



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122208** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)**C07D 417/14** (2006.01)**A61K 31/497** (2006.01)**A61P 13/02** (2006.01)**A61P 13/10** (2006.01)**A61P 43/00**МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2017 00205	(72) Винахідник(и):	Такахасі Тайсуке (JP),
(22) Дата подання заявки:	05.06.2015		Койке Таканорі (JP),
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	13.10.2020		Неґоро Кендзі (JP),
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	2014-118046		Танака Хіроакі (JP),
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	06.06.2014	(73) Володілець (володільці):	Маєда Дзун (JP),
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	JP		Йокояма Казухіро (JP),
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.05.2017, Бюл.№ 9	(74) Представник:	Такамацу Хадзіме (JP)
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	12.10.2020, Бюл.№ 19		Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/JP2015/066321, 05.06.2015	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	
			JP 2006-219480 A, 24.08.2006
			WO 2005/007651 A1, 27.01.2005
			JP 2013-532692 A, 19.08.2013
			JP 2006-505517 A, 16.02.2006
			JP 2001-278872 A, 10.10.2001
			JP 2003-516391 A, 13.05.2003
			WO 2014/133056 A1, 04.09.2014
			WO 2004/012684 A2, 12.02.2004
			EP 1 452 525 A1, 01.09.2004
			EP 2 206 707 A1, 14.07.2010

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

Надана сполука, яка корисна як активний інгредієнт у фармацевтичній композиції для профілактики або лікування дисфункції накопичення сечі, дисфункції сечовипускання, дисфункції нижніх сечовивідних шляхів і тому подібного.

Автори даного винаходу знайшли, що похідне тіазолу, заміщене піразинілкарбоніламіно в положенні 2, є чудовим алостеричним позитивним модулятором мускаринового рецептора M₃ і передбачається як засіб для профілактики або лікування захворювань сечового міхура/сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура за допомогою мускаринового рецептора M₃, таким чином здійснивши даний винахід. Похідне 2-ациламінотіазолу або його сіль за даним винаходом передбачається як засіб для профілактики або лікування захворювань сечового міхура/сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура за допомогою мускаринового рецептора M₃, наприклад дисфункції сечовипускання, такої як гіпоактивність сечового міхура.

UA 122208 C2

Галузь техніки

[0001] Даний винахід стосується похідного 2-ациламініотіазолу або його солі, яке корисне як активний інгредієнт для фармацевтичної композиції, зокрема фармацевтичної композиції для лікування захворювань сечового міхура/сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура за допомогою мускаринового рецептора M₃.

Рівень техніки

[0002] Важливою роллю нижніх сечовивідних шляхів є накопичення сечі і сечовипускання, які регулюються координованими діями сечового міхура і сечовипускального каналу. Тобто, під час накопичення сечі, гладка мускулатура сечового міхура розслаблюється і уретральний сфінктер звужується, тим самим підтримується стан, при якому уретральний опір є високим, і підтримується утримання сечі. З іншого боку, під час сечовипускання гладка мускулатура сечового міхура звужується, гладкі м'язи сечовипускального каналу розслаблюються і скорочення зовнішнього уретрального сфінктера також гальмується. Приклади розладу нижніх сечовивідних шляхів включають дисфункцію накопичення сечі, таку як гіперактивний сечовий міхур, при якій сеча не може утримуватися під час накопичення, і дисфункція сечовипускання, при якій сеча не може достатньо відводитися під час сечовипускання через збільшення уретрального опору або зниження скорочувальної сили сечового міхура. Ці два захворювання, у деяких випадках, можуть розвиватися одночасно.

[0003] Дисфункція сечовипускання викликається зниженням скорочувальної сили сечового міхура або збільшенням уретрального опору під час сечовипускання і викликає утруднення сечовипускання, напруження під час сечовипускання, слабкий сечовий потік, розширення часу спорожнювання, збільшення залишкової сечі, зниження ефективності спорожнювання або тому подібне. Зменшення скорочувальної сили сечового міхура під час сечовипускання називається гіпоактивністю сечового міхура, аконтрактивним сечовим міхуром або тому подібним. Як фактори, що викликають таке зниження скорочувальної сили сечового міхура під час сечовипускання, відомі, наприклад, старіння, цукровий діабет, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, неврологічні захворювання, такі як хвороба Паркінсона і розсіяний склероз, травми спинного мозку, неврологічні розлади, тазова хірургія тощо (Reviews in Urology, 15: pp. 11-22 (2013)).

[0004] Як механізм викликання скорочення сечового міхура під час сечовипускання, відома участь у стимуляції мускаринових рецепторів. Тобто, під час сечовипускання тазовий нерв, яким є парасимпатичний нерв, що регулює сечовий міхур, знаходиться в збудженому стані для вивільнення ацетилхоліну з нервових закінчень. Вивільнений ацетилхолін зв'язується з мускариновим рецептором у гладкій мускулатурі сечового міхура, викликаючи скорочення гладких м'язів сечового міхура (Journal of Pharmacological Sciences, 112: pp. 121-127 (2010)). Мускаринові рецептори на даний час підрозділяються на п'ять підтипів, M₁, M₂, M₃, M₄ і M₅, і відомо, що підтипом, пов'язаним зі скороченням гладкого м'яза сечового міхура, є в основному M₃ (Pharmacological Reviews, 50: pp.279-290 (1998); The Journal of Neuroscience, 22: pp. 10627-10632 (2002)).

[0005] Як лікарські засоби для зниження скорочувальної сили сечового міхура під час сечовипускання відомі бетанехолу хлорид, що є неселективним агоністом мускаринових рецепторів, і дистигміну бромід, що є інгібітором холінестерази. Однак відомо, що ці препарати мають холінергічні побічні ефекти, такі як діарея, болі в животі і потовиділення. Крім того, можливі випадки, коли відбувається холінергічна криза у вигляді серйозного побічного ефекту, вимагаючи уваги під час застосування препаратів (убретид (Ubretid (zareestrovana torгова марка)), таблетка 5 мг, інструкція з застосування препарату, Torii Pharmaceutical Co., Ltd., і бесахолін (Besacholine (zareestrovana torгова марка)) порошок 5 %, інструкція з застосування препарату, Eisai Co., Ltd.).

З іншого боку, як причина збільшення уретрального опору, дисфункція сечовипускання, пов'язана з доброякісною гіперплазією простати, добре відома і характеризується тим, що сечовипускальний канал частково закритий вузликовим розширенням тканини передміхурової залози. На даний час антагоніст адренергічних α_1 -рецепторів використовується як лікарський засіб проти дисфункції сечовипускання, пов'язаної з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (Pharmacology, 65: pp. 119-128 (2002)). З іншого боку, ефективність антагоніста адреналінового α_1 -рецептора при дисфункції сечовипускання, яка не пов'язана з доброякісною гіперплазією передміхурової залози, залишається неясною, у порівнянні з ефективністю при дисфункції сечовипускання, пов'язаній з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (Journal of Pharmacological Sciences, 112: pp. 121-127 (2010)).

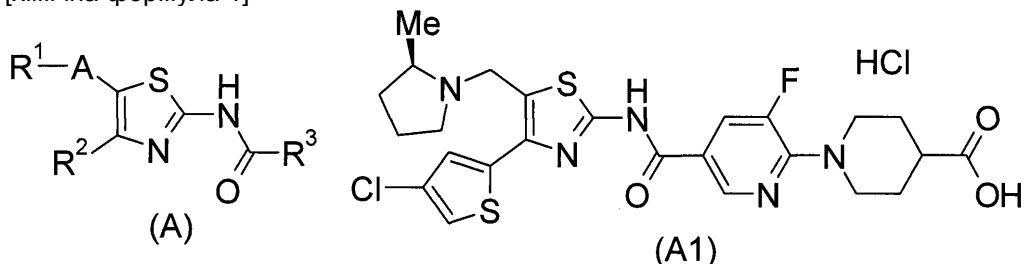
Крім того, при дисфункції сечовипускання, викликаній зниженням скорочувальної сили сечового міхура або збільшенням опору уретри, у деяких випадках, можна спостерігати

залишкову сечу після сечовипускання. Збільшення залишкової сечі, у деяких випадках, може призвести до зниження ефективного потенціалу сечового міхура і, таким чином, викликати симптоми гіперактивного сечового міхура, такі як частота сечовипускання, або важкі симптоми, такі як гідронефроз.

5 Існує необхідність у більш ефективному лікарському засобі проти таких захворювань сечового міхура/сечовивідних шляхів за рахунок зниження скорочувальної сили сечового міхура або збільшення уретрального опору під час сечовипускання або їх симптомів (Reviews in Urology, 15: pp. 11-22 (2013)).

[0006] У патентному документі 1 розкрито, що сполука, представлена наступною загальною формулою (A), яка включає сполуку формули (A1) нижче, що описана в прикладі 315, має проліферативну клітинну активність Ba/F3 через тип Р вірусу с-мієлопроліферативної лейкемії людини (с-Mpl) і має активність збільшення тромбоцитів.

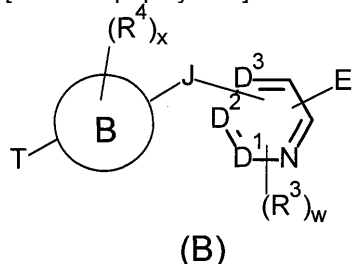
[хімічна формула 1]



15 де R³ являє собою ароматичне гетерокільце, що може бути заміщеним, або тому подібне. Що стосується інших символів, потрібно звернутися до даної патентної публікації.

[0007] У патентному документі 2 розкрито, що сполука, представлена наступною загальною формулою (B), має AMPK-активуючу дію,

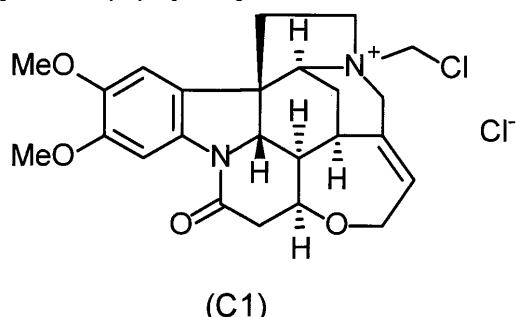
[хімічна формула 2]



де кільце В представляє гетероарилен або тому подібне, J представляє -NR¹³C(O)- або тому подібне, D¹, D² і D³ кожний представляє N, CH або тому подібне, Е представляє -NR¹R² або тому подібне, і R¹ і R² можуть бути об'єднані з сусіднім атомом азоту з утворенням гетероциклоалкілу, що може бути заміщеним. Що стосується інших символів, потрібно звернутися до даної патентної публікації.

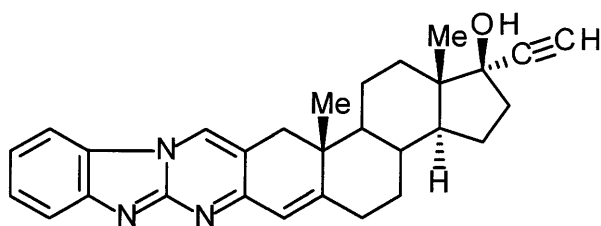
[0008] У непатентному документі 1 розкрито, що сполука, представлена наступною формулою (C1), є алостеричним підсилювачем мускаринового рецептора M₃,

[хімічна формула 3]



30 [0009] У непатентному документі 2 розкрито, що WIN 62,577, представлений наданою нижче формулою, є антагоністом рецептора NK1 щура й у той же час є алостеричним підсилювачем мускаринового рецептора,

[хімічна формула 4]



WIN 62,577

Попередній рівень техніки

Патентні документи

[0010] [Патентний документ 1] WO 2005/007651;

[Патентний документ 2] WO 2012/016217.

Непатентні документи

[0011] [Непатентний документ 1] Molecular Pharmacology, 55: pp 778-786 (1999);

[Непатентний документ 2] Molecular Pharmacology, 62: pp 1492-1505 (2002).

Опис винаходу

Задачі, вирішені даним винаходом

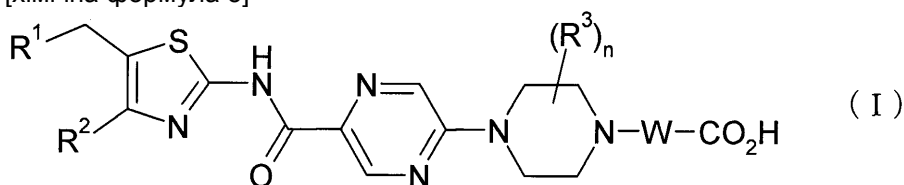
[0012] Даний винахід надає нову сполуку, яка передбачається як активний інгредієнт фармацевтичної композиції, зокрема фармацевтичної композиції для профілактики або лікування захворювань сечового міхура/сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура за допомогою мускаринового рецептора M_3 , що діє як алостеричний позитивний модулятор мускаринового рецептора M_3 .

Засоби вирішення задач

[0013] Автори даного винаходу знайшли, що похідне тіазолу, заміщене піразинілкарбоніламіно в положенні 2, є чудовим алостеричним позитивним модулятором мускаринового рецептора M_3 і передбачається як засіб для профілактики або лікування захворювань сечового міхура/сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура за допомогою мускаринового рецептора M_3 , і тим самим здійснили даний винахід.

Таким чином, даний винахід стосується сполуки формули (I) або її солі і фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (I) або її сіль і ексципієнт:

[хімічна формула 5]



де

R^1 являє собою $-N(-R^{11})(-R^{12})$ або циклічний аміно, що може бути заміщеним,

R^{11} являє собою C_{1-6} -алкіл,

R^{12} являє собою C_{1-6} -алкіл, що може бути заміщеним, або C_{3-8} -циклоалкіл, що може бути заміщеним,

R^2 являє собою арил, що може бути заміщеним, моноциклічне ароматичне гетерокільце, що може бути заміщеним, або біциклічне ароматичне гетерокільце, що може бути заміщеним,

R^3 є однаковими або відрізняються один від одного і кожний являє собою C_{1-6} -алкіл,

W являє собою C_{1-6} -алкілен, і

n дорівнює цілому числу від 0 до 4.

Крім того, якщо спеціально не зазначене інше, коли символи в одній формулі в даному описі також використовуються в інших формулах, такі символи мають ті ж самі значення.

[0014] Крім того, у патентному документі 1 не описана конкретна сполука, якою є сполука формули (A), де R^3 являє собою піразиніл, і не розкрита передбачувана дія мускаринових рецепторів або вплив на захворювання сечового міхура/сечовивідних шляхів.

Більше того, у патентному документі 2 не описана конкретна сполука, якою є сполука формули (B), де кільце B являє собою тіазол, і не розкрита передбачувана дія мускаринових рецепторів або вплив на захворювання сечового міхура/сечовивідних шляхів.

[0015] Крім того, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (I) або її сіль і фармацевтично прийнятний ексципієнт. Більше того, даний винахід стосується фармацевтичної композиції для профілактики або лікування захворювань сечового

міхура/сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура за допомогою мускаринового рецептора M_3 , яка містить сполуку формули (I) або її сіль. Далі, даний винахід стосується засобу для профілактики або лікування захворювань сечового міхура/сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура за допомогою мускаринового рецептора M_3 , який містить сполуку формули (I) або її сіль.

Крім того, даний винахід стосується застосування сполуки формули (I) або її солі при виробництві фармацевтичної композиції для профілактики або лікування захворювань сечового міхура/сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура за допомогою мускаринового рецептора M_3 ; застосування сполуки формули (I) або її солі для профілактики або лікування захворювань сечового міхура/сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура за допомогою мускаринового рецептора M_3 ; сполуки формули (I) або її солі для профілактики або лікування захворювань сечового міхура/сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура за допомогою мускаринового рецептора M_3 ; і способу профілактики або лікування захворювань сечового міхура/сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура за допомогою мускаринового рецептора M_3 , який включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули (I) або її солі. При цьому "суб'єкт" означає людину або тварину, потребує профілактики або лікування, і в одному з варіантів здійснення потребує профілактики або лікування є людина.

Ефекти винаходу

[0016] Сполука формули (I) або її сіль є алостеричним позитивним модулятором мускаринового рецептора M_3 і, таким чином, може бути використана як засіб для профілактики або лікування захворювань сечового міхура/сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура за допомогою мускаринового рецептора M_3 .

Варіанти здійснення даного винаходу

[0017] Тут і далі даний винахід буде описано більш докладно.

Як правило, позитивним алостеричним модулятором є сполука, яка зв'язується з алостеричним сайтом, що відрізняється від сайту зв'язування ліганду, і має ефект збільшення афінності агоніста відносно рецептора, головним чином викликаючи структурні зміни в рецепторі і, таким чином, змінюючи рівень сигналу агоністичної активності. У живому організмі позитивний алостеричний модулятор не виявляє агоністичного ефекту сам по собі, а підсилює ефект ендogenous агоніста. Приклади переваги позитивних алостеричних модуляторів над агоністами включають (1) усунення побічних ефектів, оскільки позитивний алостеричний модулятор виявляє залежне посилення в стимуляції ендogenous агоніста, (2) наявність можливості одержання підтипу високої селективності, оскільки позитивний алостеричний модулятор зв'язується з сайтом, що відрізняється від сайту зв'язування ліганду, і (3) малу імовірність нанесення десенсибілізації, яку можна побачити з агоністами (Pharmacological Reviews, 63: pp. 59-126 (2011)).

[0018] У даному описі алостеричний позитивний модулятор мускаринового рецептора M_3 означає сполуку, яка підсилює ефект через мускариновий рецептор M_3 за допомогою залежного від стимуляції агоніста або залежним від стимуляції нерва чином. Відповідно, тільки під час сечовипускання очікується ефект впливу на посилення скорочення сечового міхура, і алостеричний позитивний модулятор мускаринового рецептора M_3 є можливо корисним як засіб для поліпшення різних симптомів, пов'язаних з дисфункцією сечовипускання. Крім того, при такій конкретній дії під час сечовипускання очікується, що можна уникнути холінергічних побічних ефектів, відомих як викликані бетанехолу хлоридом і дистигміну бромідом. Крім того, оскільки алостеричний позитивний модулятор мускаринового рецептора M_3 збільшує скорочувальну силу сечового міхура під час сечовипускання, також можна очікувати ефект у дисфункції сечовипускання, що викликано збільшенням опору сечовипускального каналу. Зменшення залишкової сечі шляхом такого поліпшення дисфункції сечовипускання приводить до росту потенціалу і, таким чином, можна очікувати поліпшення функції сечового міхура по утриманню сечі, а також, щоб уникнути ниркового розладу.

Таким чином, очікується, що алостеричний позитивний модулятор мускаринового рецептора M_3 буде корисним як засіб для профілактики або лікування захворювань сечового міхура/сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура за допомогою мускаринового рецептора M_3 . Автори даного винаходу нещодавно знайшли сполуку, яка діє як модулятор, завершивши, таким чином, даний винахід.

[0019] У даному описі, приклади "захворювань сечового міхура/сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура за допомогою мускаринового рецептора M_3 " включають дисфункцію сечовипускання або дисфункцію накопичення сечі в гіпоактивному сечовому міхурі, гіпотонічний сечовий міхур, аконтракільний сечовий міхур, гіпоактивність

детрузора, нейрогенний сечовий міхур, недостатність розслаблення сечовипускального каналу, зовнішню детрузорно-сфінктерну дисинергію, гіперактивність сечового міхура, частоту сечовипускання, ноктурію, нетримання сечі, аденому передміхурової залози, інтерстиціальний цистит, хронічний простатит, камені сечовипускального каналу або тому подібне, переважно дисфункцію сечовипускання або дисфункцію накопичення сечі в гіпоактивному сечовому міхурі, гіпотонічний сечовий міхур, аконтрактивний сечовий міхур, гіпоактивність детрузора і нейрогенний сечовий міхур.

"Алкіл" позначає лінійний алкіл і розгалужений алкіл. Відповідно, "C₁₋₆-алкіл" позначає лінійний або розгалужений алкіл, що має 1-6 атомів вуглецю, і його конкретні приклади включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил або н-гексил; в одному з варіантів здійснення метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил або трет-бутил, кожний з яких являє собою C₁₋₄-алкіл; в одному з варіантів здійснення групу, вибрану з групи, що складається з метилу, етилу, ізопропілу і ізобутилу; і в одному з варіантів здійснення групу, вибрану з групи, що складається з метилу і етилу.

"Алкілен" позначає лінійний алкілен або розгалужений алкілен, що має 1-6 атомів вуглецю, і його приклади включають метилен, етилен, триметилен, тетраметилен, пентаметилен, гексаметилен, пропілен, метилметилен, етилетилен, 1,2-диметилетилен або 1,1,2,2-тетраметилетилен; в одному з варіантів здійснення C₁₋₃-алкілен; в одному з варіантів здійснення метилен або етилен; в одному з варіантів здійснення метилен; і в іншому варіанті здійснення етилен.

[0020] "Галоген-C₁₋₆-алкіл" позначає C₁₋₆-алкіл, заміщений щонайменше одним атомом галогену; в одному з варіантів здійснення C₁₋₆-алкіл, заміщений 1-5 атомами галогену; в одному з варіантів здійснення дифторметил або трифторметил; і в одному з варіантів здійснення трифторметил.

"Циклоалкіл" позначає насичену вуглеводневу циклічну групу. Відповідно, "C₃₋₈-циклоалкіл" позначає насичену вуглеводневу циклічну групу, що має 3-8-членне кільце, і його конкретні приклади включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил або циклооктил; в одному з варіантів здійснення циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил, кожний з яких являє собою C₃₋₆-циклоалкіл; і в одному з варіантів здійснення циклопропіл.

[0021] "Арил" позначає C₆₋₁₄-моноциклічну-трициклічну ароматичну вуглеводневу циклічну групу і включає її частково гідрогенізовану циклічну групу, і конкретні приклади включають феніл, нафтил, тетрагідронафтил, інданіл або інденіл; і в одному з варіантів здійснення феніл.

[0022] "Моноциклічне ароматичне гетерокільце" позначає моноциклічну ароматичну гетерокільцеву групу, яка має 5-7-членне кільце, що містить 1-4 гетероатоми, вибрані із групи, що складається з атома азоту, атома кисню й атома сірки як атома, що міститься в кільці, і його конкретні приклади включають піроліл, піразоліл, імідазоліл, тριαзоліл, фурил, тієніл, оксазоліл, оксадіазоліл, тiazоліл, тіадіазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл або азепаніл; в одному з варіантів здійснення тієніл або піридил; і в одному з варіантів здійснення тієніл.

"Біциклічне ароматичне гетерокільце" позначає біциклічну ароматичну гетерокільцеву групу, у якій моноциклічне ароматичне гетерокільце конденсоване з бензольним кільцем або моноциклічним ароматичним гетерокільцем і включає його частково гідрогенізовану кільцеву групу, і його конкретні приклади включають індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, бензотριαзоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензооксазоліл, бензотіазоліл, хіноліл, ізохіноліл, цинолініл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл, фуропіридил, тієнопіридил, індолініл, дигідробензофураніл, дигідробензотієніл, дигідрохіноліл, тетрагідрохіноліл, дигідроізохіноліл, тетрагідроізохіноліл, дигідрофуропіридил або дигідротієнопіридил; і в одному з варіантів здійснення бензотієніл.

