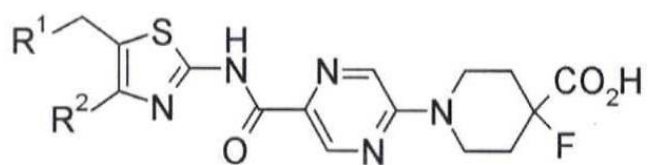
Таблиця 101



No.	R ¹	R ²
B15		
B16		
B17		
B18		
B19		
B20		
B21		
B22		

No.	R ¹	R ²
B23		
B24		
B25		
B26		
B27		
B28		
B29		
B30		

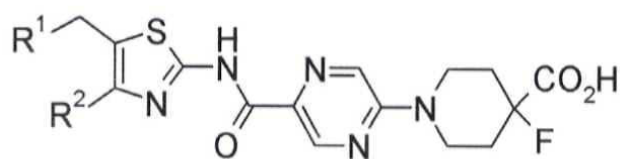
Таблиця 102



No.	R ¹	R ²
C1		
C2		
C3		
C4		
C5		
C6		
C7		

No.	R ¹	R ²
C8		
C9		
C10		
C11		
C12		
C13		
C14		

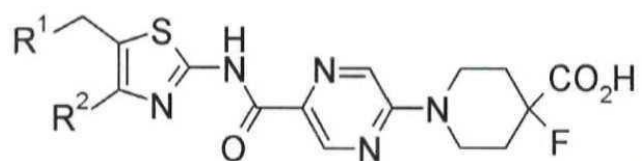
Таблиця 103



No.	R ¹	R ²
C15		
C16		
C17		
C18		
C19		
C20		
C21		
C22		

No.	R ¹	R ²
C23		
C24		
C25		
C26		
C27		
C28		
C29		
C30		

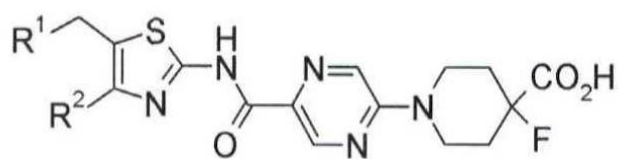
Таблица 104



No.	R ¹	R ²
D1		
D2		
D3		
D4		
D5		
D6		
D7		

No.	R ¹	R ²
D8		
D9		
D10		
D11		
D12		
D13		
D14		

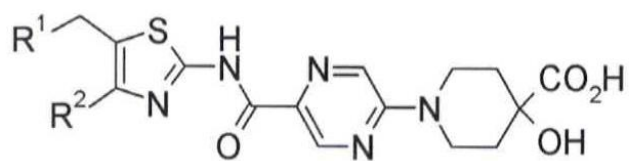
Таблиця 105



No.	R ¹	R ²
D15		
D16		
D17		
D18		
D19		
D20		
D21		
D22		

No.	R ¹	R ²
D23		
D24		
D25		
D26		
D27		
D28		
D29		
D30		

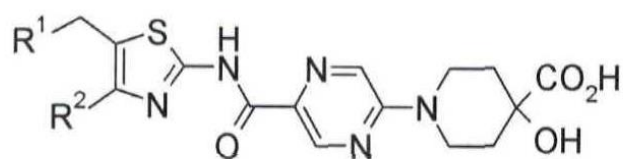
Таблиця 106



No.	R ¹	R ²
F1		
F2		
F3		
F4		
F5		
F6		
F7		

No.	R ¹	R ²
F8		
F9		
F10		
F11		
F12		
F13		
F14		

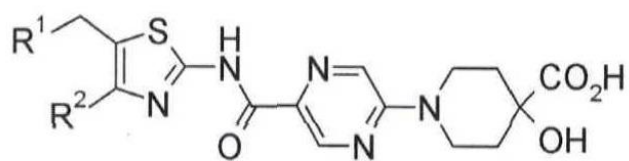
Таблиця 107



No.	R ¹	R ²
F15		
F16		
F17		
F18		
F19		
F20		
F21		
F22		

No.	R ¹	R ²
F23		
F24		
F25		
F26		
F27		
F28		
F29		
F30		

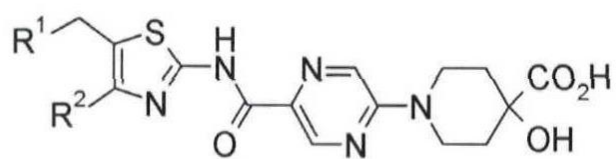
Таблиця 108



No.	R ¹	R ²
H1		
H2		
H3		
H4		
H5		
H6		
H7		

No.	R ¹	R ²
H8		
H9		
H10		
H11		
H12		
H13		
H14		

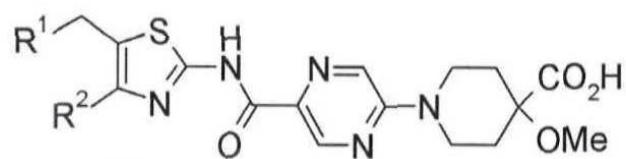
Таблица 109