[0023] "Насичене гетерокільце" позначає 3-8-членну насичену кільцеву групу, що має 1-4 гетероатоми, вибрані із групи, що складається з атома азоту, атома кисню й атома сірки як атома, що міститься в кільці, і може бути зв'язана містчковим зв'язком з C₁₋₆-алкіленом, у якому атом сірки як атом, що міститься в кільці, може бути окисленим. Його конкретні приклади включають азепаніл, діазепаніл, оксазепаніл, тіазепаніл, азиридиніл, азетидиніл, піролідиніл, імідазолідиніл, піперидиніл, піразолідиніл, піперазиніл, азоканіл, тіоморфолініл, тіазолідиніл, ізотіазолідиніл, оксазолідиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тетрагідротіопіраніл, оксатіораніл, оксираніл, оксетаніл, діоксираніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл і 1,4-діоксаніл.

"Циклічний аміно" позначає 4-7-членну групу, що має зв'язок з кільцем, що містить атом азоту, у насиченому гетерокільці. Його конкретні приклади включають азиридин-1-іл, азетидин-1-іл, піролідин-1-іл, піперидин-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 або 1,4-тіазепан-4-іл; в одному з варіантів

здійснення піролідин-1-іл, піперидин-1-іл, азетидин-1-іл, морфолін-4-іл або піперазин-1-іл; і в одному з варіантів здійснення піролідин-1-іл або піперидин-1-іл.

[0024] "Галоген" позначає фтор, хлор, бром або йод; в одному з варіантів здійснення фтор, хлор або бром; в одному з варіантів здійснення фтор або хлор; в одному з варіантів здійснення фтор; і в іншому варіанті здійснення хлор.

[0025] У даному описі, вираз "який може бути заміщеним" означає "який є незаміщеним" або "який заміщений 1-5 замісниками". Крім того, якщо наявна множина замісників, дані замісники можуть бути однаковими або відрізнятися один від одного.

[0026] Приклади придатних замісників у "циклічному аміно, що може бути заміщеним", "C₃₋₈-циклоалкілі, що може бути заміщеним", "арилі, що може бути заміщеним", "моноциклічному ароматичному гетерокільці, що може бути заміщеним", і "біциклічному ароматичному гетерокільці, що може бути заміщеним", включають замісники з наступної групи G.

Група G

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

(b) -OH,

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

(d) C₃₋₈-циклоалкіл,

(e) -O-(C₃₋₈-циклоалкіл),

(f) галоген,

(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.

Приклади замісників у "циклічному аміно, що може бути заміщеним", крім того включають оксо (=O).

Крім того, переважними замісниками в "C₁₋₆-алкілі, що може бути заміщеним", є замісники, описані в (b)-(o) групи G вище.

[0027] Приклади переважних замісників для "циклічного аміно, що може бути заміщеним" у R¹, включають в одному з варіантів здійснення замісники, описані вище в (a)-(c), (f) і (g) групи G; в одному з варіантів здійснення C₁₋₆-алкіл, що може бути заміщений щонайменше однією групою, вибраною з групи, що складається з -OH, -O-(C₁₋₆-алкілу), -CN, -SO₂-(C₁₋₆-алкілу) і галогену; в одному з варіантів здійснення групу, вибрану з групи, що складається з C₁₋₆-алкілу і галоген-C₁₋₆-алкілу; і в одному з варіантів здійснення групу, вибрану з групи, що складається з метилу і етилу.

[0028] Приклади переважних замісників для "C₁₋₆-алкілу, що може бути заміщеним" у R¹², включають в одному з варіантів здійснення замісники, описані вище в (b)-(g) і (n) групи G; в одному з варіантів здійснення групу, вибрану з групи, що складається з C₃₋₈-циклоалкілу, -O-(C₁₋₆-алкілу), -O-(C₃₋₈-циклоалкілу), галогену, -CN і циклічного аміно; в одному з варіантів здійснення групу, вибрану з групи, що складається з C₃₋₈-циклоалкілу і -O-(C₁₋₆-алкілу); і в одному з варіантів здійснення групу, вибрану з групи, що складається з циклопропілу і метокси.

[0029] Приклади переважних замісників для "C₃₋₈-циклоалкілу, що може бути заміщеним" у R¹², включають в одному з варіантів здійснення замісники, описані вище в (a)-(c), (f) і (g) групи G; і в одному з варіантів здійснення C₁₋₆-алкіл, що може бути заміщений -O-(C₁₋₆-алкілом).

[0030] Приклади переважних замісників для "арилу, що може бути заміщеним" у R², включають в одному з варіантів здійснення замісники, описані вище в (a)-(d), (f), (g) і (n) групи G; в одному з варіантів здійснення групу, вибрану з групи, що складається з C₁₋₆-алкілу, галоген-C₁₋₆-алкілу, -O-(C₁₋₆-алкілу), -O-(галоген-C₁₋₆-алкілу), галогену, C₃₋₈-циклоалкілу і -CN; в одному з варіантів здійснення групу, вибрану з групи, що складається з галоген-C₁₋₆-алкілу і галогену; і в одному з варіантів здійснення групу, вибрану з групи, що складається з трифторметилу і фтору.

[0031] Приклади переважних замісників для "моноциклічного ароматичного гетерокільця, що може бути заміщеним", і "біциклічного ароматичного гетерокільця, що може бути заміщеним" у R², включають в одному з варіантів здійснення замісники, описані вище в (a)-(d), (f), (g) і (n) групи G; в одному з варіантів здійснення групу, вибрану з групи, що складається з C₁₋₆-алкілу,

- галоген-С₁₋₆-алкілу, -О-(С₁₋₆-алкілу), -О-(галоген-С₁₋₆-алкілу), галогену, С₃₋₈-циклоалкілу і -CN; в одному з варіантів здійснення групу, вибрану з групи, що складається з С₁₋₆-алкілу, галоген-С₁₋₆-алкілу, -О-(С₁₋₆-алкілу), С₃₋₈-циклоалкілу і галогену; в одному з варіантів здійснення групу, вибрану з групи, що складається з галоген-С₁₋₆-алкілу, -О-(С₁₋₆-алкілу) і галогену; і в одному з варіантів здійснення групу, вибрану з групи, що складається з трифторметилу, метокси і хлору.
- 5 [0032] Один з варіантів здійснення сполуки формули (I) або її солі показаний нижче.
[0033] (1-1)
Сполука формули (I) або її сіль, у якій
R¹ являє собою
- 10 i) циклічний аміно, що може бути заміщений 1-5 замісниками, вибраними з групи, що складається з групи G і оксо, або
ii) -N(-R¹¹)(-R¹²),
R¹¹ являє собою С₁₋₆-алкіл, і
R¹² являє собою С₁₋₆-алкіл, що може бути заміщений 1-5 замісниками, вибраними з
- 15 замісників, описаних у (b)-(o) групи G, або С₃₋₈-циклоалкіл, що може бути заміщений 1-5 замісниками, вибраними з групи G.
(1-2)
Сполука формули (I) або її сіль, у якій
R¹ являє собою
- 20 i) циклічний аміно, що може бути заміщений 1-5 замісниками, вибраними з групи, що складається з групи G і оксо, або
ii) -N(-R¹¹)(-R¹²),
R¹¹ являє собою С₁₋₆-алкіл, і
R¹² являє собою С₁₋₆-алкіл, що може бути заміщений 1-3 замісниками, вибраними з
- 25 замісників, описаних у (b)-(g) і (n) групи G.
(1-3)
Сполука формули (I) або її сіль, у якій
R¹ являє собою
- 30 i) піролідін-1-іл або піперидин-1-іл, де піролідін-1-іл і піперидин-1-іл кожний заміщений 1-2 замісниками, вибраними з групи, що складається з С₁₋₆-алкілу і галоген-С₁₋₆-алкілу, або
ii) -N(-R¹¹)(-R¹²), де
R¹¹ являє собою С₁₋₆-алкіл, і
R¹² являє собою С₁₋₆-алкіл, що може бути заміщений однією групою, вибраною з групи, що
- 35 складається з С₃₋₈-циклоалкілу і -О-(С₁₋₆-алкілу).
[0034] (1-4)
Сполука формули (I) або її сіль, у якій
R¹ являє собою циклічний аміно, заміщений 1-2 групами, вибраними з групи, що складається з С₁₋₆-алкілу і галоген-С₁₋₆-алкілу.
(1-5)
Сполука формули (I) або її сіль, у якій
R¹ являє собою піролідін-1-іл або піперидин-1-іл, де піролідін-1-іл і піперидин-1-іл можуть
- 40 бути заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи G.
(1-6)
Сполука формули (I) або її сіль, у якій
R¹ являє собою піролідін-1-іл або піперидин-1-іл, де піролідін-1-іл і піперидин-1-іл кожний
- 45 заміщений 1-2 групами, вибраними з групи, що складається з С₁₋₆-алкілу і галоген-С₁₋₆-алкілу.
(1-7)
Сполука формули (I) або її сіль, у якій
R¹ являє собою піролідін-1-іл, заміщений 1-2 групами, вибраними з групи, що складається з
- 50 метилу і етилу.
[0035] (1-8)
Сполука формули (I) або її сіль, у якій
R¹ являє собою -N(-R¹¹)(-R¹²),
R¹¹ являє собою С₁₋₆-алкіл, і
- 55 R¹² являє собою С₁₋₆-алкіл, що може бути заміщений групою, вибраною з групи, що складається з С₃₋₈-циклоалкілу і -О-(С₁₋₆-алкілу).
(1-9)
Сполука формули (I) або її сіль, у якій
R¹ являє собою -N(-R¹¹)(-R¹²),
- 60 R¹¹ являє собою метил, етил або ізопропіл, і

R¹² являє собою метил, етил, ізопропіл, ізобутил, циклопропілметил або метоксіетил.

[0036] (2-1)

Сполука формули (I) або її сіль, у якій

R² являє собою

- 5 i) арил, що може бути заміщений 1-5 замісниками, вибраними з групи G,
 ii) моноциклічне ароматичне гетерокільце, що може бути заміщене 1-5 замісниками, вибраними з групи G, або
 iii) біциклічне ароматичне гетерокільце, що може бути заміщене 1-5 замісниками, вибраними з групи G.

10 (2-2) Сполука формули (I) або її сіль, у якій

R² являє собою

- i) феніл, що може бути заміщений 1-5 замісниками, вибраними з групи G,
 ii) тієніл, що може бути заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи G,
 iii) піридил, що може бути заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи G, або
 15 iv) бензотієніл, що може бути заміщений 1-5 замісниками, вибраними з групи G.

[0037] (2-3)

Сполука формули (I) або її сіль, у якій

R² являє собою

- 20 i) феніл, що може бути заміщений 1-3 групами, вибраними з групи, що складається з C₁₋₆-алкілу, галоген-C₁₋₆-алкілу, -O-(C₁₋₆-алкілу), -O-(галоген-C₁₋₆-алкілу), галогену, C₃₋₈-циклоалкілу і -CN,
 ii) тієніл, кожний з яких може бути заміщений 1-3 групами, вибраними з групи, що складається з C₁₋₆-алкілу, галоген-C₁₋₆-алкілу, -O-(C₁₋₆-алкілу), C₃₋₈-циклоалкілу і галогену,
 iii) піридил, кожний з яких може бути заміщений 1-3 групами, вибраними з групи, що
 25 складається з C₁₋₆-алкілу, галоген-C₁₋₆-алкілу, -O-(C₁₋₆-алкілу), C₃₋₈-циклоалкілу і галогену, або
 iv) бензотієніл.

(2-4)

Сполука формули (I) або її сіль, у якій

R² являє собою

- 30 i) феніл, дизаміщений трифторметилом і фтором,
 ii) тієніл, монозаміщений трифторметилом або хлором, або
 iii) піридил, дизаміщений трифторметилом і метокси.

[0038] (2-5)

Сполука формули (I) або її сіль, у якій

- 35 R² являє собою моноциклічне ароматичне гетерокільце, що може бути заміщене 1-3 групами, вибраними з групи, що складається з C₁₋₆-алкілу, галоген-C₁₋₆-алкілу, -O-(C₁₋₆-алкілу), C₃₋₈-циклоалкілу і галогену.

(2-6)

Сполука формули (I) або її сіль, у якій

40 R² являє собою

- i) тієніл, що може бути заміщений 1-3 групами, вибраними з групи, що складається з C₁₋₆-алкілу, галоген-C₁₋₆-алкілу, -O-(C₁₋₆-алкілу), C₃₋₈-циклоалкілу і галогену, або
 ii) піридил, що може бути заміщений 1-3 групами, вибраними з групи, що складається з C₁₋₆-алкілу, галоген-C₁₋₆-алкілу, -O-(C₁₋₆-алкілу), C₃₋₈-циклоалкілу і галогену.

45 [0039] (2-7)

Сполука формули (I) або її сіль, у якій R² являє собою тієніл, що може бути заміщений 1-3 групами, вибраними з групи, що складається з C₁₋₆-алкілу, галоген-C₁₋₆-алкілу, C₃₋₈-циклоалкілу і галогену.

(2-8)

50 Сполука формули (I) або її сіль, у якій

R² являє собою тієніл, що може бути заміщений 1 або 2 замісниками, вибраними з групи, що складається з галоген-C₁₋₆-алкілу і галогену.

(2-9)

Сполука формули (I) або її сіль, у якій

- 55 R² являє собою тієніл, що може бути заміщений 1 або 2 замісниками, вибраними з групи, що складається з трифторметилу і хлору.

(2-10)

Сполука формули (I) або її сіль, у якій

- 60 R² являє собою тієніл, монозаміщений трифторметилом або хлором.

[0040] (2-11)

Сполука формули (I) або її сіль, у якій
 R^2 являє собою піридил, що може бути заміщений 1-3 групами, вибраними з групи, що складається з галоген- C_{1-6} -алкілу і -O-(C_{1-6} -алкілу).

[0041] (2-12)

5 Сполука формули (I) або її сіль, у якій

R^2 являє собою феніл, що може бути заміщений 1-5 групами, вибраними з групи, що складається з C_{1-6} -алкілу, галоген- C_{1-6} -алкілу, -O-(C_{1-6} -алкілу), -O-(галоген- C_{1-6} -алкілу), галогену, C_{3-8} -циклоалкілу і -CN.

(2-13)

10 Сполука формули (I) або її сіль, у якій

R^2 являє собою феніл, що може бути заміщений 1 або 2 замісниками, вибраними з групи, що складається з галоген- C_{1-6} -алкілу і галогену.

(2-14)

Сполука формули (I) або її сіль, у якій

15 R^2 являє собою

i) тієніл, що може бути заміщений 1 або 2 замісниками, вибраними з групи, що складається з галоген- C_{1-6} -алкілу і галогену, або

ii) феніл, що може бути заміщений 1 або 2 замісниками, вибраними з групи, що складається з галоген- C_{1-6} -алкілу і галогену.

20 [0042] (3-1)

Сполука формули (I) або її сіль, у якій

R^3 є однаковими або відрізняються один від одного і кожний являє собою C_{1-6} -алкіл.

(3-2)

Сполука формули (I) або її сіль, у якій R^3 являє собою метил.

25 [0043] (4-1)

Сполука формули (I) або її сіль, у якій W являє собою C_{1-6} -алкілен.

(4-2)

Сполука формули (I) або її сіль, у якій W являє собою C_{1-3} -алкілен.

(4-3)

30 Сполука формули (I) або її сіль, у якій W являє собою метилен або етилен.

(4-4)

Сполука формули (I) або її сіль, у якій W являє собою метилен.

(4-5)

Сполука формули (I) або її сіль, у якій W являє собою етилен.

35 [0044] (5-1)

Сполука формули (I) або її сіль, у якій n дорівнює цілому числу від 0 до 4.

(5-2)

Сполука формули (I) або її сіль, у якій n дорівнює цілому числу від 0 до 2.

(5-3)

40 Сполука формули (I) або її сіль, у якій n дорівнює 0 або 1.

[0045] (6) Сполука формули (I) або її сіль, яка являє собою сполучення будь-яких двох або більше груп, що не є несумісними одна з одною, серед деяких варіантів здійснення кожної з груп, описаних у (1-1)-(5-3) вище. Її приклади включають сполуки або їх солі, показані нижче.

(6-1)

45 Сполука формули (I) або її сіль, у якій

R^1 є таким, як описано вище в (1-2),

R^2 є таким, як описано вище в (2-2),

R^3 є таким, як описано вище в (3-1),

W є таким, як описано вище в (4-1), і

50 n є таким, як описано вище в (5-1).

(6-2)

Сполука або її сіль, як описано вище в (6-1), у якій

R^1 є таким, як описано вище в (1-3),

R^2 є таким, як описано вище в (2-3),

55 W є таким, як описано вище в (4-2), і

n є таким, як описано вище в (5-3).

(6-3)

Сполука або її сіль, як описано вище в (6-2), у якій

R^2 є таким, як описано вище в (2-4), і

60 W є таким, як описано вище в (4-3).

(6-4)

Сполука або її сіль, як описано вище в (6-2), у якій

R¹ є таким, як описано вище в (1-6),

R² є таким, як описано вище в (2-14), і

W є таким, як описано вище в (4-3).

[0046] Приклади конкретних сполук, що входять у даний винахід, включають наступні сполуки і їх солі:

3-[(2S)-4-(5-[[4-(4-хлортіофен-2-іл)-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]пропанову кислоту,

3-[(3R)-4-(5-[[4-(3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)-3-метилпіперазин-1-іл]пропанову кислоту,

[(3R)-4-(5-[[4-(3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)-3-метилпіперазин-1-іл]оцтову кислоту,

3-(4-{5-[[4-(3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл}піперазин-1-іл)пропанову кислоту,

3-[(2R)-4-(5-[[4-(4-хлортіофен-2-іл)-5-[(2R)-2-етилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]пропанову кислоту,

3-[(3R)-3-метил-4-(5-[[5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-4-(4-(трифторметил)тіофен-2-іл]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)піперазин-1-іл]пропанову кислоту,

3-(4-{5-[[5-[(2R, 5R)-2,5-диметилпіролідін-1-іл]метил]-4-(3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл}піперазин-1-іл)пропанову кислоту і

3-[(2R)-4-(5-[[5-[(діетиламіно)метил]-4-(3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]пропанову кислоту.

[0047] В іншому варіанті здійснення приклади конкретних сполук, що входять у даний винахід, включають наступні сполуки і їх солі:

3-[(3S)-4-(5-[[4-(4-хлортіофен-2-іл)-5-[(2R)-2-етилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)-3-метилпіперазин-1-іл]пропанову кислоту,

3-(4-{5-[[4-(6-метокси-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл}піперазин-1-іл)пропанову кислоту,

3-[4-(5-[[4-(4-хлортіофен-2-іл)-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)піперазин-1-іл]пропанову кислоту,

[(3R)-4-(5-[[4-(4-хлортіофен-2-іл)-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)-3-метилпіперазин-1-іл]оцтову кислоту,

3-[4-(5-[[4-(4-хлортіофен-2-іл)-5-[(2R)-2-етилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)піперазин-1-іл]пропанову кислоту,

3-(4-{5-[[4-(3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-5-[[ізобутил(метил)аміно]метил]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл}піперазин-1-іл)пропанову кислоту,

3-[(2R)-4-(5-[[4-(4-хлортіофен-2-іл)-5-[(циклопропілметил)(метил)аміно]метил]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]пропанову кислоту,

3-(4-{5-[[5-[(2R, 5R)-2,5-диметилпіролідін-1-іл]метил]-4-(4-(трифторметил)тіофен-2-іл]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл}піперазин-1-іл)пропанову кислоту,

{(3R)-4-(5-[[5-[(діетиламіно)метил]-4-(3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)-3-метилпіперазин-1-іл}оцтову кислоту і

4-(5-[[5-[(2R, 5R)-2,5-диметилпіролідін-1-іл]метил]-4-(3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)піперазин-1-іл]оцтову кислоту.

[0048] Що стосується сполук формули (I), вони можуть існувати у вигляді таутомерів або геометричних ізомерів, залежно від типу замісників. У даному описі сполука формули (I), у деяких випадках, може бути описана тільки в одній формі ізомерів, але даний винахід включає інші ізомери, індивідуальні форми даних ізомерів або їх суміш.

Крім того, деякі сполуки формули (I) можуть мати асиметричні атоми вуглецю або асиметрію, у деяких випадках, і, відповідно, можуть існувати у вигляді оптичних ізомерів. Даний винахід включає індивідуальні форми оптичних ізомерів сполуки формули (I) або їх суміш.

[0049] Більше того, фармацевтично прийнятні проліки сполуки, представленої формулою (I), також включені в даний винахід. Фармацевтично прийнятні проліки стосуються сполуки, яка має групу, що може перетворюватися в аміногрупу, гідроксильну групу, карбоксильну групу або тому подібне шляхом сольовізу або у фізіологічних умовах. Приклади груп, що формують проліки, включають такі, як описано в Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985), або "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), vol. 7, Drug Design, 163-198.

[0050] Крім того, сіль сполуки формули (I) є фармацевтично прийнятною сіллю сполуки формули (I), і сполуки формули (I) можуть утворювати кислотно-адитивні солі або солі з

основами, залежно від типу замісників, у деяких випадках. Зокрема, їх приклади включають кислотно-адитивні солі з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, йодистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота і фосфорна кислота, і з органічними кислотами, такими як мурашина кислота, оцтова кислота, пропанова кислота, щавлева кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, молочна кислота, яблучна кислота, мигдальна кислота, винна кислота, дибензоїлвинна кислота, дитолілвинна кислота, лимонна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, аспарагінова кислота і глутамінова кислота, і солі з аніонами металів, такими як натрію, калію, магнію, кальцію й алюмінію, і з органічними основами, такими як метиламін, етиламін і етаноламін, солі з різними амінокислотами, такими як ацетиллейцин, лізин і орнітин, або похідними амінокислот, амонієві солі й інші.

[0051] На доповнення, даний винахід також включає різні гідрати або сольвати і кристалічні поліморфні речовини сполук формули (I) і їх солі. Крім того, даний винахід також включає сполуки, мічені різними радіоактивними або нерадіоактивними ізотопами.

[0052] Спосіб одержання

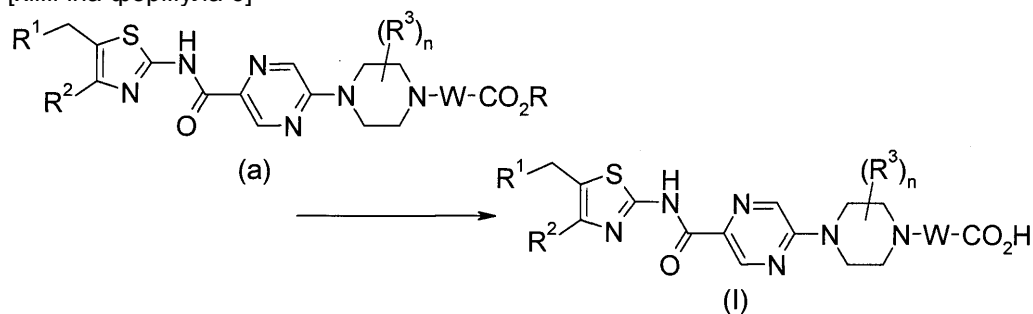
Сполука формули (I) або її сіль може бути одержана шляхом застосування різних відомих синтетичних способів, при використанні характеристик, оснований на її основній структурі або типах замісників. У той же час, залежно від типу функціональних груп, у деяких випадках, ефективним з точки зору методів одержання є захист функціональної групи відповідною захисною групою (група, що може бути легко перетворена у функціональну групу), на стадіях від вихідних речовин до проміжних продуктів. Приклади захисних груп включають групи, описані в "Greene's Protective Groups in organic Synthesis (4th edition, 2006)", edited by P. G. M. Wuts and T. W. Greene тощо, котрі можуть бути відповідним чином вибрані і використані залежно від умов реакції. У цих методах бажану сполуку можна одержати шляхом введення захисної групи для проведення реакції, і потім, при необхідності, видалити захисну групу.

Крім того, проліки сполуки формули (I) можуть бути одержані шляхом введення конкретної групи під час стадій від вихідних речовин до проміжних продуктів, у такому ж порядку, як зазначено вище для захисних груп, або шляхом проведення реакції з використанням одержаної сполуки формули (I). Реакція може бути здійснена шляхом застосування способів, відомих фахівцю в даній галузі техніки, таких як звичайна етерифікація, амідування і дегідратація.

Тут і нижче, будуть описані конкретні способи одержання сполуки формули (I) і сполуки формули (a), що є вихідною сполукою. Кожний зі способів одержання може бути здійснений з посиланням на документи, представлені в даному описі. Крім того, способи одержання за даним винаходом не обмежуються прикладами, як показано нижче.

[0053] Спосіб одержання 1

[хімічна формула 6]



(у якій R представляє C₁₋₆-алкіл, що буде застосовуватися далі).

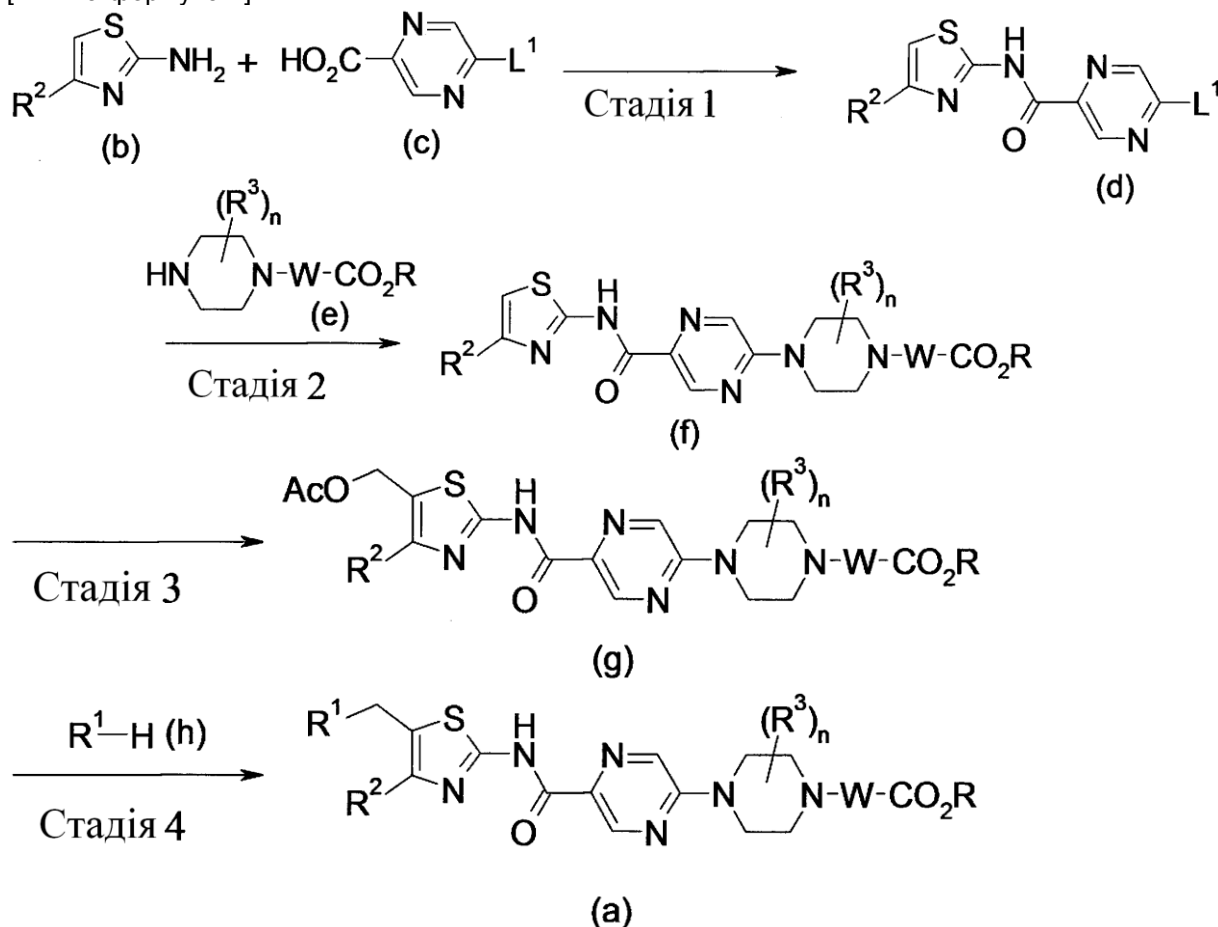
Дана реакція представляє спосіб одержання сполуки формули (I), що є сполукою даного винаходу, шляхом видалення захисту у сполуки формули (a).

Дану реакцію здійснюють при використанні сполуки формули (a) і реагенту для видалення захисту в еквівалентних кількостях або у надлишковій кількості будь-якого з них, при перемішуванні одержаної суміші в температурних умовах в інтервалі від охолодження до нагрівання при кип'ятінні зі зворотним холодильником, звичайно протягом від 0,1 години до 5 днів, у розчиннику, що інертний у реакції, або без розчинника. Приклади використовуваного розчинника звичайно не обмежуються, але включають спирти, такі як метанол, етанол, н-пропанол тощо, N,N-диметилформамід, тетрагідрофуран тощо. Крім того, у деяких випадках, найбільш придатним для даної реакції є змішаний розчинник з даного розчинника і води. Приклади реагенту для видалення захисту звичайно не обмежуються, але включають основи,

такі як водний розчин гідроксиду натрію, водний розчин гідроксиду калію тощо, і кислоти, такі як хлористоводнева кислота, трифтороцтова кислота тощо.

[0054] Спосіб одержання 2

[хімічна формула 7]



(у якій L^1 являє собою відхідну групу, що буде застосовуватися далі).

[0055] Даний спосіб одержання представляє спосіб одержання сполуки формули (a), що є вихідною речовиною для сполуки формули (I). Тут приклади L^1 включають хлор тощо.

Стадія 1

Дана стадія є стадією одержання сполуки формули (d) шляхом піддавання сполуки формули (b) і сполуки формули (c) реакції амідування.

Дану реакцію здійснюють при використанні сполуки формули (b) і сполуки формули (c) в еквівалентних кількостях або у надлишковій кількості будь-якої з них, при перемішуванні одержаної суміші в температурних умовах в інтервалі від охолодження до нагрівання, переважно при від -20°C до 60°C , звичайно протягом від 0,1 години до 5 днів, у розчиннику, що інертний у реакції, у присутності конденсуючого реагенту. Приклади використовуваного розчинника звичайно не обмежуються, але включають ароматичний вуглеводень, такий як бензол, толуол, ксилол тощо, галогенований вуглеводень, такий як дихлорметан, 1,2-дихлоретан, хлороформ тощо, прості ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксіетан, циклопентилметиловий ефір тощо, N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид, етилацетат, ацетонітрил, воду або їх суміш. Приклади конденсуючого реагенту включають, але не обмежуються ними, 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмід або його гідрохлорид, дициклогексилакарбодіїмід, 1,1'-карбонілдіїмідазол, азид дифенілфосфору, оксихлорид фосфору, гексафторфосфат N-[[[(1Z)-1-ціано-2-етоксі-2-оксоетиліден]аміно]окси](морфолін-4-іл)метиле]-N-метилметанамінію (COMU) тощо. Переважним у деяких випадках для даної реакції може бути використання добавки (наприклад, 1-гідроксибензотриазолу), і, в деяких випадках, для плавного процесу реакції може бути вигідне здійснення даної реакції в присутності органічної основи, такої як триетиламін, N,N-діізопропілетиламін, N-метилморфолін тощо, або неорганічної основи, такої як карбонат калію, карбонат натрію, гідроксид калію тощо.

Крім того, також можна використовувати спосіб, у якому карбонову кислоту (с) перетворюють у її реакційноздатне похідне, і потім реакційноздатне похідне піддають взаємодії з аміном (b). Приклади реакційноздатного похідного карбонової кислоти включають галогенангідриди кислот, одержані взаємодією з галогенуючим агентом, таким як оксихлорид фосфору, тіонілхлорид або тому подібне, змішані ангідриди кислот, одержані взаємодією з ізобутилхлорформіатом, або тому подібне, і активні складні ефіри, одержані конденсацією з 1-гідроксибензотриазолом, або тому подібне. Реакція таких реакційноздатних похідних і сполуки (b) може бути здійснена в температурних умовах в інтервалі від охолодження до нагрівання, переважно при від -20 °C до 60 °C, у розчиннику, що інертний у реакції, такому як галогенований вуглеводень, ароматичний вуглеводень, прості ефіри тощо.

Посилання

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

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

[0056] Стадія 2

Дана стадія є стадією одержання сполуки формули (f) шляхом взаємодії сполуки формули (d) зі сполукою формули (e).

Дану реакцію здійснюють при використанні сполуки формули (d) і сполуки формули (e) в еквівалентних кількостях або у надлишковій кількості будь-якої з них, при перемішуванні одержаної суміші в температурних умовах в інтервалі від охолодження до нагрівання при кип'ятінні зі зворотним холодильником, переважно при 0-80 °C, звичайно протягом від 0,1 години до 5 днів, у розчиннику, що інертний у реакції, або без розчинника. Приклади використовуваного розчинника звичайно не обмежуються, але включають ароматичний вуглеводень, такий як бензол, толуол, ксилол тощо, прості ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксіетан тощо, галогенований вуглеводень, такий як дихлорметан, 1,2-дихлоретан, хлороформ тощо, N,N-диметилформамід, N-метилпіролідон, диметилсульфоксид, етилацетат, ацетонітрил або їх суміш. Може бути вигідним, у деяких випадках, для забезпечення плавності процесу реакції здійснювати дану реакцію в присутності органічної основи, такої як триетиламін, N,N-діізопропілетиламін, N-метилморфолін тощо, або неорганічної основи, такої як карбонат калію, карбонат натрію, гідроксид калію тощо.

Посилання

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

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

[0057] Стадія 3

Дана стадія є стадією одержання сполуки формули (g) шляхом введення ацетоксиметильної групи в положення 5 тіазолу сполуки формули (f). Сполуку формули (f) піддають взаємодії з водним розчином формальдегіду або параформальдегіду в присутності розчинника оцтової кислоти, яка може бути здійснена в температурних умовах в інтервалі від кімнатної температури до нагрівання при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Крім того, реакція може бути здійснена шляхом додавання оцтової кислоти в розчинник, що інертний у реакції, такий як галогенований вуглеводень, ароматичний вуглеводень, прості ефіри тощо, замість розчинника оцтової кислоти. На доповнення, реакція може бути здійснена шляхом додаткового додавання оцтового ангідриду.

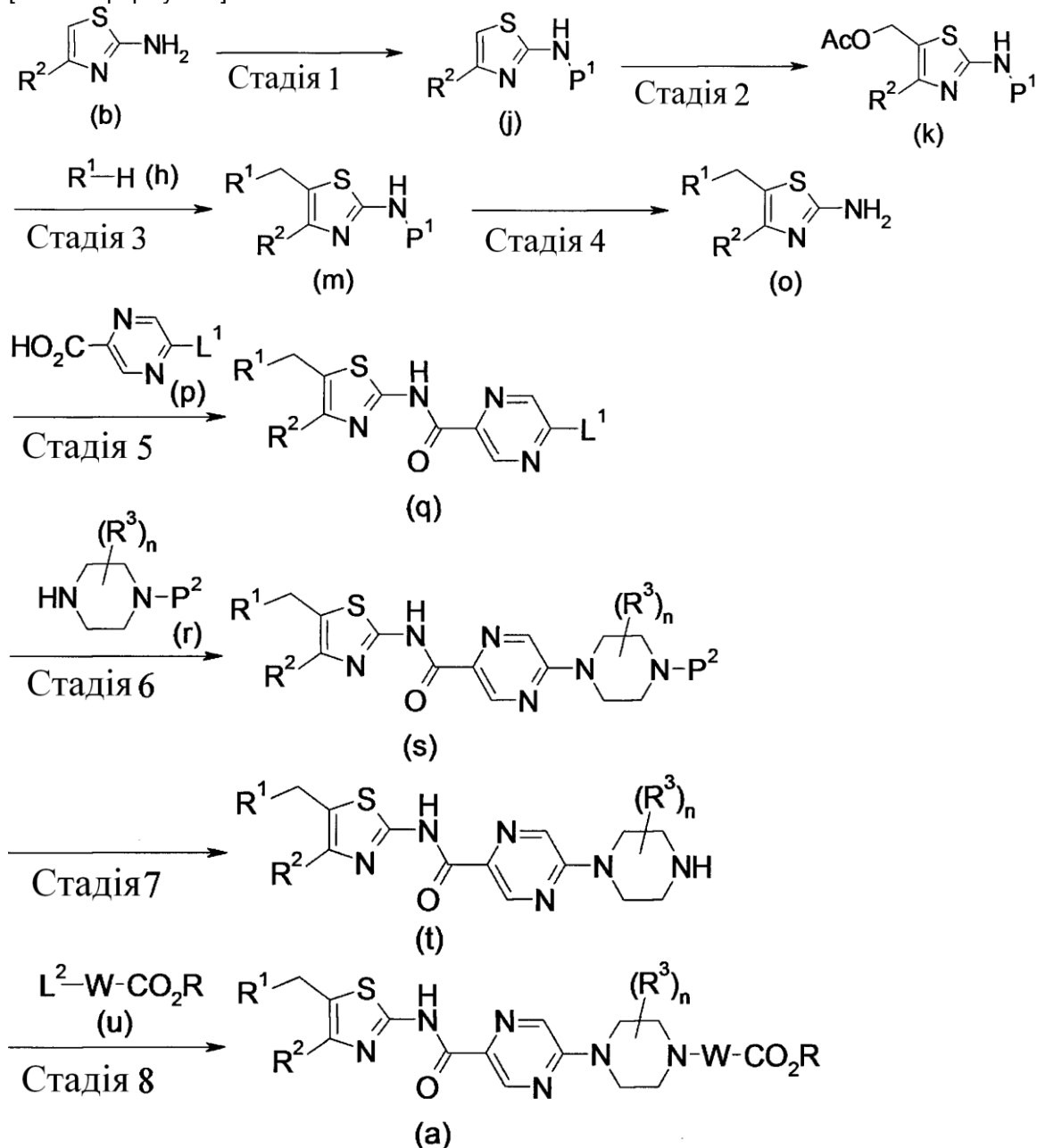
[0058] Стадія 4

Дана стадія є стадією одержання сполуки формули (a) шляхом взаємодії сполуки формули (g) зі сполукою формули (h) в основних умовах. Дана реакція може бути здійснена шляхом взаємодії сполуки формули (g) зі сполукою формули (h) у присутності органічної основи, такої як триетиламін і N,N-діізопропілетиламін, в органічному розчиннику, що інертний у реакції, такому як галогенований вуглеводень, ароматичний вуглеводень, прості ефіри, складні ефіри, ацетонітрил, N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид, N-метилпіролідон тощо. Крім того, сполука формули (h) також може бути використана в надлишковій кількості замість органічного розчинника. Реакція може бути здійснена в температурних умовах в інтервалі від охолодження до кімнатної температури; від кімнатної температури до нагрівання або від кімнатної температури до кип'ятіння зі зворотним холодильником.

На доповнення, сполука формули (a) може бути безпосередньо одержана без виділення сполуки формули (g), шляхом додавання сполуки формули (h) у реакційну суміш на стадії 3.

[0059] Спосіб одержання 3

[хімічна формула 8]

(у якій P¹ і P² кожний представляє захисну групу, і L² представляє відхідну групу).

[0060] Даний спосіб одержання є іншим способом одержання сполуки формули (a), яка є вихідною речовиною для сполуки формули (l). Тут, як захисні групи, представлені P¹ і P², можуть бути використані аміногрупи, описані в "Protective Groups in organic Synthesis" written by Wuts and Greene, 4th edition, John Wiley & Sons Inc., 2006 тощо. Приклади P¹ включають ацетил, трифторацетил тощо, приклади P² включають трет-бутоксикарбоніл тощо, і приклади L² включають бром тощо.

[0061] Стадія 1

Дана стадія є стадією захисту аміногрупи сполуки (b). Тут, дана реакція може бути здійснена з посиланням на "Protective Groups in organic Synthesis" written by Wuts and Greene, 4th edition, John Wiley & Sons Inc., 2006.

Стадія 2

Дана стадія є стадією одержання сполуки формули (k) шляхом введення ацетоксиметильної групи в положення 5 тіазолу сполуки формули (j). Реакційні умови є такими ж, як на стадії 3 способу одержання 2.

Стадія 3

Дана стадія є стадією одержання сполуки формули (m) шляхом взаємодії сполуки формули (h) і сполуки формули (k) в основних умовах. Реакційні умови є такими ж, як на стадії 4 способу одержання 2.

Стадія 4

- 5 Дана стадія є стадією видалення захисної групи P^1 для аміногрупи сполуки (m). У даному випадку, дана реакція може бути здійснена з посиланням на "Protective Groups in organic Synthesis" written by Wuts and Greene, 4th edition, John Wiley & Sons Inc., 2006.

Стадія 5

- 10 Дана стадія є стадією одержання сполуки формули (q) шляхом піддавання сполуки формули (o) і сполуки формули (p) реакції амідування. Реакційні умови є такими ж, як на стадії 1 способу одержання 2.

Стадія 6

Дана стадія є стадією одержання сполуки формули (s) шляхом взаємодії сполуки формули (q) зі сполукою формули (r). Реакційні умови є такими ж, як на стадії 2 способу одержання 2.

- 15 Стадія 7

Дана стадія є стадією видалення захисної групи P^2 сполуки формули (s).

Дана стадія може бути здійснена з посиланням на "Protective Groups in organic Synthesis" written by Wuts and Greene, 4th edition, John Wiley & Sons Inc., 2006.

Стадія 8

- 20 Дана стадія є стадією одержання сполуки формули (a) шляхом взаємодії сполуки формули (t) і сполуки формули (u). Дану реакцію здійснюють при використанні сполуки (t) і сполуки (u) в еквівалентних кількостях або у надлишковій кількості будь-якої з них, і перемішують одержану суміш у температурних умовах в інтервалі від охолодження до нагрівання при кип'ятінні зі зворотним холодильником, переважно при 0-100 °C, звичайно протягом від 0,1 години до 5 днів, у розчиннику, що інертний у реакції, або без розчинника. Приклади використовуваного розчинника звичайно не обмежуються, але включають ароматичний вуглеводень, такий як бензол, толуол, ксилол тощо, прості ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксітан тощо, галогенований вуглеводень, такий як дихлорметан, 1,2-дихлоретан, хлороформ тощо, N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид, N-метилпіролідон, етилацетат, ацетонітрил або їх суміш. Може бути вигідним у деяких випадках для забезпечення плавності процесу реакції здійснювати дану реакцію в присутності органічної основи, такої як триетиламін, N,N-діізопропілетиламін, N-метилморфолін тощо, або неорганічної основи, такої як карбонат калію, карбонат натрію, гідроксид калію тощо.
- 25
- 30

Посилання

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

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

- 40 [0062] Сполуку формули (I) виділяють і очищують у вигляді її вільної сполуки або солі, її гідрату, сольвату або кристалічної поліморфної речовини. Сіль сполуки формули (I) також може бути одержана загальноприйнятими способами.

Виділення й очищення здійснюють із застосуванням загальних хімічних методів, таких як екстракція, фракціонування кристалізація і різні типи фракційної хроматографії.

- 45 Різні ізомери можуть бути одержані шляхом розділення відповідної вихідної сполуки або розділюваних ізомерів при використанні відмінностей у фізико-хімічних властивостях. Наприклад, оптичні ізомери можуть бути одержані загальними методами оптичного розділення рацемічних сполук (наприклад, фракціонуваною кристалізацією, що переводить сполуку в діастереомерну сіль з оптично активною основою або кислотою; хроматографією, що використовує хіральну колонку або тому подібне; і інші) або можуть бути одержані з відповідної оптично активної вихідної сполуки.
- 50

[0063] Фармакологічну активність сполуки формули (I) підтверджували наступними тестами.

Приклад тестування 1. Оцінка активності позитивного алостеричного модулятора мускаринового рецептора M_3

а) Конструювання вектора експресії мускаринового рецептора M_3 людини

- 55 Ген мускаринового рецептора M_3 людини (код доступу генбанку №: NM_000740.2) вбудовували у вектор експресії pcDNA3.1TM (Life Technologies).

б) Конструювання стабільної клітинної експресії мускаринового рецептора M_3 людини

- Вектор експресії мускаринового рецептора M_3 людини вбудовували в клітину CHO-K1 (ATCC №: CCL-61). Вбудовування здійснювали відповідно до прикладених інструкцій, використовуючи агент трансфекції, ліпофектамін (zareestrovana торгова марка) 2000 Reagent (Life
- 60

Technologies). Дані клітини інкубували в альфа-мінімально модифікованому живильному середовищі Ігла (α -MEM), що включає 2 мМ глутамін, 10 % фетальну бичачу сироватку і 2 мг/мл генетицину (zareєстрована торгова марка) (Life Technologies), протягом 4 тижнів до одержання резистентних до ліків клонів.

5 с) Вимірювання концентрації внутрішньоклітинного Ca^{2+}

Клітини, одержані вище в b), суспендували в α -MEM, що включає 2 мМ глутамін, 10 % фетальну бичачу сироватку і 0,2 мг/мл генетицину (zareєстрована торгова марка), у кількості від 1,2 до $1,5 \times 10^4$ клітин/ямку за день перед експериментом, розподіляли в 384-ямковий планшет (модель № 355962, BD Biosciences) і інкубували протягом ночі при 37 °C і 5 % CO_2 . Середовище заміняли завантажувальним буфером (аналітичний буфер (збалансований сольовий розчин Хенкса (HBSS), 1 г/л BSA, 20 мМ HEPES (pH 7,5) і 2,5 мМ пробенецид), включаючи 3,1 мкМ Fluo 4-AM (Dojindo Laboratories)) і інкубували протягом близько 2 годин при кімнатній температурі. Після цього, клітини промивали в пристрої для промивання планшетів ELx405™ (BIO-TEK Instrument, Inc.) із системою аналітичного буфера і подавали в систему для визначення концентрації внутрішньоклітинного Ca^{2+} (FLIPR^{tetra} (zareєстрована торгова марка), Molecular Device Co.). Тестовані речовини (з кінцевою концентрацією 1 мкМ або 10 мкМ) і карбахол (Sigma, з кінцевою концентрацією від 0,0024 нМ до 10 мкМ), які, кожне, були попередньо розчинені в аналітичному буфері, поміщали в FLIPR^{tetra} (zareєстрована торгова марка). Тестовані речовини додавали до клітин у пристрої, і через приблизно 5 хвилин додавали карбахол до клітин. Вимірювали збільшення ступеня концентрації внутрішньоклітинного Ca^{2+} під дією карбахолу (довжина хвилі збудження від 470 нм до 495 нм і довжина хвилі флуоресценції від 515 нм до 575 нм).