No.	R ¹	R ²
H15		
H16		
H17		
H18		
H19		
H20		
H21		
H22		

No.	R ¹	R ²
H23		
H24		
H25		
H26		
H27		
H28		
H29		
H30		

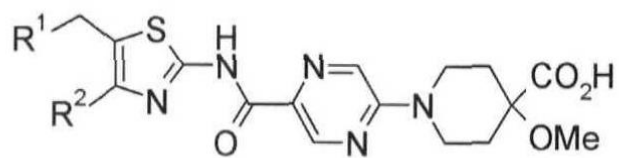
Таблица 110



No.	R ¹	R ²
I1		
I2		
I3		
I4		
I5		
I6		
I7		

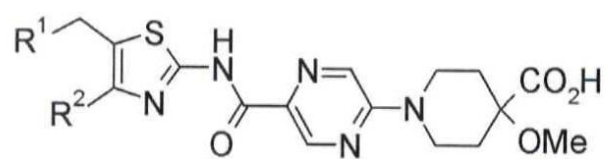
No.	R ¹	R ²
I8		
I9		
I10		
I11		
I12		
I13		
I14		

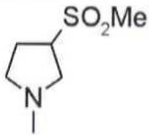
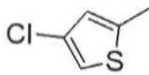

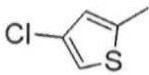
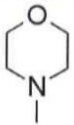
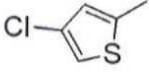
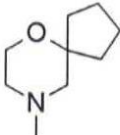
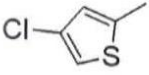
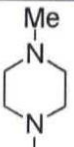
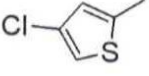
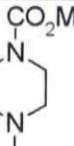
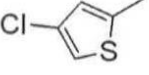
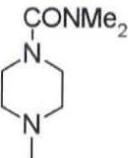
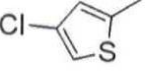
Таблица 111

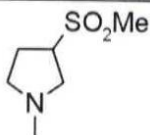
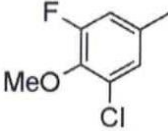

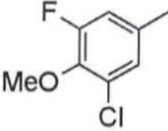
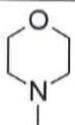
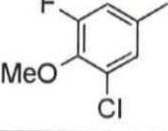
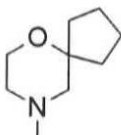
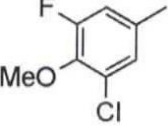
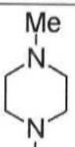
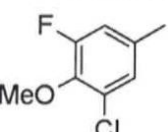
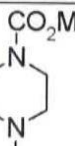
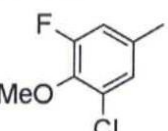
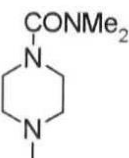
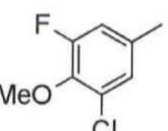