Для активності алостеричного позитивного модулятора мускаринового рецептора M_3 зсув у бік до нижчої концентрації тестованої речовини кривої концентрація карбахолу-відповідь використовували як індекс. Тобто, мінімальне значення у відповідь на карбахол була узята за 0 %; максимальне значення у відповідь на карбахол була узята за 100 % із кривої концентрація карбахолу-відповідь; концентрацію карбахолу, що викликає 50 % відповідь розраховували як значення EC_{50} , з використанням методу нелінійної регресії моделі Sigmoid-E_{max}, і, таким чином, визначали активність алостеричного позитивного модулятора мускаринового рецептора M_3 шляхом ділення значення EC_{50} карбахолу за відсутності тестованої речовини на значення EC_{50} карбахолу у присутності тестованої речовини. Наприклад, коли значення EC_{50} карбахолу за відсутності тестованої речовини складало 0,1 мкМ, і значення EC_{50} карбахолу в присутності тестованої речовини складало 0,01 мкМ, значення активності алостеричного позитивного модулятора мускаринового рецептора M_3 ставало рівним 10, указуючи на те, що тестована речовина викликає десятикратний зсув значення EC_{50} у бік низької концентрації. У таблицях нижче, у колонках 10 мкМ (-кратний зсув) показані значення, коли тестовану речовину додавали при кінцевій концентрації 10 мкМ, і в колонках 1 мкМ (-кратний зсув) показані значення, коли тестовану речовину додавали при кінцевій концентрації 1 мкМ.

40 Приклад тестування 2. Оцінка активності клітинної проліферації с-Mpl людини з введеним Ba/F3

Активність клітинної проліферації с-Mpl людини з введеним Ba/F3 вимірювали наступним чином.

45 Як позитивний контроль використовували гідрохлорид 1-(5-([4-(4-хлортіофен-2-іл)-5-((2R)-2-метилпіролідін-1-іл)метил]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл)-3-фторпіридин-2-іл)піперидин-4-карбонової кислоти, описаний у вигляді прикладу 315 у патентному документі 1, представленого формулою (A1) вище. Крім того, відомо, що дана сполука має гарну активність відносно клітинної проліферації с-Mpl людини з введеним Ba/F3, як описано в таблиці 1 патентного документа 1.

а) Конструювання вектора експресії рецептора с-Mpl людини

50 Ген рецептора с-Mpl людини (код доступу генбанку №: M90102.1) трансфікували у вектор експресії pEF-BOS (Nucleic Acids Research, 18: pp. 5322 (1990)).

б) Конструювання рецептора стабільної клітинної експресії с-Mpl людини

55 Вектор експресії рецептора с-Mpl людини вбудовували в Ba/F3-клітини (RIKEN BRC: RCB0805). Для вбудовування використовували метод електропорації. pEF-BOS-с-Mpl (10 мкг), pSV2bsr (1 мкг, Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.) і 1×10^7 клітин Ba/F3 вводили в кювети із шириною зазору 0,4 см, і електропорацію проводили в умовах 1,5 кВ (25 мкФ) у генному генераторі імпульсів (zareєстрована торгова марка) (BioRad). Дані клітини інкубували в середовищі RPMI-1640, доповненому 0,5 % WEHI кондиціонованим середовищем (BD Biosciences) і 10 % фетальною бичачою сироваткою, протягом 3 днів, і, після цього, одержані

клітини інкубували протягом 30 днів у середовищі RPMI-1640, до якого додатково додавали 10 мкг/мл бластицидину, тим самим одержували резистентні клони.

с) Вимірювання активності клітинної проліферації

- Клітини, одержані в б) вище, поміщали в середовище RPMI-1640, доповнене 0,5 % WEHI кондиціонованим середовищем і 10 % фетальною бичачою сироваткою, і використовували. За день перед експериментом, тестовані речовини (з кінцевою концентрацією від 100 нМ до 10 мкМ), що були розчинені в середовищі для аналізів (середовище RPMI-1640, доповнене 10 % фетальною бичачою сироваткою), додавали в 384-ямковий планшет (модель № 781185, Greiner bio-one). Клітини, після заміни середовища середовищем для аналізу, поміщали в 384-ямковий планшет, у який було додано тестовану речовину в кількості 1×10^4 клітин/ямку, і інкубували протягом ночі при 37 °C і 5 % CO₂. На день експерименту, розчин з набору для підрахунку клітин (Dojindo Laboratories) додавали в кожну ямку 384-ямкового планшета, і клітини інкубували протягом близько 5 годин при 37 °C і 5 % CO₂. Після цього, вимірювали поглинаючу здатність (довжина хвилі поглинання 450 нм) для кожної ямки за допомогою Safire² (zareєстрована торгова марка) (TECAN), і використовували як індекс для числа клітин. Крім того, як негативний контроль, одержували клітини, до яких не додавалися тестовані речовини.

- Приймаючи поглинаючу здатність ямки, до якої тестовану речовину не додавали, за 0 %, і приймаючи поглинаючу здатність, у випадку, коли позитивний контроль був доданий з кінцевою концентрацією 1 мкМ, за 100 %, розраховували коефіцієнт клітинної проліферації (%) з поглинаючої здатності ямки, до якої тестована речовина була додана. З одержаних результатів, концентрацію тестованої речовини, що виявляє 30 % проліферацію, при застосуванні методу нелінійної регресії моделі Sigmoid-Emax, розраховували як значення EC₃₀.

- [0064] Комбінації активності алостеричного позитивного модулятора мускаринового рецептора M₃ (-кратний зсув) і активності клітинної проліферації с-Mpl людини з введенням Ba/F3 (значення EC₃₀, нМ) деяких сполук прикладів даного винаходу показані в таблицях 1 і 2. При цьому "Пр." позначає номер прикладу сполуки, як описано пізніше (це застосовується далі).

[0065]

Таблица 1

Пр.	Приклад тестування 1		Приклад тестування 2
	10 мкМ (-кратний зсув)	1 мкМ (-кратний зсув)	EC ₃₀ (нМ)
3	253	101	780
4	200	25	>3000
10	87	21	>10000
11	226	33	>10000
12	178	33	>10000
13	326	43	>10000
15	159	31	>10000
17	109	15	>10000
21	149	25	>10000
27	330	31	>10000
28	108	36	5300
33	182	40	>10000
34	116	18	>10000
41	160	43	>10000
42	141	39	>10000
43	224	76	>10000
46	199	29	>10000
48	113	27	>10000
49	224	67	>10000
50	190	108	2300
51	287	102	2600
52	196	36	>10000
54	134	36	>10000
60	235	33	9700
61	229	35	1300

Таблиця 1

Пр.	Приклад тестування 1		Приклад тестування 2
	10 мкМ (-кратний зсув)	1 мкМ (-кратний зсув)	ЕС ₅₀ (нМ)
62	195	37	>10000
63	186	39	>10000
64	128	23	>10000
65	90	24	>10000
67	114	40	>10000
69	177	27	>10000

[0066]

Таблиця 2

Пр.	Приклад тестування 1		Приклад тестування 2
	10 мкМ (-кратний зсув)	1 мкМ (-кратний зсув)	ЕС ₅₀ (нМ)
71	151	28	>10000
72	152	31	>10000
79	171	60	1800
81	94	89	500
82	43	11	>10000
91	139	19	>10000
92	203	30	>10000
95	233	91	3000
97	121	55	2800
100	229	82	3200
101	112	64	2700
103	307	202	1700
104	195	75	>10000
106	270	41	>10000
107	318	73	>10000
108	169	56	>10000
109	191	30	>10000
111	627	203	5000
118	167	57	>10000
119	503	110	>10000
124	101	28	>10000
126	318	79	>10000
128	192	73	8000
129	148	67	>10000
130	151	95	>10000
132	41	15	>10000
133	164	30	>10000
135	204	25	>10000
140	158	28	>10000
141	159	45	>10000
142	160	52	4700
143	81	65	7800

- 5 [0067] У прикладі тестування 1 у значного числа сполук прикладів, що були піддані даному тесту, значення ЕС₅₀ зміщаються майже 100-кратно або більше у бік нижчої концентрації при додаванні в 10 мкМ, і значення ЕС₅₀ майже десятикратно або більше зміщаються у бік нижчої концентрації при додаванні в 1 мкМ. Крім того, для деяких сполук прикладів даного винаходу, з точки зору самих сполук, що не змінюють концентрацію внутрішньоклітинного Ca²⁺, було
- 10 виявлено, що ці сполуки не мають агоністичну активність відносно мускаринового рецептора М₃.

[0068] Крім того, у прикладі тестування 2 було виявлено, що значне число сполук прикладів, що були піддані даному тесту, має слабку активність клітинної проліферації с-Mpl людини з введенням Ba/F3 або взагалі не має.

5 Сполука даного винаходу використовується як засіб для профілактики або лікування захворювань сечового міхура/сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура за допомогою мускаринового рецептора M_3 , як алостеричний позитивний модулятор мускаринового рецептора M_3 , і при цьому переважно має слабку або непідвищену дію на тромбоцити, оснований на активності клітинної проліферації с-Mpl із введенням Ba/F3.

10 З іншого боку, у таблиці 1 патентного документа 1 вище показано, що сполука прикладу 315, представлена вище формулою (A1), має активність клітинної проліферації с-Mpl із введенням Ba/F3 зі значенням EC_{50} , що дорівнює 3,2 нМ.

[0069] Приклад тестування 3. Вплив на індуковане стимуляцією електричним полем скорочення ізольованого сечового міхура щурів

15 Що стосується впливу на скорочення сечового міхура залежно від стимуляції нерва *in vitro*, вимірювали вплив сполук прикладів даного винаходу на індуковане стимуляцією в електричному полі скорочення ізольованого сечового міхура щурів наступним чином. Готували зразок сечового міхура шириною близько 2 мм і довжиною близько 10 мм у подовжньому напрямку ізольованого сечового міхура самок щурів Sprague-Dawley (SD) (Японія SLC, Inc.). Одержані зразки сечового міхура суспендували в інкубаторі органів, заповненому 10 мл розчину

20 Кребса-Хенселейта. Розчин Кребса-Хенселейта аерували при 95 % O_2 і 5 % CO_2 і витримували при 37 °C. Після проведення стабілізації при початковій напрузі 1 г, скорочення викликали двічі за допомогою 60 мМ KCl. Після стабілізації зразка розчином Кребса-Хенселейта, скорочення викликали проведенням стимуляції в електричному полі 20 В за допомогою пристрою для електричної стимуляції (Nihon Kohden) (частота стимуляції: 8 Гц, тривалість імпульсу: 0,3 мсек., і час стимуляції: 10 секунд). Шляхом повторення трансмуральної електричної стимуляції з інтервалом 2 хвилини, напругу регулювали, з одержанням довжини скорочення приблизно на 50 % скорочувальної відповіді при 20 В. Після стабілізації стимуляції скорочення електричним полем, додавали 10 мкМ тестованої речовини, попередньо розчиненої в 100 %

30 диметилсульфоксиді (кінцеві концентрації 3 мкМ, 10 мкМ і 30 мкМ). Тестовані речовини сукупно вводили в послідовних концентраціях після стабілізації скорочувальної відповіді при низькій концентрації. Відповідь приймали в персональному комп'ютері через PowerLab (зареєстрована торгова марка) (AD Instruments, Inc.) і аналізували за допомогою LabChart (зареєстрована торгова марка) (AD Instruments, Inc.). Після того, як обчислювали площу під кривою (площа під кривою, AUC) відповіді на кожну концентрацію і значення перед обробкою тестованою речовиною приймали за 100 %, розраховували посилення швидкості (% від початкової) скорочення ізольованого сечового міхура після обробки тестованою речовиною.

[0070] Посилення швидкості скорочення ізольованого сечового міхура, викликане деякими сполуками прикладів при 10 мкМ, показані в таблиці 3.

40 Крім того, було підтверджено, що всі сполуки прикладів, що були піддані даному тесту, не викликають скорочення в стані, при якому відсутня електрична стимуляція, і сполуки самі по собі не надають впливу на скорочення сечового міхура.

[0071]

Таблиця 3

Пр.	Посилення швидкості (% від початкової) скорочень ізольованого сечового міхура
3	152
10	161
11	123
13	126
15	124
21	141
28	123
34	137
42	158
43	179
46	132

Таблиця 3

Пр.	Посилення швидкості (% від початкової) скорочень ізольованого сечового міхура
48	143
49	153
50	183
51	151
52	132
60	144
61	176
64	162
65	127
67	116
72	157
82	158
95	150
109	183
119	154
124	132
133	151
135	139
140	161
141	121
142	196
143	140

[0072] Із наведеного вище було підтверджено, що сполуки прикладів, які були піддані даному тесту, не викликають скорочувальної дії на ізольований сечовий міхур щурів, але мають вплив посилення скорочення, індукованого стимуляцією електричним полем.

5 [0073] Приклад тестування 4. Вплив на індукований стимуляцією тазового нерва підйом внутрішньоміхурового тиску у анестезованих щурів

Вплив сполук прикладів даного винаходу на індукований стимуляцією тазового нерва підйом внутрішньоміхурового тиску при використанні щурів як вплив на скорочення сечового міхура залежно від стимуляції нерва *in vivo*, вимірювали наступним чином. Використовували самок щурів SD (Japan SLC, Inc.) і розтинали нижню частину живота на середній лінії під анестезією 10 пентобарбіталом (50 мг/кг *v.o.*). Після лігування і розтинання сечоводу на обох сторонах, вставляли канюлю (PE-50) для вимірювання внутрішньоміхурового тиску в сечовому міхурі з зовнішнього відкриття сечовипускального каналу і фіксували кліпсом. Після ін'єкції приблизно 200 мкл фізіологічного розчину через канюлю, вставлену в сечовий міхур, іншу сторону 15 підключали до перетворювача тиску для вимірювання внутрішньоміхурового тиску. Під спостереженням через стереоскопічний мікроскоп тазовий нерв поблизу сечового міхура оголювали і вводили електрод для стимуляції нерва (унікальний медичний). Черевну порожнину заповнювали мінеральним маслом (MP BIOMEDICALS). Після надання післяопераційного стабілізаційного періоду, тазовий нерв піддавали електричній стимуляції (напруга стимуляції: 10 В, частота стимуляції: 8 Гц, тривалість імпульсу: 0,3 мсек., і час стимуляції: 10 секунд), щоб викликати підйом внутрішньоміхурового тиску, використовуючи електричний стимулятор (Nihon Kohden). Повторюючи електричну стимуляцію в інтервалі 2 хвилин при регулюванні напруги, напругу коректували для одержання приблизно від 50 % до 70 % підйому внутрішньоміхурового тиску, викликаного при 10 В. Після цього, повторенням електричної стимуляції в інтервалі 10 25 хвилин, збільшення внутрішньоміхурового тиску, викликане електричною стимуляцією, стабілізували три рази або більше, і потім вводили тестовану речовину (кількість, що вводиться, 3 мг/кг) через катетер, вставлений у вену, в об'ємі 1 мл/кг, таким чином вимірювали ефект тестованої речовини на підйом внутрішньоміхурового тиску протягом 1 години. Тестовану речовину розчиняли у воді, доповнений 10 % диметилсульфоксидом і 10 % кремофором.

30 Відповідь вносили в персональний комп'ютер через PowerLab (зареєстрована торгова марка) і аналізували за допомогою LabChart (зареєстрована торгова марка). AUC розраховували для кожного підйому внутрішньоміхурового тиску, обчислювали швидкість

підйому внутрішньоміхурового тиску (% від початкової) після обробки тестованою речовиною, приймаючи середнє значення виміряних три рази значень перед обробкою тестованою речовиною за 100 %, і максимальний ефект за період протягом однієї години після введення сполуки розглядали як ефект тестованої речовини.

- 5 [0074] Швидкості підйому (% від початкової) внутрішньоміхурового тиску при введенні деяких сполук прикладів при 3 мг/кг показані в таблиці 4.

[0075]

Таблиця 4

Пр.	Швидкість підйому (% від початкової) внутрішньоміхурового тиску
3	251
10	145
11	132
13	132
15	142
21	155
28	184
34	134
42	149
43	125
46	126
48	121
49	172
50	207
51	223
52	129
60	130
61	129
64	135
65	128
67	126
72	155
82	138
95	239
109	180
119	173
124	143
133	150
135	168
140	148
141	175
142	199
143	172

- 10 [0076] Крім того, було підтверджено, що сполуки прикладів, оцінені в даному тесті, не викликають підйому внутрішньоміхурового тиску в стані, при якому електрична стимуляція не проводилася, і сполуки самі по собі не викликають підйому внутрішньоміхурового тиску.

- 15 [0077] Із наведеного вище, було підтверджено, що сполуки прикладів, перерахованих у таблиці 4, самі по собі не впливають на підйом внутрішньоміхурового тиску, але мають дію, що підсилює вплив на індукований електричною стимуляцією тазового нерва підйом внутрішньоміхурового тиску у анестезованих щурів.

- 20 [0078] Як показано в результатах кожного з випробувань вище, було підтверджено, що сполука формули (I) має активність алостеричного позитивного модулятора мускаринового рецептора M₃ і, крім того, підсилює скорочення сечового міхура залежним від стимуляції нерва in vitro чином, а також підсилює підйом внутрішньоміхурового тиску залежно від стимуляції нерва in vivo. Відповідно, сполука формули (I) може використовуватися для запобігання або

лікування захворювань сечового міхура/сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура за допомогою мускаринового рецептора М₃, зокрема дисфункції сечовипускання або дисфункції накопичення сечі при захворюваннях сечового міхура/сечовипускального каналу. Сполука формули (I) може бути використана для профілактики або лікування, наприклад, дисфункції сечовипускання або дисфункції накопичення сечі в гіпоактивному сечовому міхурі, гіпотонічного сечового міхура, аконтрактивного (що не скорочується) сечового міхура, гіпоактивності детрузора, нейрогенного сечового міхура, недостатності розслаблення сечовипускального каналу, зовнішньої детрузорно-сфінктерної дисинергії, гіперактивності сечового міхура, частоти сечовипускання, ноктурії, нетримання сечі, аденоми передміхурової залози, інтерстиціального циститу, хронічного простатиту і каменів сечовивідних шляхів. Зокрема, сполука формули (I) може бути використана для профілактики або лікування дисфункції сечовипускання або дисфункції накопичення сечі в гіпоактивному сечовому міхурі, гіпотонічного сечового міхура, аконтрактивного сечового міхура, гіпоактивності детрузора і нейрогенного сечового міхура.

Крім того, сполука формули (I) може стати лікувальним препаратом, що є чудовим з точки зору безпеки, оскільки сполука сама по собі не надає агоністичного впливу на мускаринові рецептори М₃, але здійснює вплив на посилення скорочення сечового міхура залежним від стимуляції нерва чином, і, відповідно, дає можливість уникнути холінергічних побічних ефектів, про які повідомлялося як про такі, що викликаються існуючими лікарськими засобами.

[0079] Фармацевтична композиція, яка містить один або два або більше видів сполуки формули (I) як активний інгредієнт, може бути одержана при використанні ексципієнта, який звичайно використовується в даній галузі техніки, тобто ексципієнта для одержання фармацевтичних препаратів, носія для одержання фармацевтичних препаратів тощо, згідно зі звичайно застосовуваними способами.

Введення може бути досягнуто або шляхом перорального введення у вигляді таблеток, пігулок, капсул, гранул, порошків, розчинів тощо, або шляхом парентерального введення за допомогою ін'єкції, такої як внутрішньосуглобові, внутрішньовенні і внутрішньом'язові ін'єкції, супозиторіїв, трансдермальних рідких препаратів, мазей, трансдермальний пластирів, черезслизових рідких препаратів, черезслизових патчів, інгаляторів тощо.

[0080] Як тверда композиція для перорального введення можуть бути використані таблетки, порошки, гранули тощо. У таких твердих композиціях один тип або два або більше типів активних інгредієнтів змішують із щонайменше одним неактивним ексципієнтом. При звичайних методах композиція може містити неактивні добавки, такі як лубрикант, дезінтегрант, стабілізатор або сприяючий солюбілізації агент. При необхідності, таблетки або пігулки можуть бути покриті цукром або плівкою шлункової або кишкової покривної речовини.

Рідка композиція для перорального введення включає фармацевтично прийнятну емульсію, розчини, суспензії, сиропи, еліксири або тому подібне, а також включає звичайно використовувані інертні розріджувачі, наприклад очищену воду або етанол. Рідка композиція також може включати допоміжні речовини, такі як сприяючий солюбілізації агент, зволожуючий агент і суспендуєчий агент, підсолоджувачі, агенти, що надають смак, ароматизатори й антисептики, на доповнення до інертного розріджувача.

[0081] Ін'єкції для парентерального введення включають препарати стерильних водних або неводних розчинів, суспензії або емульсії. Водний розчинник включає, наприклад, дистильовану воду для ін'єкцій і фізіологічний розчин. Приклади неводного розчинника включають спирти, такі як етанол. Такі композиції, крім того, можуть включати агент, що надає тонічність, антисептичний засіб, зволожуючий агент, емульгуючий агент, диспергатор, стабілізуючий агент або сприяючий солюбілізації агент. Їх стерилізують, наприклад, фільтруванням через бактеріальний фільтр, змішаною бактерицидною стерилізацією й опроміненням. Крім того, вони також можуть бути одержані при використанні стерильної твердої композиції шляхом її розчинення або суспендування в стерильній воді або стерильному розчиннику для ін'єкцій перед застосуванням.

[0082] Приклади засобів для зовнішнього застосування включають мазі, тверді пластири, креми, желе, припарки, спреї і лосьйони. Такі засоби додатково містять звичайно використовувану мазеву основу, лосьйонову основу, водні або неводні рідкі препарати, суспензії, емульсії або тому подібне.

[0083] Як черезслизові засоби, такі як інгалятор і трансназальний агент, використовуються форми твердих, рідких або напівтвердих станів, вони можуть бути одержані відповідно до відомих в даній галузі способів. Наприклад, також можуть бути відповідним чином додані відомі ексципієнти, регулюючий рН агент, антисептик, поверхнево-активна речовина, лубрикант, стабілізуючий агент, загусник або тому подібне. Для введення можна використовувати

відповідний пристрій для інгаляції або вдування. Наприклад, сполука може бути введена як така або у вигляді порошку, сформульованого в суміш, або у вигляді розчину або суспензії в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм, використовуючи відомий пристрій або розпилювач, такий як пристрій для обмеженого інгаляційного введення. Можна використовувати

5 сухий порошковий інгалятор або тому подібне для разового або множинного введення, і можна використовувати сухий порошок або капсули, що містять порошок. Альтернативно, вони можуть бути у формі, такий як аерозольний спрей під тиском, у якому використовується відповідний пропелент, наприклад придатний газ, такий як хлорфторалкани і діоксид вуглецю або інші форми.

10 [0084] Як правило, у випадку перорального введення, добова доза складає від близько 0,001 мг/кг до 100 мг/кг, переважно від 0,1 мг/кг до 30 мг/кг і більш переважно від 0,1 мг/кг до 10 мг/кг на масу тіла для введення однією порцією або 2-4 розділеними дозами. У випадку внутрішньовенного введення, щоденна доза, придатна для введення, складає від близько 0,0001 мг/кг до 10 мг/кг на масу тіла, один або два або більше разів на день. На доповнення,

15 черезслизовий засіб вводять у дозі від близько 0,001 мг/кг до 100 мг/кг на масу тіла, один або декілька разів на день. Доза належним чином визначається залежно від індивідуального випадку з урахуванням симптомів, віку і статі пацієнта тощо.

[0085] Незважаючи на відмінності, що залежать від шляху введення, лікарської форми, місця введення і типу ексципієнта або добавки, фармацевтична композиція даного винаходу містить

20 від 0,01 % по масі до 100 % по масі, як варіант здійснення від 0,01 % по масі до 50 % по масі, однієї або більше сполук формули (I) або їх солей, що є активним інгредієнтом.

[0086] Сполука формули (I) може бути використана в комбінації з різними засобами для лікування або профілактики захворювань, на які, як вважається, сполука формули (I) надає ефект. Такі комбіновані препарати можуть бути введені одночасно або окремо і безперервно

25 або в бажаний інтервал часу. Препарати для спільного введення можуть бути змішані або можуть бути одержані індивідуально.

Приклади

[0087] Нижче, спосіб одержання сполуки формули (I) буде описаний більш докладно з посиланням на приклади. Далі, даний винахід не обмежується сполуками, описаними в

30 зазначених прикладах нижче. На доповнення, способи одержання вихідних сполук будуть описані в прикладах одержання. Крім того, способи одержання сполук формули (I) не обмежуються зазначеними конкретними прикладами способів одержання, наведеними нижче, однак сполука формули (I) може бути одержана комбінацією таких способів одержання або способом, очевидним для фахівця в даній галузі техніки.

35 [0088] При цьому, у даному описі в деяких випадках може використовуватися програмне забезпечення номенклатури, таке як ACD/назва (zareestrovana торгова марка, Advanced Chemistry Development, Inc.), для номенклатурного позначення сполук.

[0089] Порошкову дифракцію рентгенівських променів вимірювали при використанні RINT-TTRII у даних умовах трубки: Cu, струм трубки: 300 мА, напруга трубки: 50 кВ, ширина зразка: 0,020°, швидкість сканування: 4°/хв., довжина хвилі: 1,54056 ангстрем і вимірювання кута дифракції (2θ): 2,5°-40°. Крім того, обладнання, що включає обробку даних, регулювали

40 відповідно до інструкцій з порядку і методики використання в кожному пристрої.

Значення, одержані з різних спектрів, у деяких випадках, можуть викликати деякі помилки, залежно від напрямку росту кристалів, розмірів частинок, умов вимірювання тощо. Таким чином,

45 враховуючи ці помилки, у даному описі при описі кутів дифракції (2θ (°)) у порошковій дифракції рентгенівських променів, діаграми представляють виміряне значення, але залежно від умов вимірювання ці кути дифракції означають, що діапазон помилок, який звичайно прийнятний, може виникати й означає, що вони мають приблизні значення. Звичайно, діапазон помилки кута дифракції (2θ (°)) у порошковій дифракції рентгенівських променів складає ±0,2°. Однак для

50 картини дифракції рентгенівських променів з точки зору даних властивостей, розташування кристалічної решітки і загальні діаграми мають важливе значення в процесі сертифікації тотожності кристала, і кут дифракції й інтенсивність дифракції можуть незначно відрізнитися залежно від напрямку росту кристалів, розміру частинок і умов вимірювання, і вони не повинні тлумачитися строго.

55 [0090] Крім того, у деяких випадках можуть використовуватися наступні аббревіатури в прикладах, прикладах одержання і таблицях нижче.

Пр. одерж.: приклад одержання №, прикл.: приклад №, спосіб синт.: сполука прикладу одержання №, одержана аналогічним способом, спосіб синт.: сполука прикладу №, одержана аналогічним способом, структура: структура хімічної формули (Me представляє метил, Et представляє етил, Ac представляє ацетил, nPr представляє n-пропіл, iPr представляє ізопропіл,

60

cPr представляє циклопропіл, iBu представляє ізобутил, Vos представляє трет-бутоксикарбоніл, Ts представляє 4-метилфенілсульфоніл, COMU представляє гексафторфосфат N-[[[(1Z)-ціано-2-етоксі-2-оксоетиліден]аміно]окси](морфолін-4-іл)метил]-N-метилметамінію, WSCD·HCl представляє моногідрохлорид N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N'-етилкарбодііміду, і ODS представляє октадецилсиліл), дані: фізико-хімічні дані, ESI+: значення m/z у мас-спектрометрії (метод іонізації ESI, представлений [M+H]⁺, якщо спеціально не зазначене інше), ESI-: значення m/z у мас-спектрометрії (метод іонізації ESI, представлений [M-H]⁻, якщо спеціально не зазначене інше), APCI/ESI+: APCI/ESI-MC (метод хімічної іонізації APCI, представлений [M+H]⁺, якщо спеціально не зазначене інше; у якому APCI/ESI означає одночасне вимірювання APCI і ESI), EI: значення m/z у мас-спектрометрії (метод іонізації EI, представлений [M]⁺, якщо спеціально не зазначене інше), CI: значення m/z у мас-спектрометрії (метод іонізації CI, представлений [M+H]⁺, якщо спеціально не зазначене інше), ЯМР-ДМСО-d₆: δ (м.ч.) піки ¹H-ЯМР у ДМСО-d₆, c: синглет (спектр), d: дублет (спектр), t: триплет (спектр), уш.: уширена лінія (спектр) (наприклад: уш.с), m: мультиплет (спектр). Крім того, HCl у структурній формулі вказує на те, що сполука являє собою моногідрохлорид; 2HCl вказує на те, що сполука являє собою дигідрохлорид; 3HCl вказує на те, що сполука являє собою тригідрохлорид, і 2-малеїнова кислота вказує на те, що сполука являє собою дималеат.

[0091] Крім того, для зручності, концентрація моль/л представлена в М. Наприклад, 1М водний розчин гідроксиду натрію означає 1 моль/л водного розчину гідроксиду натрію.

[0092] Приклад одержання 1

Суміш 4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-5-[[[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-аміну (1,0 г), 5-хлорпіразин-2-карбонової кислоти (685 мг), COMU (1,9 г), діоксану (10 мл) і N,N-діізопропілетиламіну (1,5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат), з одержанням 5-хлор-N-(4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-5-[[[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)піразин-2-карбоксаміду (800 мг) у вигляді твердої речовини.

[0093] Приклад одержання 2

До суміші 5-[[[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-4-[4-(трифторметил)тіофен-2-іл]-1,3-тіазол-2-аміну (2,9 г) і дихлорметану (60 мл) додавали 5-хлорпіразин-2-карбонову кислоту (1,7 г), N,N-диметил-4-амінопіридин (340 мг) і WSCD·HCl (2,1 г), з наступним перемішуванням при 40 °C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли хлороформом і промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Водний шар екстрагували сумішшю хлороформ/метанол, і органічний шар об'єднували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ-етилацетат), з одержанням 5-хлор-N-(5-[[[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-4-[4-(трифторметил)тіофен-2-іл]-1,3-тіазол-2-іл)піразин-2-карбоксаміду (2,4 г) у вигляді твердої речовини.

[0094] Приклад одержання 3

До суміші 5-хлорпіразин-2-карбонової кислоти (30,5 г) і етилацетату (500 мл) додавали тіонілхлорид (55 мл) і N,N-диметилформамід (0,57 мл), з наступним перемішуванням при 75 °C протягом 1,5 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і до неї додавали толуол, з наступним проведенням операції концентрування.

Суміш 4-(4-хлортіофен-2-іл)-1,3-тіазол-2-аміну (32 г) і циклопентилметилового ефіру (500 мл) охолоджували на льоду, і до неї повільно додавали триетиламін (62 мл) і суміш попередньо одержаної сполуки і циклопентилметилового ефіру (100 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. У реакційну суміш додавали воду, з наступною екстракцією сумішшю етилацетат/тетрагідрофуран. Органічний шар промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок змішували з діізопропіловим ефіром, і одержану тверду речовину виділяли фільтруванням, з одержанням 5-хлор-N-[4-(4-хлортіофен-2-іл)-1,3-тіазол-2-іл]піразин-2-карбоксаміду (46,6 г) у вигляді твердої речовини.

[0095] Приклад одержання 4

До суміші 6-метокси-5-(трифторметил)нікотинової кислоти (7,8 г) і дихлорметану (80 мл) додавали гідрохлорид N, O-диметилгідроксиламіну (4,3 г), WSCD·HCl (9,5 г) і N,N-діізопропілетиламін (30 мл) при охолодженні льодом. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і до залишку додавали етилацетат і воду, з наступним перемішуванням протягом 30 хвилин. Органічний шар відділяли, водний шар екстрагували етилацетатом, і органічний шар

об'єднували, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат), з одержанням N, 6-диметокси-N-метил-5-(трифторметил)-нікотинаміду (5 г) у вигляді масла.

[0096] Приклад одержання 5

5 Суміш N-(4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил}-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду (1,4 г), етанолу (10 мл) і 6М водного розчину гідроксиду натрію (5 мл) перемішували при 120 °С протягом 15 хвилин при мікрохвильовому опроміненні. У реакційну суміш додавали воду, з наступною екстракцією етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при
10 зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат), з одержанням 4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил}-1,3-тіазол-2-аміну (1 г) у вигляді масла.

[0097] Приклад одержання 6

15 Суміш N-(5-[(2R, 5R)-2,5-диметилпіролідін-1-іл]метил)-4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду (916 мг) і 80 % сірчаної кислоти (10 мл) перемішували при 100 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до 5 °С і підлюговували додаванням 5М водного розчину гідроксиду натрію і насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію. Одержану суміш екстрагували хлороформом, і органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою
20 хроматографією на основному силікагелі (гексан-етилацетат), з одержанням 5-[(2R, 5R)-2,5-диметилпіролідін-1-іл]метил}-4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-аміну (685 мг) у вигляді твердої речовини.

[0098] Приклад одержання 7

25 До суміші N-{5-[(діетиламіно)метил]-4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду (392 мг) і етанолу (4 мл) додавали 6М водний розчин гідроксиду натрію (2 мл), з наступним нагріванням при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і до неї додавали воду, з наступною екстракцією хлороформом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі
30 (гексан-етилацетат), з одержанням 5-[(діетиламіно)метил]-4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-аміну (264 мг) у вигляді твердої речовини.

[0099] Приклад одержання 8

35 До суміші трет-бутил-(3R)-4-{5-[(4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил}-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл}піразин-2-іл}-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (19,9 г) і метанолу (60 мл) додавали хлористий водень (4М розчин у діоксані, 180 мл), з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали етилацетат (250 мл), з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Одержану тверду речовину виділяли фільтруванням, з одержанням тригідрохлориду N-(4-[3-фтор-5-
40 (трифторметил)феніл]-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил}-1,3-тіазол-2-іл)-5-[(2R)-2-метилпіперазин-1-іл]піразин-2-карбоксаміду (20,1 г) у вигляді твердої речовини.

[0100] Приклад одержання 9

45 До суміші трет-бутил-(3S)-4-(3-етоксі-3-оксопропіл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (1,2 г) і етанолу (6 мл) додавали хлористий водень (4М розчин у етилацетаті, 6 мл), з наступним перемішуванням при 80 °С протягом 1,5 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Одержану тверду речовину виділяли фільтруванням, з одержанням дигідрохлориду етил-3-[(2S)-2-метилпіперазин-1-іл]пропаноату (995 мг) у вигляді твердої речовини.

[0101] Приклад одержання 10

50 До суміші трет-бутил-(2R)-2-етилпіролідін-1-карбоксилату (3,4 г) і діоксану (25 мл) додавали хлористий водень (4М розчин у діоксані, 25 мл), з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і до залишку додавали діетиловий ефір, з наступним перемішуванням. Одержану тверду речовину виділяли фільтруванням, з одержанням гідрохлориду (2R)-2-етилпіролідіну (2,1 г) у вигляді
55 твердої речовини.

[0102] Приклад одержання 11

60 Суміш {2-ацетамідо-4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-5-іл}метилацетату (500 мг), діетиламіну (0,3 мл), N,N-діізопропілетиламіну (0,7 мл) і N-метилпіролідону (5 мл) перемішували при 100 °С протягом 2 годин. У реакційну суміш додавали етилацетат, з наступним промиванням водою і насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над

безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат), з одержанням N-{5-[(діетиламіно)метил]-4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл}ацетаміду (397 мг) у вигляді твердої речовини.

5 [0103] Приклад одержання 12

До суміші {2-ацетамідо-4-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-5-іл}метилацетату (900 мг) і N,N-диметилформаміду (4 мл) додавали (2R)-2-метилпіролідін (293 мг) і N,N-діізопропілетиламін (0,78 мл), з наступним перемішуванням при 110 °C протягом 30 хвилин при мікрохвильовому опроміненні. У реакційну суміш додавали воду, з наступною екстракцією етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан-етилацетат), з одержанням N-(4-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-5-[[2(R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду (896 мг) у вигляді твердої речовини.

15 [0104] Приклад одержання 13

Суміш N-(4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду (6 г), оцтової кислоти (30 мл), 36 % водного розчину формальдегіду (7,5 мл) і оцтового ангідриду (9 мл) перемішували при 170 °C протягом 15 хвилин при мікрохвильовому опроміненні. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і до залишку додавали етилацетат. Одержану суміш промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, водою і насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ-метанол), і одержану тверду речовину змішували з діізопропіловим ефіром. Одержану тверду речовину виділяли фільтруванням, з одержанням {2-ацетамідо-4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-5-іл}метилацетату (2,6 г) у вигляді твердої речовини.

25 [0105] Приклад одержання 14

Суміш етил-3-[(2R)-4-(5-{[4-(4-хлортіофен-2-іл)-1,3-тіазол-2-іл]карбамоіл}-піразин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]пропаноату (1 г), оцтової кислоти (10 мл), 37 % водного розчину формальдегіду (1,5 мл) і оцтового ангідриду (1,8 мл) перемішували при 80 °C протягом 7 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали воду і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, з наступною екстракцією сумішшю хлороформ/ізопропанол. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ-метанол).

35 Одержану сполуку і піридин (10 мл) змішували і туди додавали оцтовий ангідрид (0,9 мл), з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. У реакційну суміш додавали воду, з наступною екстракцією етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат), з одержанням етил-3-[(2R)-4-(5-{[5-(ацетоксиметил)-4-(4-хлортіофен-2-іл)-1,3-тіазол-2-іл]карбамоіл}-піразин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]пропаноату (566 мг) у вигляді твердої речовини.

40 [0106] Приклад одержання 15

Суміш N-(4-[4-метокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду (3 г), 37 % водного розчину формальдегіду (7,2 мл), оцтового ангідриду (9 мл) і оцтової кислоти (30 мл) перемішували при 100 °C протягом 5 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і до залишку додавали діізопропіловий ефір. Одержану тверду речовину виділяли фільтруванням, з одержанням {2-ацетамідо-4-[4-метокси-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-5-іл}метилацетату (2 г) у вигляді твердої речовини.

50 [0107] Приклад одержання 16

Суміш N-(4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду (2,8 г), оцтової кислоти (20 мл), 36 % водного розчину формальдегіду (3,6 мл) і оцтового ангідриду (4,4 мл) перемішували при 170 °C протягом 30 хвилин при мікрохвильовому опроміненні. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і потім одержану тверду речовину промивали метанолом і відділяли фільтруванням.

55 Одержану тверду речовину (1,8 г) змішували з N-метилпіролідіном (20 мл), (2R)-2-метилпіролідіном (608 мг) і N,N-діізопропілетиламіном (2,5 мл), з наступним перемішуванням при 100 °C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і туди додавали воду, з наступною екстракцією етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому

тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат), з одержанням N-(4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-5-[[2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду (1,4 г) у вигляді твердої речовини.

[0108] Приклад одержання 17

5 N-[4-(4-хлортіофен-2-іл)-1,3-тіазол-2-іл]-2,2,2-трифторацетамід (5 г), гідрохлорид (2R)-2-етилпіролідину (4,8 г), N,N-діізопропілетиламін (5,5 мл), оцтову кислоту (50 мл) і 36 % водний розчин формальдегіду (2,5 мл) змішували, з наступним перемішуванням при 60 °C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і розбавляли етилацетатом. Одержану суміш промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Суміш одержаної сполуки, етанолу (50 мл) і 6М водного розчину гідроксиду натрію (14 мл) перемішували при 90 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і до неї додавали воду, з наступною екстракцією етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан-етилацетат), з одержанням 4-(4-хлортіофен-2-іл)-5-[[2R)-2-етилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-аміну (2,7 г) у вигляді твердої речовини.

[0109] Приклад одержання 18

20 До суміші етил-3-[(2S)-4-(5-[[4-(4-хлортіофен-2-іл)-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл]піразин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]пропаноату (20 г) і оцтової кислоти (200 мл) додавали параформальдегід (3,5 г) і (2R)-2-метилпіролідін (6,6 г), з наступним перемішуванням при 75 °C протягом 3,5 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали етилацетат (250 мл), толуол (125 мл) і воду (200 мл), з наступною нейтралізацією шляхом додавання карбонату натрію. Органічний шар відділяли, водний шар екстрагували сумішшю етилацетат/толуол, органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і потім до них додавали аміносилікагель (40 г). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, речовини, що не розчинилися, відділяли фільтруванням, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан-етилацетат), з одержанням етил-3-[(2S)-4-(5-[[4-(4-хлортіофен-2-іл)-5-[[2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл]піразин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]пропаноату (19,5 г) у вигляді твердої речовини.

[0110] Приклад одержання 19

35 4-[3-Фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-амін (2,8 г), піридин (10 мл) і оцтовий ангідрид (4 мл) змішували, при перемішуванні при 60 °C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, туди додавали воду, і тверду речовину, що утворилася, відділяли фільтруванням. Одержану тверду речовину промивали метанолом, і тверду речовину виділяли фільтруванням, з одержанням N-{4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду (2,9 г) у вигляді твердої речовини.

[0111] Приклад одержання 20

40 Суміш 4-(4-хлортіофен-2-іл)-1,3-тіазол-2-аміну (5 г), дихлорметану (100 мл) і триетиламіну (5 мл) перемішували і охолоджували льодом, і туди додавали трифтороцтовий ангідрид (5 мл), з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли хлороформом, промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат). Одержану тверду речовину промивали гексаном, і тверду речовину виділяли фільтруванням, з одержанням N-[4-(4-хлортіофен-2-іл)-1,3-тіазол-2-іл]-2,2,2-трифторацетаміду (6 г) у вигляді твердої речовини.

[0112] Приклад одержання 21

50 Суміш трет-бутил-(3S)-4-{5-[[4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-5-[[2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл]піразин-2-іл}-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (410 мг), хлористого водню (4М розчин у діоксані, 4 мл) і метанолу (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. У реакційну суміш додавали етилацетат, з наступним концентруванням при зниженому тиску. Суміш одержаної сполуки, N-метилпіролідону (6 мл), етил-3-бромпропаноату (0,4 мл) і карбонату калію (683 мг) перемішували при 100 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли етилацетатом. Одержану суміш промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат), з одержанням етил-3-[(3S)-4-{5-[[4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-5-[[2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл]піразин-2-іл}-3-метилпіперазин-1-іл]пропаноату (205 мг).

[0113] Приклад одержання 22

Суміш трет-бутил-(3R)-4-(5-[[4-(4-хлортіофен-2-іл)-5-[[2(R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл]піразин-2-іл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (271 мг), хлористого водню (4М розчин у діоксані, 4 мл) і метанолу (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. У реакційну суміш додавали етилацетат, з наступним концентруванням при зниженому тиску. Суміш залишку, N,N-диметилформаміду (4 мл), етилбромацетату (0,05 мл) і N,N-діізопропілетиламіну (0,3 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат) і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан-етилацетат), з одержанням етил[(3R)-4-(5-[[4-(4-хлортіофен-2-іл)-5-[[2(R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл]піразин-2-іл)-3-метилпіперазин-1-іл]ацетату (154 мг) у вигляді твердої речовини.

[0114] Приклад одержання 23

Суміш 1-[4-гідрокси-3-(трифторметил)феніл]етанону (1 г), йодетану (1,2 мл), карбонату цезію (1,9 г) і N,N-диметилформаміду (15 мл) перемішували при 60 °C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і туди додавали воду, з наступною екстракцією етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом натрію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат), з одержанням 1-[4-етокси-3-(трифторметил)феніл]етанону (1,1 г) у вигляді твердої речовини.

[0115] Приклад одержання 24

До суміші 4-(4,5-диметилтіофен-2-іл)-1,3-тіазол-2-аміну (500 мг) і дихлорметану (10 мл) додавали 5-хлорпіразин-2-карбонову кислоту (530 мг), WSCD·HCl (730 мг) і N,N-диметил-4-амінопіридин (100 мг), з наступним перемішуванням при 40 °C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і до неї додавали етилацетат, воду і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Речовини, що не розчинилися, відділяли фільтруванням через целіт, і фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. До суміші одержаної сполуки і N-метилпіролідону (16 мл) додавали дигідрохлорид етил-3-(піперазин-1-іл)пропаноату (1 г) і N,N-діізопропілетиламін (3 мл), з наступним перемішуванням при 80 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і туди додавали воду і етилацетат. Органічний шар промивали водою і розчином солі, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ-етилацетат). Одержану сполуку промивали діізопропіловим ефіром (4 мл) і гексаном (20 мл), і одержану тверду речовину віділяли фільтруванням, з одержанням етил-3-[4-(5-[[4-(4,5-диметилтіофен-2-іл)-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл]піразин-2-іл)піперазин-1-іл]пропаноату (954 мг) у вигляді твердої речовини.

[0116] Приклад одержання 25

До суміші тригідрохлориду N-(4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-5-[[2(R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)-5-[[2(R)-2-метилпіперазин-1-іл]піразин-2-карбоксаміду (16,1 г) і N,N-диметилформаміду (400 мл) додавали карбонат калію (11,5 г), з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. У реакційну суміш додавали етилбромацетат (2,65 мл), з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 1 години. У реакційну суміш додавали етилбромацетат (0,8 мл), з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Реакційну суміш виливали у воду, з наступною екстракцією етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим розчином солі і туди додавали безводний сульфат магнію й активоване вугілля. Речовини, що не розчинилися, відділяли фільтруванням, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан-етилацетат), з одержанням етил[(3R)-4-(5-[[4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-5-[[2(R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл]піразин-2-іл)-3-метилпіперазин-1-іл]ацетату (11 г) у вигляді твердої речовини.

[0117] Приклад одержання 26

До суміші 1-[4-гідрокси-3-(трифторметил)феніл]етанону (1 г) і ацетонітрилу (10 мл) додавали 1-бромпропан (0,9 мл), карбонат калію (1,7 г) і тетрабутиламоніййодид (180 мг), з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом ночі. Речовини, що не розчинилися, відділяли фільтруванням, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат), з одержанням 1-[4-пропокси-3-(трифторметил)феніл]етанону (1,2 г) у вигляді масла.