No.	R ¹	R ²	No.	R ¹	R ²
I15			I23		
I16			I24		
I17			I25		
I18			I26		
I19			I27		
I20			I28		
I21			I29		
I22			I30		

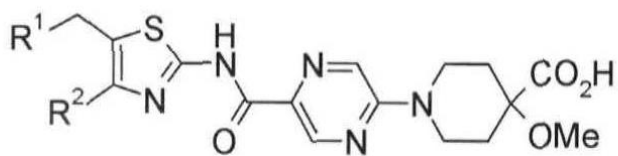
Таблиця 112



No.	R ¹	R ²
J1		
J2		
J3		
J4		
J5		
J6		
J7		

No.	R ¹	R ²
J8		
J9		
J10		
J11		
J12		
J13		
J14		

Таблиця 113



No.	R ¹	R ²
J15		
J16		
J17		
J18		
J19		
J20		
J21		
J22		

No.	R ¹	R ²
J23		
J24		
J25		
J26		
J27		
J28		
J29		
J30		

Застосування в промисловості

Сполуки формули (I) або їх солі можуть бути використані як засіб попередження і/або лікування захворювань сечового міхура або сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням

сечового міхура М₃-мускариновим рецептором, як позитивний алостеричний модулятор М₃-мускаринових рецепторів.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5

1. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, вибрана з наступної групи:

1-{5-[(4-[3-метокси-5-(трифторметил)феніл]-5-[(2R)-2-метилпіперидин-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл}піразин-2-іл}піперидин-4-карбонової кислоти,

10

1-(5-{[4-(4-хлор-2-тієніл)-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл}карбамоїл}піразин-2-іл)піперидин-4-карбонової кислоти,

1-{5-[(5-[(2R)-2-етилпіролідін-1-іл]метил)-4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл}піразин-2-іл}-піперидин-4-карбонової кислоти і

1-{5-[(5-[(2R)-2-етилпіролідін-1-іл]метил)-4-[4-метокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл}піразин-2-іл}-піперидин-4-карбонової кислоти.

15

2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука являє собою 1-{5-[(4-[3-метокси-5-(трифторметил)феніл]-5-[(2R)-2-метилпіперидин-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл}піразин-2-іл}піперидин-4-карбонову кислоту.

3. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука являє собою 1-(5-{[4-(4-хлор-2-тієніл)-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл}карбамоїл}піразин-2-іл)піперидин-4-карбонову кислоту.

20

4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука являє собою 1-{5-[(5-[(2R)-2-етилпіролідін-1-іл]метил)-4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл}піразин-2-іл}-піперидин-4-карбонову кислоту.

5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука являє собою 1-{5-[(5-[(2R)-2-етилпіролідін-1-іл]метил)-4-[4-метокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл}піразин-2-іл}-піперидин-4-карбонову кислоту.

25

6. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за п. 1 і фармацевтично прийнятний наповнювач.

7. Фармацевтична композиція за п. 6 для попередження або лікування захворювань сечового міхура або сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура під дією М₃-мускаринового рецептора.

30

8. Фармацевтична композиція за п. 6 для попередження або лікування дисфункцій сечовипускання або сечонакопичення при недостатньо активному сечовому міхурі, гіпотонічному сечовому міхурі, сечовому міхурі, що не скорочується, недостатній активності детрузора або нейрогенному сечовому міхурі.

35

9. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за п. 1 для виробництва фармацевтичної композиції для попередження або лікування захворювань сечового міхура або сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура під дією М₃-мускаринового рецептора.

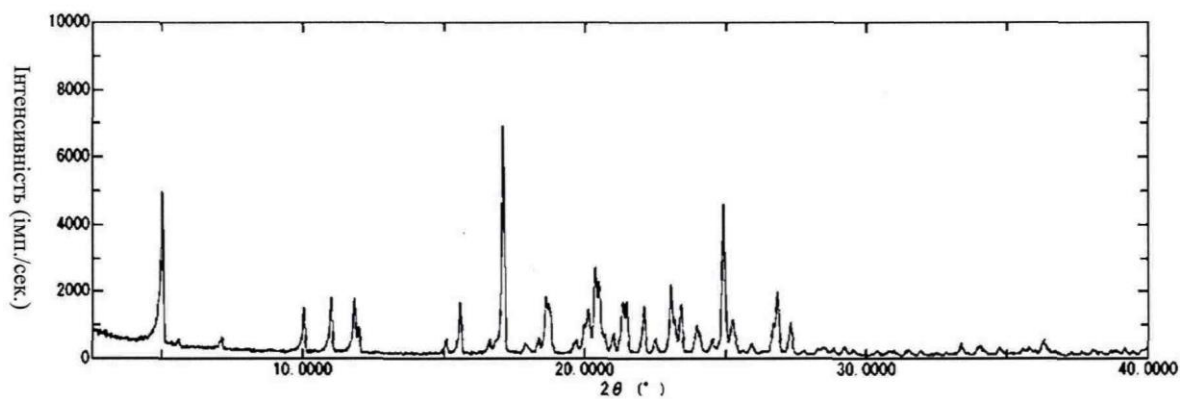
40

10. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за п. 1 для попередження або лікування захворювань сечового міхура або сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура під дією М₃-мускаринового рецептора.