[0118] Приклад одержання 27

До суміші йодиду міді(І) (9,4 г) і діетилового ефіру (180 мл) по краплях додавали метиллітій (приблизно 1М розчин у діетиловому ефірі, 100 мл) при температурі в інтервалі від 0 °С до 5 °С протягом 30 хвилин, з наступним перемішуванням протягом 15 хвилин. У реакційну суміш по краплях додавали розчин трет-бутил-(2S)-2-(((4-метилфеніл)сульфоніл)окси)метилпіролідін-1-карбоксилату (7 г) у дихлорметані (30 мл) при температурі в інтервалі від 5 °С або менше протягом 20 хвилин, з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 2,5 години. У реакційну суміш по краплях додавали насичений водний розчин хлориду амонію, з наступною екстракцією етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат), з одержанням трет-бутил-(2R)-2-етилпіролідін-1-карбоксилату (3,5 г) у вигляді масла.

[0119] Приклад одержання 28

Суміш трет-бутил-(2R)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату (3 г), N,N-диметилформаміду (30 мл), етилбромацетату (2 мл) і карбонату калію (5 г) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. У реакційну суміш додавали етилацетат, з наступним промиванням водою і насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ-метанол), з одержанням трет-бутил-(2R)-4-(2-етокси-2-оксоетил)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату (4 г) у вигляді масла.

[0120] Приклад одержання 29

До суміші 5-хлор-N-[4-(4-хлортіофен-2-іл)-1,3-тіазол-2-іл]піразин-2-карбоксаміду (25 г) і N-метилпіролідону (150 мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (50 мл) і дигідрохлорид етил-3-[(2S)-2-метилпіперазин-1-іл]пропаноату (21,2 г), з наступним перемішуванням при 60 °С протягом 1,5 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і туди додавали етилацетат і воду, з наступною екстракцією етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим розчином солі, і туди додавали безводний сульфат магнію й активоване вугілля. Речовини, що не розчинилися, відділяли фільтруванням, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ-етилацетат). Одержану сполуку змішували з діізопропіловим ефіром (40 мл) і гексаном (120 мл), з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Одержану тверду речовину виділяли фільтруванням, з одержанням етил-3-[(2S)-4-(5-[[4-(4-хлортіофен-2-іл)-1,3-тіазол-2-іл]карбамоіл]піразин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]пропаноату (29,7 г) у вигляді твердої речовини.

[0121] Приклад одержання 30

До суміші 1-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]етанону (78 г) і тетрагідрофурану (625 мл) додавали фенілтриметиламонійтрибромід (143 г), з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 1 години. Речовини, що не розчинилися, відділяли фільтруванням, і фільтрат концентрували при зниженому тиску.

Одержану сполуку і етанол (625 мл) змішували, і туди додавали тіосечовину (35 г), з наступним перемішуванням при 65-75 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували на льоду, і туди додавали воду (625 мл). До одержаної суміші додавали 1М гідроксид натрію (600 мл), з наступним перемішуванням протягом 30 хвилин. Одержану тверду речовину відділяли фільтруванням, і до неї додавали етанол (30 % водний, 600 мл) і розчиняли при 76 °С. Одержаний розчин охолоджували до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Одержану суміш охолоджували на льоду і перемішували протягом 2 годин, і потім осаджену тверду речовину виділяли фільтруванням, з одержанням 4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-аміну (56,9 г) у вигляді твердої речовини.

[0122] Приклад одержання 31

До суміші 1-(4-бромтіофен-2-іл)етанону (20 г) і N-метилпіролідону (400 мл) додавали трифторацетат натрію (140 г) і йодид міді(І) (100 г), з наступним перемішуванням при 200 °С протягом 2,5 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, до неї додавали воду і етилацетат, і речовини, що не розчинилися, відділяли фільтруванням через целіт. Органічний шар фільтрату відділяли, промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат) і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан-етилацетат), з одержанням 1-[4-(трифторметил)тіофен-2-іл]етанону (4,1 г) у вигляді масла.

[0123] Приклад одержання 32

До суміші N, 6-диметокси-N-метил-5-(трифторметил)нікотинаміду (3,7 г) і тетрагідрофурану (40 мл) додавали метилмагнійбромід (3М розчин у тетрагідрофурані, 7 мл) при охолодженні

льодом, з наступним перемішуванням протягом 1 години. У реакційну суміш додавали насичений водний розчин хлориду амонію, з наступною екстракцією етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат), з одержанням

5 1-[6-метокси-5-(трифторметил)піридин-3-іл]етанону (3 г) у вигляді масла.

[0124] Приклад одержання 33

Суміш 1-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)етанону (10 г), N,N-диметилформаміду (100 мл), карбонату калію (8,1 г) і метилйодиду (6,1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. У реакційну суміш додавали воду, з наступною екстракцією етилацетатом. Органічний шар промивали 1М хлористоводневою кислотою і насиченим розчином соли і сушили над безводним сульфатом магнію. Одержану суміш фільтрували з використанням основного силікагелю, і фільтрат концентрували при зниженому тиску, з одержанням 1-(3,5-дихлор-4-метоксифеніл)етанону (7,6 г) у вигляді твердої речовини.

[0125] Приклад одержання 34

15 До суміші етил-6-метокси-5-(трифторметил)нікотинату (5,5 г) і етанолу (40 мл) додавали 3М водний розчин гідроксиду натрію (40 мл), з наступним перемішуванням при 60 °C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали 1М хлористоводневу кислоту (120 мл), і одержану суміш перемішували протягом 1 години. Осаджену тверду речовину відділяли фільтруванням, з одержанням 6-метокси-5-(трифторметил)нікотинової кислоти (4,4 г) у вигляді твердої речовини.

[0126] Приклад одержання 35

25 Суміш 5-бром-2-метокси-3-(трифторметил)піридину (7,8 г), ацетату паладію(II) (170 мг), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену (840 мг), N,N-діізопропілетиламіну (10 мл), етанолу (80 мл) і N,N-диметилформаміду (80 мл) перемішували при 90 °C протягом 19 годин в атмосфері монооксиду вуглецю. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали у воду (500 мл) і етилацетат (500 мл), з наступним перемішуванням протягом 30 хвилин. Органічний шар відділяли, промивали водою і насиченим розчином соли, сушили над безводним сульфатом натрію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат), з одержанням етил-6-метокси-5-(трифторметил)нікотинату (5,5 г) у вигляді твердої речовини.

[0127] Приклад одержання 36

35 2-Метокси-3-(трифторметил)піридин (8 г), 1,3-дибром-5,5-диметилімідазолідин-2,4-діон (17 г) і трифтороцтову кислоту (32 мл) змішували, з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 22 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і до залишку додавали діізопропіловий ефір. Осаджену тверду речовину відділяли фільтруванням, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат), з одержанням 5-бром-2-метокси-3-(трифторметил)піридину (9,4 г) у вигляді масла.

[0128] Приклад одержання 37

40 До суміші 1-[4-гідрокси-3-(трифторметил)феніл]етанону (1 г) і тетрагідрофурану (10 мл) додавали 2-пропанол (0,46 мл), 40 % розчин діетилазодикарбоксилату в толуолі (2,3 мл) і трифенілфосфін (1,6 г), з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат), з одержанням 1-[4-ізопропокси-3-(трифторметил)феніл]етанону (1 г) у вигляді масла.

[0129] Приклад одержання 38

50 Суміш 1-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]етанону (1 г), циклопропілборонової кислоти (780 мг), дициклогексилу (2',6'-диметоксибіфеніл-2-іл)фосфіну (185 мг), трикалійфосфату (3 г), ацетату паладію(II) (51 мг), толуолу (10 мл) і води (1 мл) перемішували при 100 °C протягом 3 годин у атмосфері аргону. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали туди етилацетат і воду, і речовини, що не розчинилися, відділяли фільтруванням. Фільтрат екстрагували етилацетатом, і органічний шар промивали насиченим розчином соли, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат), з одержанням 1-[4-циклопропіл-3-(трифторметил)феніл]етанону (1 г) у вигляді масла.

[0130] Приклад одержання 39

60 До суміші 1-(4-бромтіофен-2-іл)етанону (9,4 г), толуолу (200 мл) і води (100 мл) додавали циклопропілборонову кислоту (12 г), тетракіс-(трифенілфосфін)паладій(0) (5,34 г), карбонат цезію (73,6 г) і три-трет-бутилфосфін (2,3 мл), з наступним перемішуванням при 80 °C протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт, і до фільтрату додавали воду і діетиловий

ефір. Органічний шар відділяли, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат), з одержанням 1-(4-циклопропілтіофен-2-іл)етанону (6,7 г) у вигляді масла.

5 [0131] Приклад одержання 40

Суміш 3-бром-5-(трифторметил)бензойної кислоти (10 г), тіонілхлориду (40 мл) і N,N-диметилформаміду (1 крапля) перемішували при 80 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, з наступним проведенням операції концентрування двічі з толуолом і потім сушили при зниженому тиску.

10 До суміші толуолу (150 мл) і хлориду магнію (3,6 г) додавали диметилмалонат (5,1 мл) і триетиламін (12 мл), з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 1,5 години. У реакційну суміш спочатку по краплях додавали суміш одержаної сполуки і толуолу (50 мл) при перемішуванні, потім перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. У реакційну суміш додавали 6М хлористоводневу кислоту (50 мл), і потім до неї додавали воду (300 мл), з наступною екстракцією етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок змішували з диметилсульфоксидом (50 мл) і водою (5 мл), з наступним перемішуванням при 160 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і туди додавали воду (300 мл), з наступною екстракцією етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску, з одержанням 1-[3-бром-5-(трифторметил)феніл]етанону (10 г) у вигляді масла.

15 [0132] Приклад одержання 41

25 До суміші порошку цинку (2 г), броміду кобальту(II) (600 мг) і ацетонітрилу (30 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,15 мл) в атмосфері аргону, з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. У реакційну суміш додавали 5-бром-1-фтор-2-метокси-3-(трифторметил)бензол (5 г) і оцтовий ангідрид (2,1 мл), з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 17 годин. У реакційну суміш додавали 1М хлористоводневу кислоту (30 мл), з наступною екстракцією діетиловим ефіром. Органічний шар промивали водою і насиченим розчином солі і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-діетиловий ефір), з одержанням 1-[3-фтор-4-метокси-5-(трифторметил)феніл]етанону (1,6 г) у вигляді масла.

30 [0133] Приклад одержання 42

35 До суміші 1-[4-гідрокси-3-(трифторметил)феніл]етанону (3 г), N,N-диметилформаміду (36 мл) і води (3,6 мл) додавали натрійхлор(дифтор)ацетат (5,8 г) і карбонат цезію (7,2 г), з наступним перемішуванням при 100 °С протягом 3 годин. У реакційну суміш додавали воду, з наступною екстракцією етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим розчином солі і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат). До суміші одержаної сполуки (3,8 г) і тетрагідрофурану (50 мл) додавали фенілтриметиламонітрибромід (5,7 г), з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Речовини, що не розчинилися, які випали в осад, відділяли фільтруванням, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. До суміші залишку і етанолу (50 мл) додавали тіосечовину (1,5 г), з наступним перемішуванням при 80 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і туди додавали воду (30 мл) і 1М водний розчин гідроксиду натрію (30 мл), з наступною екстракцією етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали діізопропіловий ефір і гексан, і тверду речовину, що утворилася, віділяли фільтруванням, з одержанням 4-[4-(дифторметокси)-3-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-аміну (3,5 г) у вигляді твердої речовини.

45 [0134] Приклад одержання 43

50 До суміші 5-хлор-N-(4-[4-етокси-3-(трифторметил)феніл]-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил)-1,3-тіазол-2-іл)піразин-2-карбоксаміду (407 мг) і N-метилпіролідону (6 мл) додавали трет-бутил-(3R)-3-метилпіперазин-1-карбоксилат (400 мг) і N,N-діізопропілетиламін (0,7 мл), з наступним перемішуванням при 80 °С протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і до неї додавали воду, з наступною екстракцією етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат).

55 Суміш одержаної сполуки, хлористого водню (4М розчин у діоксані, 6 мл) і метанолу (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. У реакційну суміш додавали етилацетат (20 мл), і одержану тверду речовину віділяли фільтруванням, з одержанням

тригідрохлориду N-(4-[4-етокси-3-(трифторметил)феніл]-5-{{(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил}-1,3-тіазол-2-іл)-5-{{(2R)-2-метилпіперазин-1-іл]піразин-2-карбоксаміду (623 мг) у вигляді твердої речовини.

[0135] Приклад одержання 44

До суміші трет-бутил-(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилату (17 г), триетиламіну (17,7 мл), 1-метил-1H-імідазолу (10,1 мл) і дихлорметану (255 мл) додавали п-толуолсульфонілхлорид (17,7 г) при охолодженні льодом, з наступним перемішуванням при цій же температурі протягом 1 години. У реакційну суміш додавали воду, з наступною екстракцією дихлорметаном. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом натрію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат), з одержанням трет-бутил-(2S)-2-{{(4-метилфеніл)сульфоніл}окси}метил}піролідін-1-карбоксилату (29,5 г) у вигляді масла.

[0136] Приклад одержання 45

Суміш трет-бутил-(3S)-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (5 г), етилакрилату (7,2 мл) і етанолу (15 мл) нагрівали і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і до залишку додавали діетиловий ефір, з наступною екстракцією 1M хлористоводневою кислотою. Водний шар підлугували до pH 8 шляхом додавання 1M водного розчину гідроксиду натрію і гідрокарбонату натрію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ-метанол), з одержанням трет-бутил-(3S)-4-(3-етоксі-3-оксопропіл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (7,5 г) у вигляді масла.

[0137] Приклад 1

До суміші етил-3-{{(2S)-4-(5-{{(4-(4-хлортіофен-2-іл)-5-{{(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил}-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]пропаноату (10,2 г), тетрагідрофурану (50 мл) і етанолу (50 мл) додавали 1M водний розчин гідроксиду натрію (50 мл), з наступним перемішуванням при 50 °C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і до неї додавали 1M хлористоводневу кислоту (50 мл) і воду (100 мл), з наступною екстракцією хлороформом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ-метанол), з одержанням твердої речовини (6 г) 3-{{(2S)-4-(5-{{(4-(4-хлортіофен-2-іл)-5-{{(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил}-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]пропанової кислоти.

До суміші одержаної твердої речовини і тетрагідрофурану (100 мл) додавали хлористий водень (4M розчин у діоксані, 12 мл), і одержану суміш концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали ацетонітрил (200 мл) і воду (12 мл), з наступним перемішуванням при 70 °C протягом 15 хвилин, і потім при охолодженні до кімнатної температури. До одержаної суміші додавали ацетонітрил (100 мл), з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 1 години. Одержану тверду речовину відділяли фільтруванням і сушили, з одержанням дигідрохлориду 3-{{(2S)-4-(5-{{(4-(4-хлортіофен-2-іл)-5-{{(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил}-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]пропанової кислоти (6,7 г) у вигляді твердої речовини.

[0138] Приклад 2

У потоці газоподібного аргону до суміші етил-3-(4-{{(5-{{(4-[3-бром-5-(трифторметил)феніл]-5-{{(2S)-2-ізопропілпіролідін-1-іл]метил}-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл]піперазин-1-іл]пропаноату (660 мг), порошку цинку (30 мг), біфеніл-2-іл(ди-трет-бутил)фосфіну (60 мг) і N,N-диметилацетаміду (13 мл) додавали ціанід цинку (160 мг) і трифторацетат паладію(II) (30 мг), з наступним перемішуванням при 100 °C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і до неї додавали етилацетат. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат).

До суміші одержаної сполуки (401 мг), етанолу (5 мл) і тетрагідрофурану (5 мл) додавали 1M водний розчин гідроксиду натрію (3 мл), з наступним перемішуванням при 50 °C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали колонковою хроматографією на октадецилсилікагелі (ацетонітрил-вода). Одержану тверду речовину змішували з гексаном (20 мл) і діетиловим ефіром (4 мл), і тверду речовину відділяли фільтруванням, з одержанням 3-(4-{{(5-{{(4-[3-ціано-5-(трифторметил)феніл]-5-{{(2S)-2-ізопропілпіролідін-1-іл]метил}-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл]піперазин-1-іл]пропаноату натрію (149 мг) у вигляді твердої речовини.

[0139] Приклад 3

До суміші 5-хлор-N-(5-[[2-(2-метилпіролідин-1-іл)метил]-4-[4-(трифторметил)тіофен-2-іл]-1,3-тіазол-2-іл]піразин-2-карбоксаміду (300 мг) і N-метилпіролідону (6 мл) додавали дигідрохлорид етил-3-[[3-(3-метилпіперазин-1-іл)пропаноату (500 мг) і N,N-діізопропілетиламін (0,64 мл), з наступним перемішуванням при 90 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом і промивали водою і насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан-етилацетат).

До суміші одержаної сполуки, етанолу (6 мл) і тетрагідрофурану (6 мл) додавали 1М водний розчин гідроксиду натрію (3,5 мл), з наступним перемішуванням при 60 °C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на октадецилсилікагелі (ацетонітрил-0,1 % водний розчин мурашиної кислоти), з одержанням твердої речовини (204 мг). До суміші одержаної твердої речовини і етилацетату додавали хлористий водень (4М розчин у етилацетаті, 0,25 мл). Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, з одержанням дигідрохлориду 3-[[3-(3-метил-4-{5-[[2-(2-метилпіролідин-1-іл)метил]-4-[4-(трифторметил)тіофен-2-іл]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл]піразин-2-іл]піперазин-1-іл]пропанової кислоти (155 мг) у вигляді твердої речовини.

[0140] Приклад 4

До суміші 5-хлор-N-(5-[[2-(2-метилпіперидин-1-іл)метил]-4-[3-метил-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл]піразин-2-карбоксаміду (300 мг) і N-метилпіролідону (6 мл) додавали дигідрохлорид етил-3-(піперазин-1-іл)пропаноату (250 мг) і N,N-діізопропілетиламін (0,7 мл), з наступним перемішуванням при 80 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і до неї додавали воду і етилацетат. Органічний шар відділяли, промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат).

До суміші одержаного залишку, етанолу (5 мл) і тетрагідрофурану (5 мл) додавали 1М водний розчин гідроксиду натрію (3 мл), з наступним перемішуванням при 50 °C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на октадецилсилікагелі (ацетонітрил-вода), з одержанням твердої речовини (298 мг). Одержану тверду речовину змішували з гексаном (10 мл) і діетиловим ефіром (2 мл), і тверду речовину виділяли фільтруванням, з одержанням 3-(4-{5-[[2-(2-метилпіперидин-1-іл)метил]-4-[3-метил-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл]піразин-2-іл]піперазин-1-іл]пропаноату натрію (284 мг) у вигляді твердої речовини.

[0141] Приклад 5

Суміш етил-3-[[2-(2-метилпіперазин-1-іл)пропаноату (200 мг), диметиламіну (2М розчин у тетрагідрофурані, 2 мл) і N-метилпіролідону (4 мл) перемішували при 80 °C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом і промивали водою і насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан-етилацетат) і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат). Одержану сполуку змішували з етанолом (2 мл) і тетрагідрофураном (2 мл), і до неї додавали 1М водний розчин гідроксиду натрію (1 мл), з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 1 години. У реакційну суміш додавали 1М хлористоводневу кислоту (1 мл) і воду, одержану суміш екстрагували сумішшю хлороформ/ізопропанол, і органічний шар промивали водою і насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. До суміші одержаної сполуки і етилацетату додавали хлористий водень (4М розчин у етилацетаті, 1 мл). Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і до залишку додавали етилацетат. Одержану тверду речовину виділяли фільтруванням, з одержанням дигідрохлориду 3-[[2-(2-метил-4-{4-(4-хлортіофен-2-іл)-5-[[2-(2-метилпіперазин-1-іл)пропаноату (400 мг), (2R)-2-метилпіролідину (273 мг), 36 % водного розчину формальдегіду (0,5 мл) і оцтової кислоти (8 мл) перемішували при 60 °C протягом 1,5 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску.

[0142] Приклад 6

Суміш етил-3-[[4-(5-[[4-(4,5-диметилтіофен-2-іл)-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл]-піразин-2-іл]піперазин-1-іл]пропаноату (400 мг), (2R)-2-метилпіролідину (273 мг), 36 % водного розчину формальдегіду (0,5 мл) і оцтової кислоти (8 мл) перемішували при 60 °C протягом 1,5 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску.

До залишку додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, з наступною екстракцією етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан-етилацетат).

5 До суміші одержаної сполуки (452 мг), етанолу (4 мл) і тетрагідрофурану (4 мл) додавали 1М водний розчин гідроксиду натрію (4 мл), з наступним перемішуванням при 50 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і до неї додавали 1М хлористоводневу кислоту (4 мл) і воду. Одержану суміш екстрагували сумішшю хлороформ/ізопропанол/ тетрагідрофуран, і органічний шар сушили над безводним сульфатом
10 магнію і потім концентрували при зниженому тиску. До суміші одержаної сполуки і тетрагідрофурану (20 мл) додавали хлористий водень (4М розчин у діоксані, 2 мл). Одержану суміш концентрували при зниженому тиску, і до залишку додавали діетиловий ефір (20 мл). Одержану тверду речовину виділяли фільтруванням, з одержанням тригідрохлориду 3-[4-(5-[[4-(4,5-диметилтіофен-2-іл)-5-[[[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл]піразин-2-іл)піперазин-1-іл]пропанової кислоти (440 мг) у вигляді твердої речовини.

[0143] Приклад 7

До суміші тригідрохлориду N-(4-[4-етокси-3-(трифторметил)феніл]-5-[[[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)-5-[[[(2R)-2-метилпіперазин-1-іл]піразин-2-карбоксаміду (300 мг) і N,N-диметилформаміду (5 мл) додавали карбонат калію (300 мг) і етил-3-бромпропаноат (0,25 мл), з
20 наступним перемішуванням при 60 °С протягом 1,5 години. Після цього, у реакційну суміш додавали карбонат калію (300 мг) і етил 3-бромпропаноат (0,25 мл), з наступним перемішуванням при 60 °С протягом 1,5 години. Знову в реакційну суміш додавали карбонат калію (300 мг) і етил-3-бромпропаноат (0,25 мл), з наступним перемішуванням при 60 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і туди додавали
25 воду, з наступною екстракцією етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан-етилацетат).

До суміші одержаної сполуки (151 мг), тетрагідрофурану (2 мл) і етанолу (2 мл) додавали 1М водний розчин гідроксиду натрію (1 мл), з наступним перемішуванням при 50 °С протягом 30
30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і до неї додавали 1М хлористоводневу кислоту (1 мл) і воду (15 мл), з наступною екстракцією сумішшю хлороформ/ізопропанол. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. До суміші одержаної сполуки і тетрагідрофурану (10 мл) додавали хлористий водень (4М розчин у діоксані, 2 мл). Реакційну суміш концентрували при
35 зниженому тиску, і до залишку додавали діетиловий ефір. Одержану тверду речовину виділяли фільтруванням, з одержанням тригідрохлориду 3-[[[(3R)-4-{5-[[4-[4-етокси-3-(трифторметил)феніл]-5-[[[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл]піразин-2-іл]-3-метилпіперазин-1-іл]пропанової кислоти (142 мг) у вигляді твердої речовини.

[0144] Приклад 8

40 До суміші тригідрохлориду N-(4-[4-етокси-3-(трифторметил)феніл]-5-[[[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)-5-[[[(2R)-2-метилпіперазин-1-іл]піразин-2-карбоксаміду (381 мг) і N,N-диметилформаміду (8 мл) додавали карбонат калію (390 мг), з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. У реакційну суміш додавали етилбромацетат (0,09 мл), з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 1,5 години. У реакційну
45 суміш додавали етилбромацетат (0,09 мл), з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. У реакційну суміш додавали воду, з наступною екстракцією етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан-етилацетат).

50 До суміші одержаної сполуки (211 мг), тетрагідрофурану (3 мл) і етанолу (3 мл) додавали 1М водний розчин гідроксиду натрію (1,5 мл), з наступним перемішуванням при 50 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і до неї додавали 1М хлористоводневу кислоту (1,5 мл) і воду (15 мл), з наступною екстракцією сумішшю хлороформ/ізопропанол. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і потім
55 концентрували при зниженому тиску. Залишок змішували з тетрагідрофураном (10 мл), і до нього додавали хлористий водень (4М розчин у діоксані, 2 мл). Одержану суміш концентрували при зниженому тиску, і до залишку додавали діетиловий ефір. Одержану тверду речовину виділяли фільтруванням, з одержанням тригідрохлориду [[[(3R)-4-{5-[[4-[4-етокси-3-(трифторметил)феніл]-5-[[[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл]піразин-2-іл]-3-метилпіперазин-1-іл]оцтової кислоти (185 мг).

[0145] Приклад 9

До суміші 5-[(діетиламіно)метил]-4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-аміну (820 мг), триетиламіну (2 мл) і циклопентилметилового ефіру (16 мл) додавали 5-хлорпіразин-2-карбонілхлорид (590 мг), з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 20 годин. У реакційну суміш додавали воду (50 мл), з наступною екстракцією хлороформом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат), з одержанням твердої речовини (1 г). До суміші одержаної сполуки (200 мг) і N-метилпіролідону (4 мл) додавали дигідрохлорид етил-3-[(2R)-2-метилпіперазин-1-іл]пропаноату (168 мг) і N,N-діізопропілетиламін (0,5 мл), з наступним перемішуванням при 80 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і туди додавали воду і етилацетат. Органічний шар відділяли, промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Одержану сполуку очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат).

До суміші одержаної сполуки (249 мг), етанолу (4 мл) і тетрагідрофурану (4 мл) додавали 1M водний розчин гідроксиду натрію (2 мл), з наступним перемішуванням при 50 °C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і туди додавали 1M хлористоводневу кислоту (2 мл) і воду (20 мл). Одержану суміш екстрагували сумішшю хлороформ/ізопропанол, і органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок змішували з тетрагідрофураном (10 мл) і до нього додавали хлористий водень (4M розчин у діоксані, 2 мл). Одержану суміш концентрували при зниженому тиску, і до залишку додавали діетиловий ефір. Одержану тверду речовину виділяли фільтруванням, з одержанням дигідрохлориду 3-[(2R)-4-[5-[(5-[(діетиламіно)метил]-4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл]піразин-2-іл]-2-метилпіперазин-1-іл]пропаної кислоти (251 мг) у вигляді твердої речовини.

[0146] Приклад 144

3-[(2S)-4-(5-[(4-(4-хлортіофен-2-іл)-5-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл]піразин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]пропанову кислоту (500 мг) і малеїнову кислоту (148 мг) розчиняли в 2-бутаноні (0,5 мл) і диметилсульфоксиді (0,5 мл) при перемішуванні при 60 °C. До одержаного розчину додавали 2-бутанон (4 мл), з наступним перемішуванням при 60 °C протягом 30 хвилин. Після цього, одержану суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Осаджену тверду речовину відділяли фільтруванням і сушили при зниженому тиску, з одержанням дималеату 3-[(2S)-4-(5-[(4-(4-хлортіофен-2-іл)-5-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл]піразин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]пропанової кислоти (378 мг) у вигляді білих кристалів.

Кристали, одержані в представлених прикладах, мали піки порошкової дифракції рентгенівських променів при 2θ (°) 5,7, 6,6, 10,5, 12,0, 13,3, 15,8, 16,6, 17,3, 19,0 і 26,2.

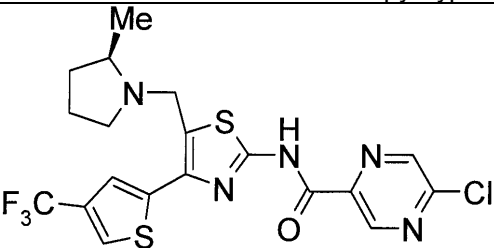
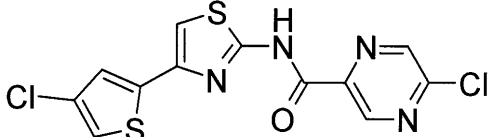
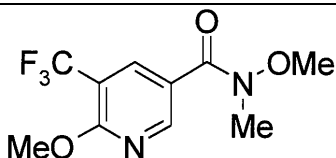
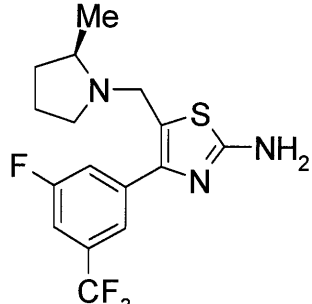
[0147] Сполуки прикладів одержання і прикладів, показаних у таблицях нижче, одержували по методиках, аналогічно наведеним для способів прикладів одержання або прикладів, як описано вище.

[0148]

Таблиця 5

Пр. одерж.	Структура
1	

Таблиця 5

Пр. одерж.	Структура
2	
3	
4	
5	

[0149]

Таблиця 6

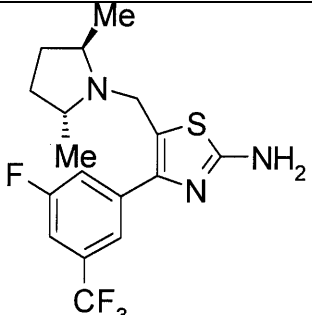
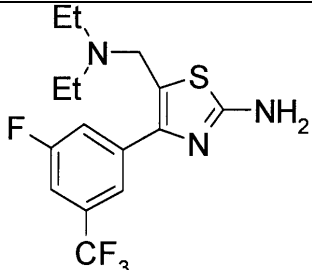
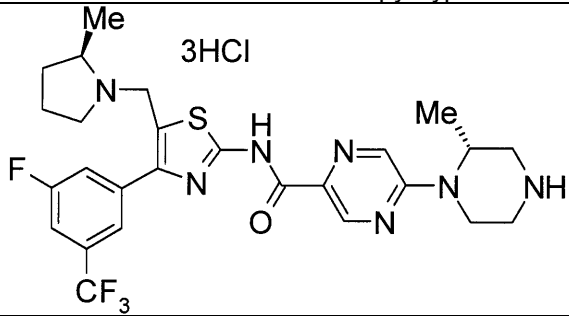
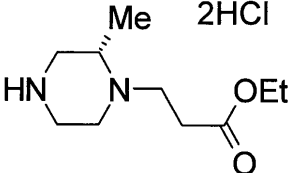
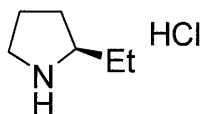
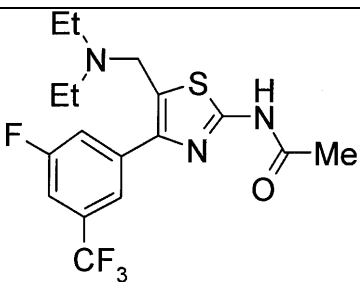
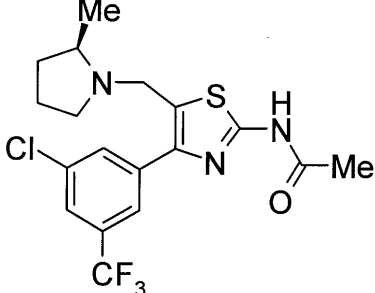
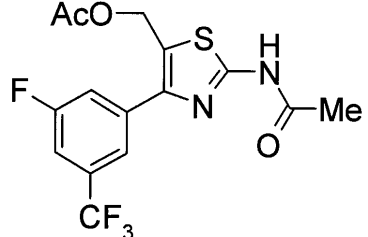
Пр. одерж.	Структура
6	
7	

Таблица 6

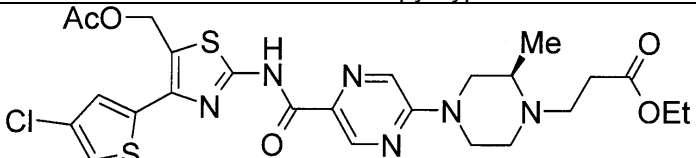
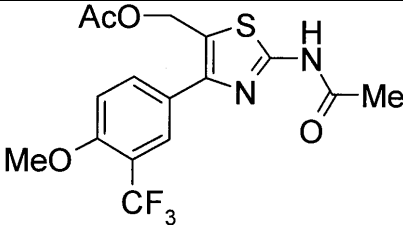
Пр. одерж.	Структура
8	
9	
10	

[0150]

Таблица 7

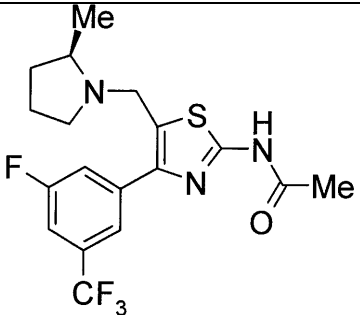
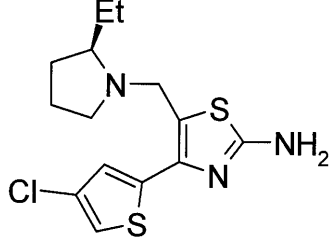
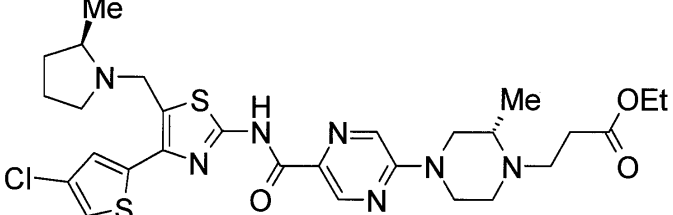
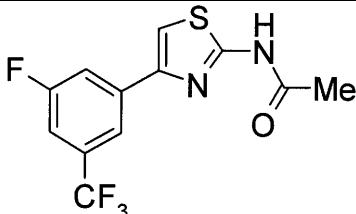
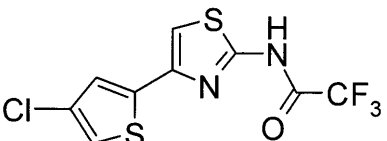
Пр. одерж.	Структура
11	
12	
13	

Таблиця 7

Пр. одерж.	Структура
14	
15	

[0151]

Таблиця 8

Пр. одерж.	Структура
16	
17	
18	
19	
20	

[0152]

Таблиця 9

Пр. одерж.	Структура
21	
22	
23	
24	
25	

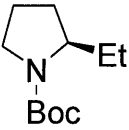
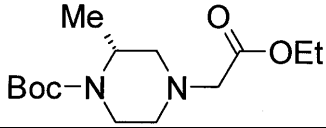
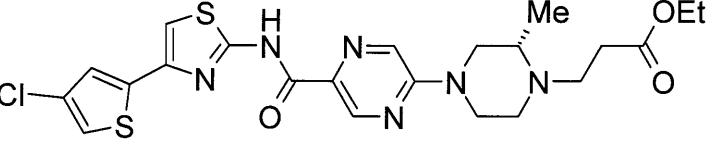
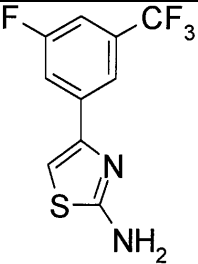
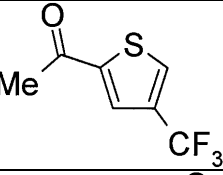
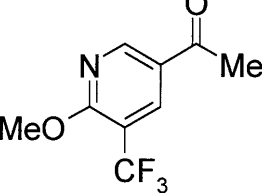
5

[0153]

Таблиця 10

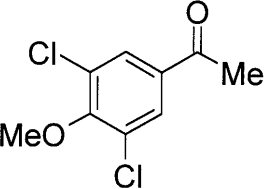
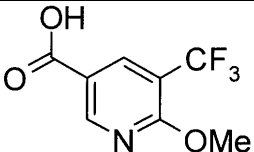
Пр. одерж.	Структура
26	

Таблиця 10

Пр. одерж.	Структура
27	
28	
29	
30	
31	
32	

[0154]

Таблиця 11

Пр. одерж.	Структура
33	
34	

Таблиця 11

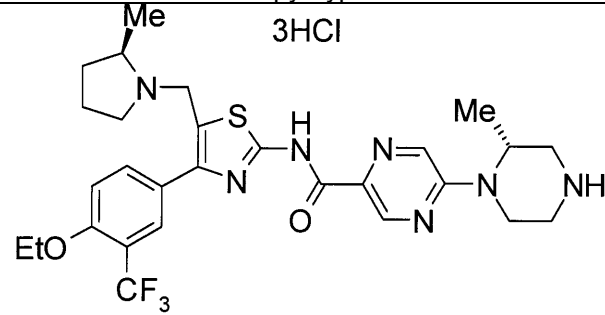
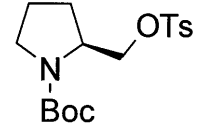
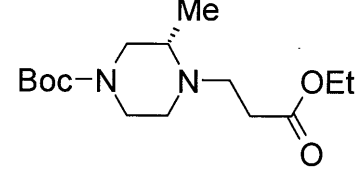
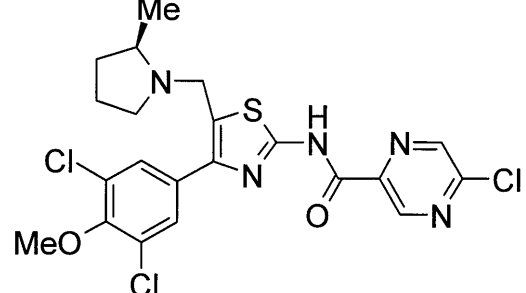
Пр. одерж.	Структура
35	
36	
37	
38	
39	
40	

[0155]

Таблиця 12

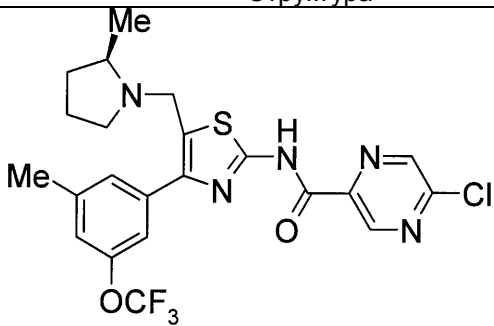
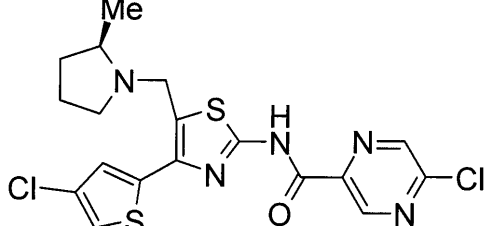
Пр. одерж.	Структура
41	
42	

Таблиця 12

Пр. одерж.	Структура
43	
44	
45	
46	

[0156]

Таблиця 13

Пр. одерж.	Структура
47	
48	

Таблиця 13

Пр. одерж.	Структура
49	
50	

[0157]

Таблиця 14

Пр. одерж.	Структура
51	
52	

Таблиця 14

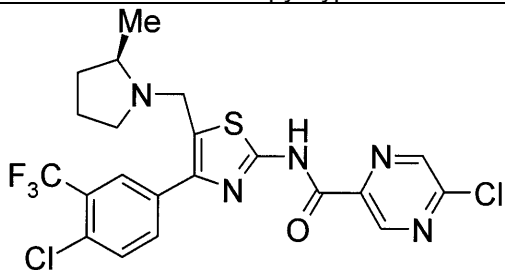
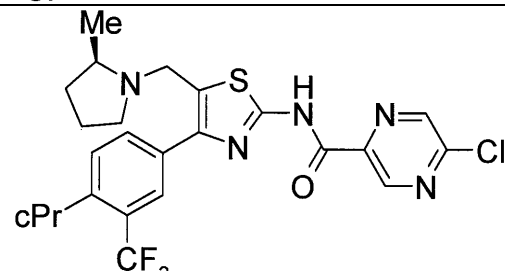
Пр. одерж.	Структура
53	
54	

[0158]

Таблиця 15

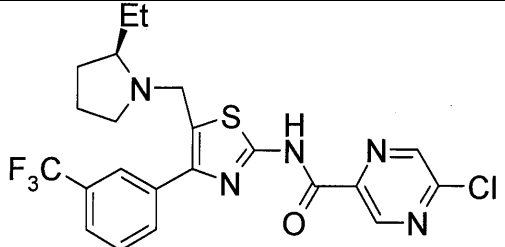
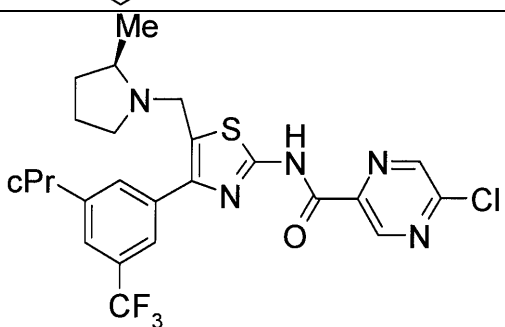
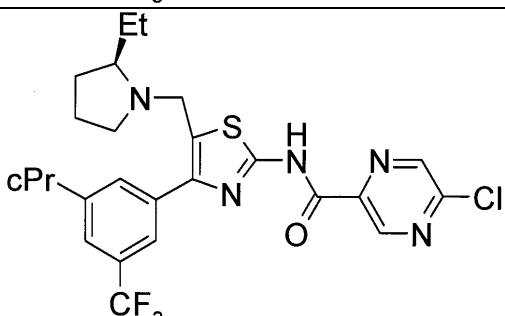
Пр. одерж.	Структура
55	
56	

Таблиця 15

Пр. одерж.	Структура
57	
58	

[0159]

Таблиця 16

Пр. одерж.	Структура
59	
60	
61	

Таблиця 16

Пр. одерж.	Структура
62	

[0160]

Таблиця 17

Пр. одерж.	Структура
63	
64	
65	
66	

5 [0161]

Таблиця 18

Пр. одерж.	Структура
67	
68	
69	
70	
71	

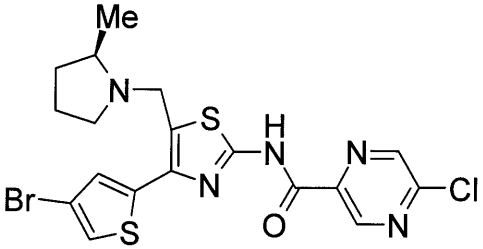
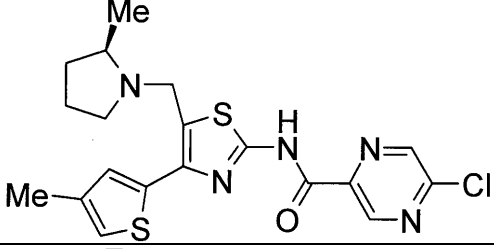
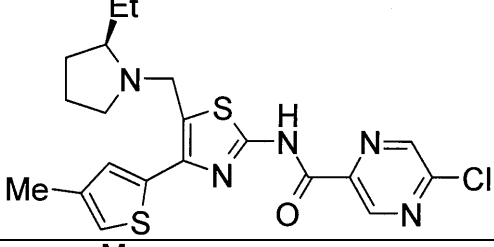
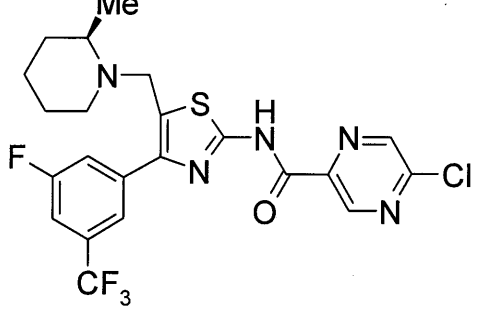
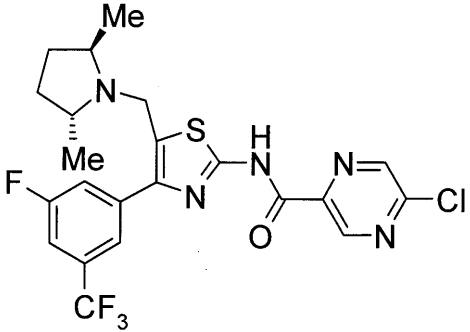
[0162]

Таблиця 19

Пр. одерж.	Структура
72	
73	
74	
75	
76	

[0163]

Таблиця 20

Пр. одерж.	Структура
77	
78	
79	
80	
81	

[0164]

Таблиця 21

Пр. одерж.	Структура
82	
83	
84	
85	
86	

[0165]

Таблиця 22

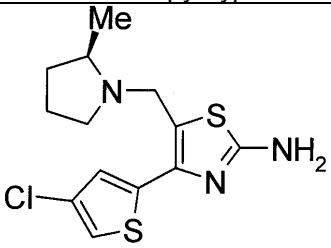
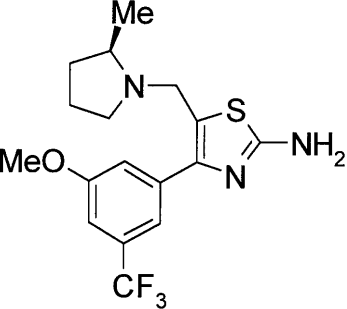
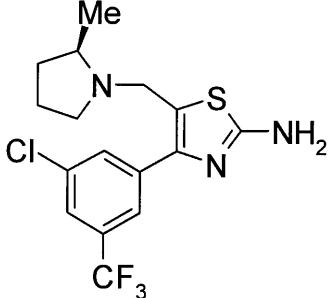
Пр. одерж.	Структура
87	
88	
89	
90	

[0166]

Таблиця 23

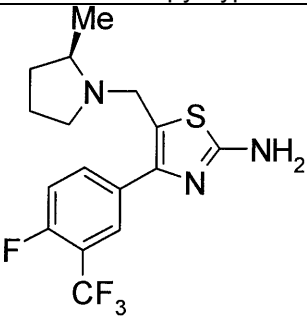
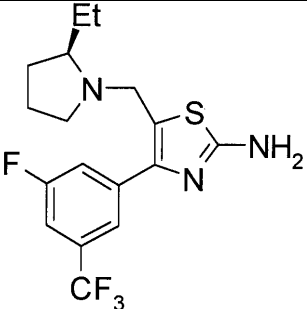
Пр. одерж.	Структура
91	

Таблиця 23

Пр. одерж.	Структура
92	
93	
94	

[0167]

Таблиця 24

Пр. одерж.	Структура
95	
96	

Таблиця 24

Пр. одерж.	Структура
97	
98	

[0168]

Таблиця 25

Пр. одерж.	Структура
99	
100	
101	

Таблиця 25

Пр. одерж.	Структура
102	

[0169]

Таблиця 26

Пр. одерж.	Структура
103	
104	
105	
106	

[0170]

Таблиця 27

Пр. одерж.	Структура
107	
108	
109	
110	
111	

5

[0171]