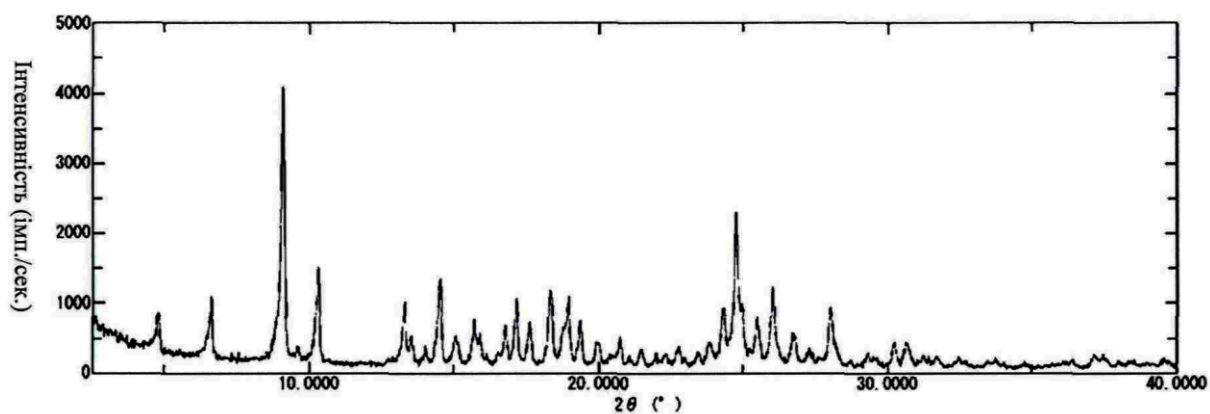
11. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1 для попередження або лікування захворювань сечового міхура або сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура під дією М₃-мускаринового рецептора.

45

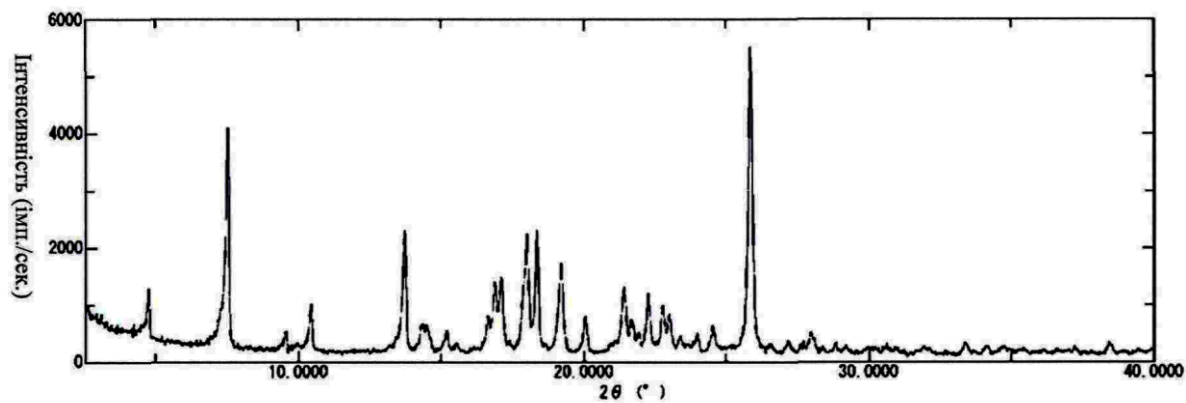
12. Спосіб попередження або лікування захворювань сечового міхура або сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура під дією М₃-мускаринового рецептора, який включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за п. 1.



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601