Таблиця 28

Пр. одерж.	Структура
112	
113	
114	
115	

[0172]

Таблиця 29

Пр. одерж.	Структура
116	

Таблиця 29

Пр. одерж.	Структура
117	
118	
119	
120	

[0173]

Таблиця 30

Пр. одерж.	Структура
121	

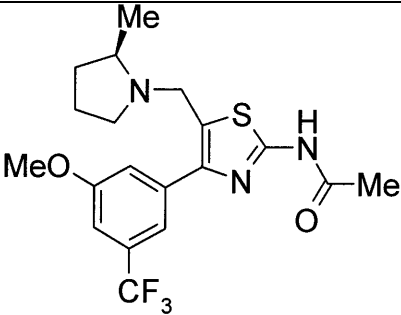
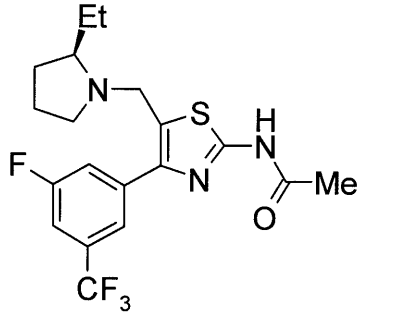
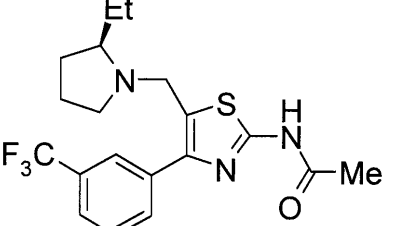
Таблиця 30

Пр. одерж.	Структура
122	
123	
124	
125	
126	

[0174]

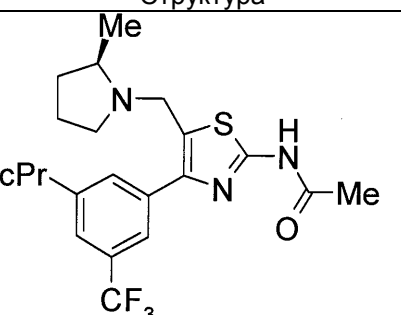
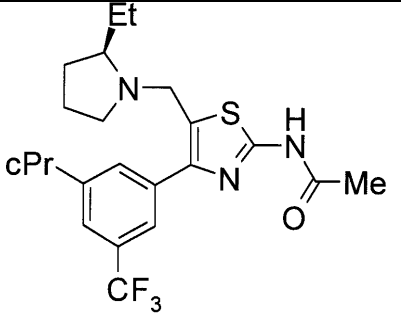
Таблиця 31

Пр. одерж.	Структура
127	

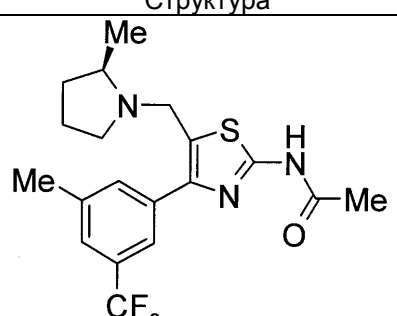
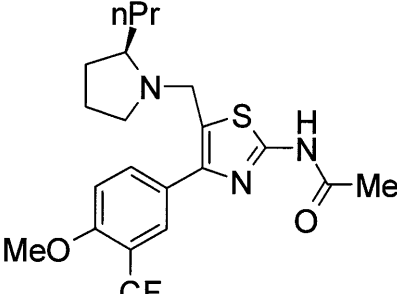
128	
129	
130	

[0175]

Таблица 32

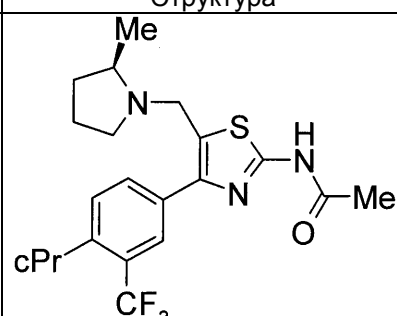
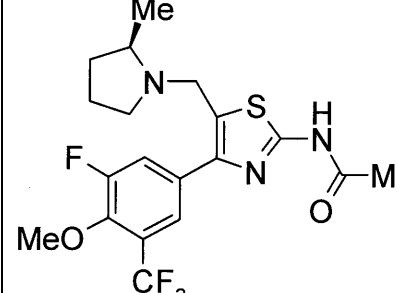
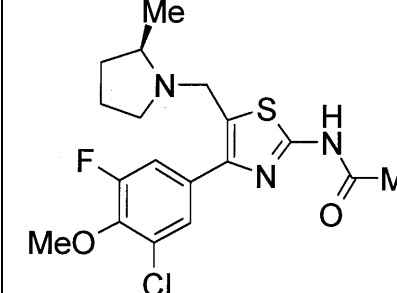
Пр. одерж.	Структура
131	
132	

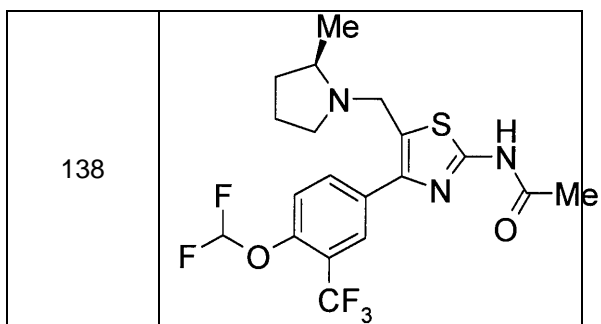
Таблиця 32

Пр. одерж.	Структура
133	
134	

[0176]

Таблиця 33

Пр. одерж.	Структура
135	
136	
137	



[0177]

Таблица 34

Пр. одерж.	Структура
139	
140	
141	
142	

Таблиця 34

Пр. одерж.	Структура
143	

[0178]

Таблиця 35

Пр. одерж.	Структура
144	
145	
146	

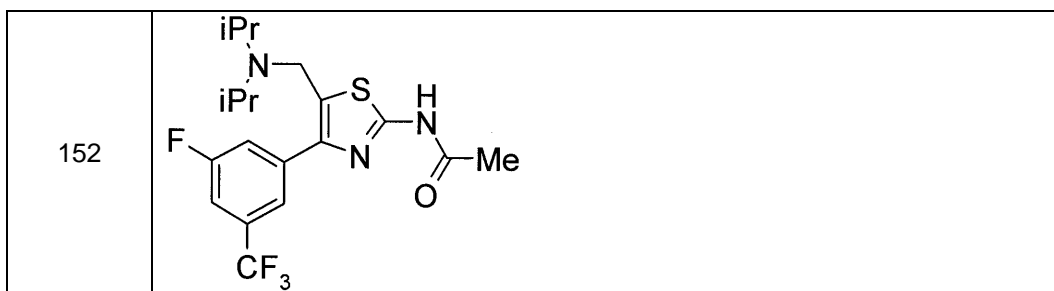
Таблица 35

Пр. одерж.	Структура
147	

[0179]

Таблица 36

Пр. одерж.	Структура
148	
149	
150	
151	



[0180]

Таблица 37

Пр. одерж.	Структура
153	
154	
155	
156	

Таблиця 37

Пр. одерж.	Структура
157	

[0181]

Таблиця 38

Пр. одерж.	Структура
158	
159	
160	
161	
162	

Таблиця 38

Пр. одерж.	Структура
163	

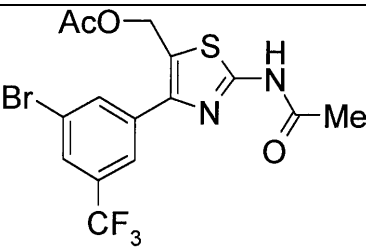
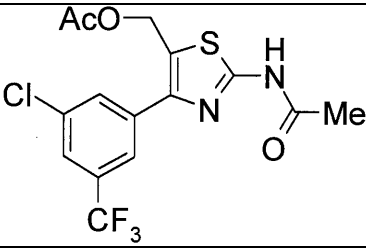
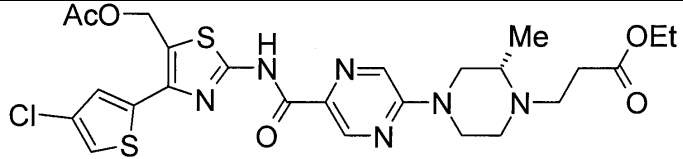
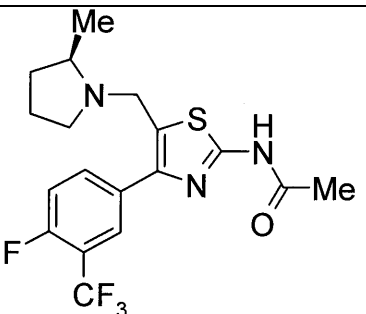
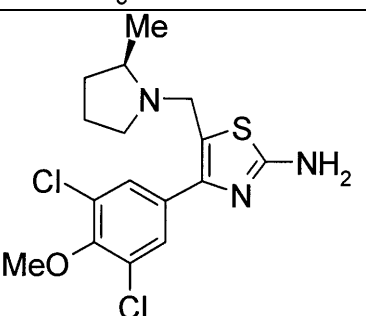
[0182]

Таблиця 39

Пр. одерж.	Структура
164	
165	
166	
167	
168	

[0183]

Таблиця 40

Пр. одерж.	Структура
169	
170	
171	
172	
173	

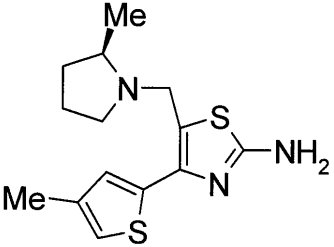
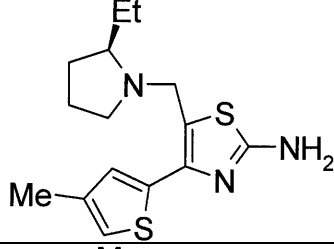
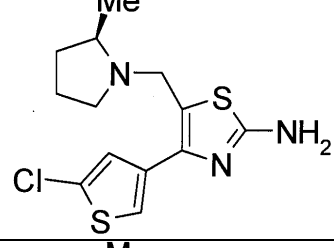
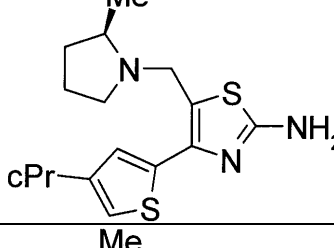
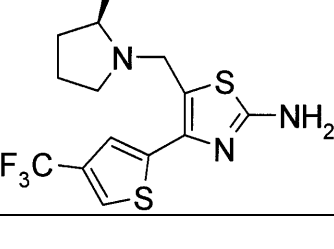
[0184]

Таблиця 41

Пр. одерж.	Структура
174	
175	
176	
177	

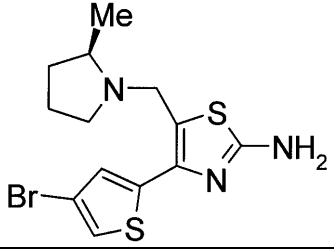
[0185]

Таблиця 42

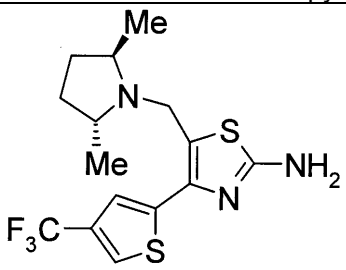
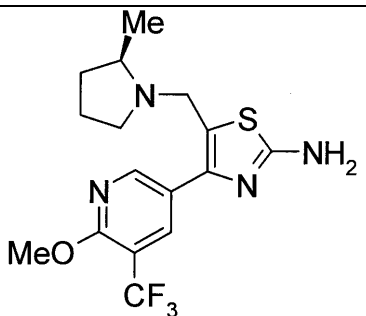
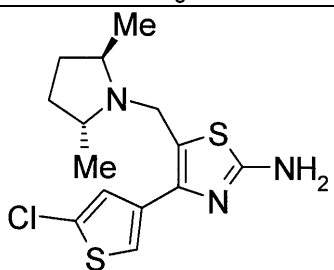
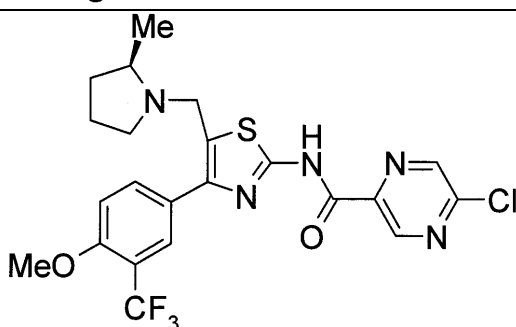
Пр. одерж.	Структура
178	
179	
180	
181	
182	

[0186]

Таблиця 43

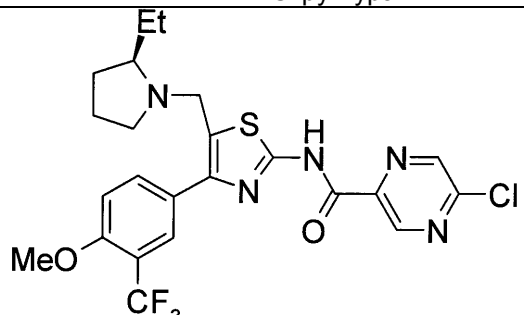
Пр. одерж.	Структура
183	

Таблиця 43

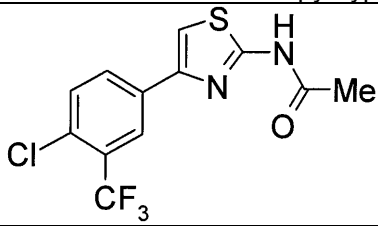
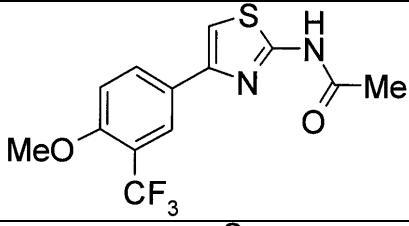
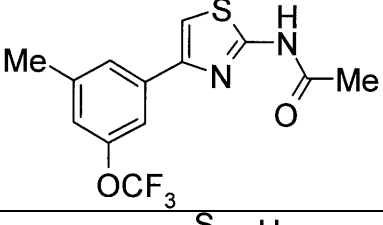
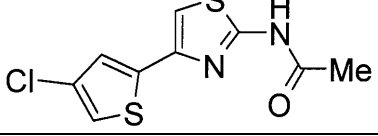
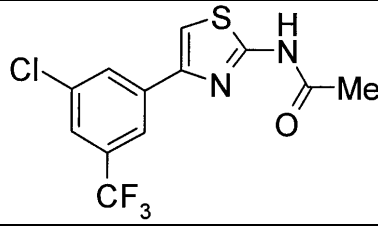
Пр. одерж.	Структура
184	
185	
186	
187	

[0187]

Таблиця 44

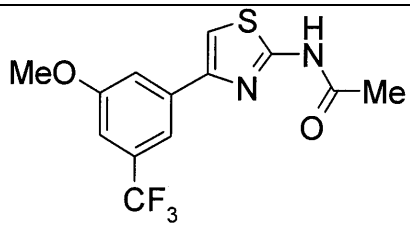
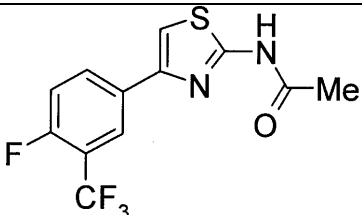
Пр. одерж.	Структура
188	

Таблиця 44

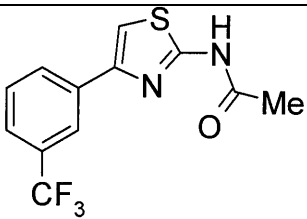
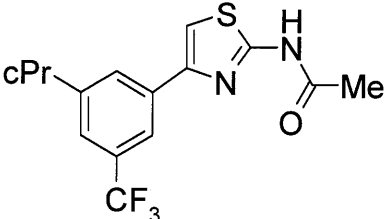
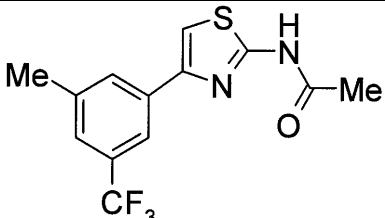
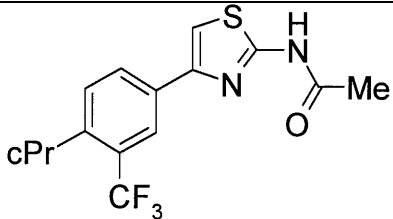
Пр. одерж.	Структура
189	
190	
191	
192	
193	

[0188]

Таблиця 45

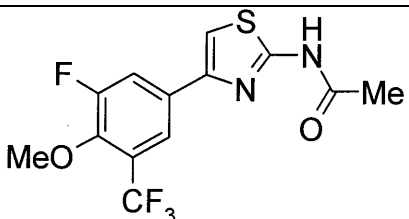
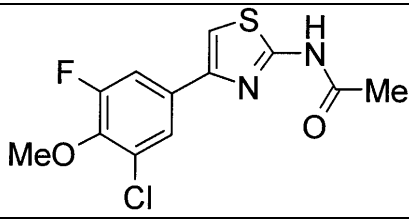
Пр. одерж.	Структура
194	
195	

Таблиця 45

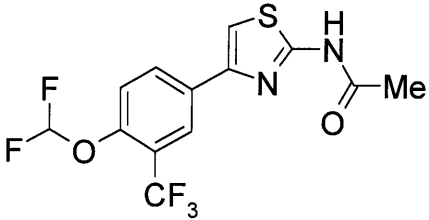
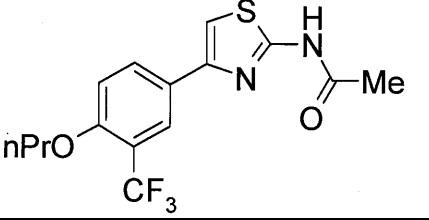
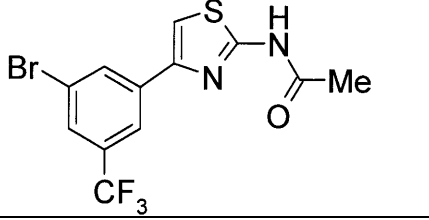
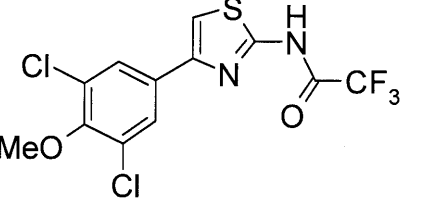
Пр. одерж.	Структура
196	
197	
198	
199	

[0189]

Таблиця 46

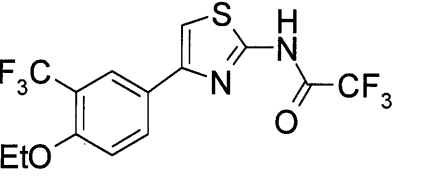
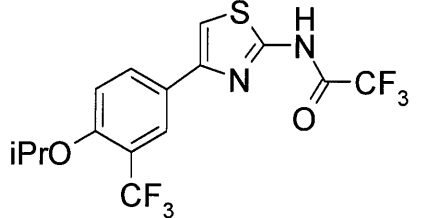
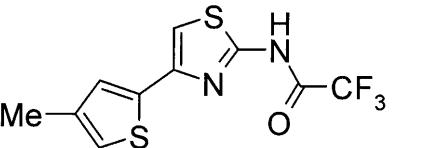
Пр. одерж.	Структура
200	
201	

Таблиця 46

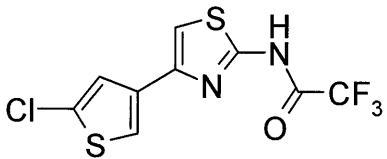
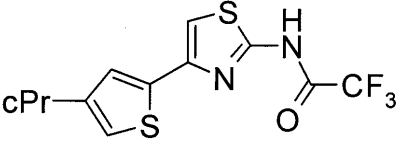
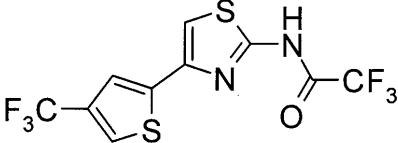
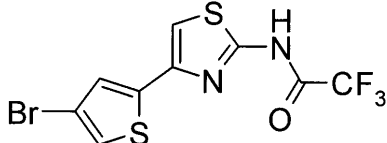
Пр. одерж.	Структура
202	
203	
204	
205	

[0190]

Таблиця 47

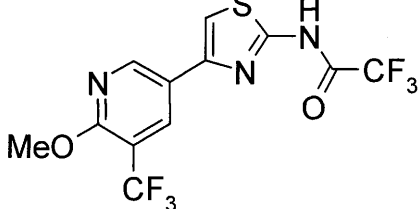
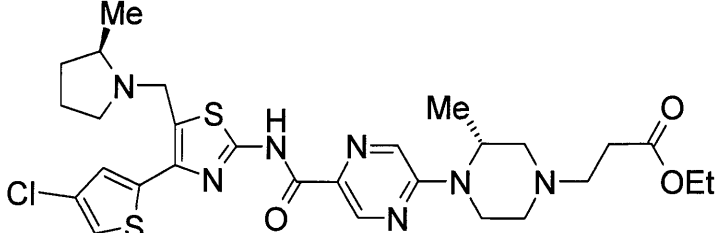
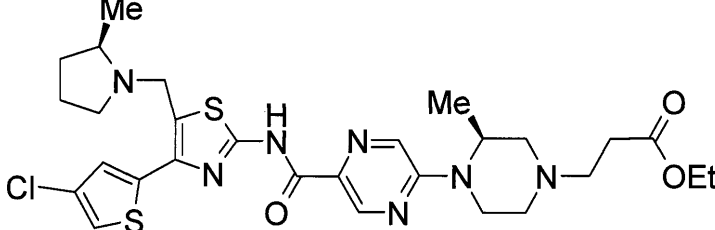
Пр. одерж.	Структура
206	
207	
208	

Таблиця 47

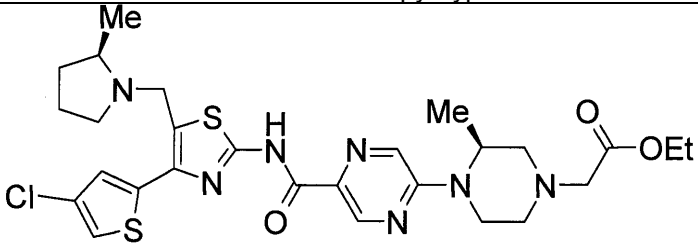
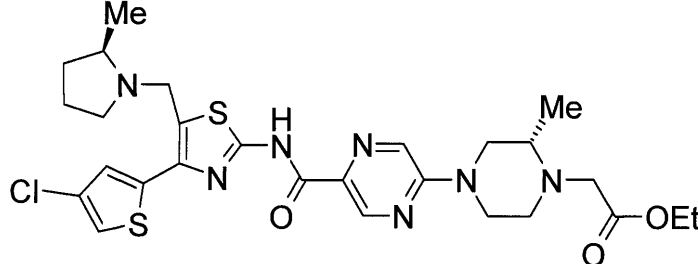
Пр. одерж.	Структура
209	
210	
211	
212	

[0191]

Таблиця 48

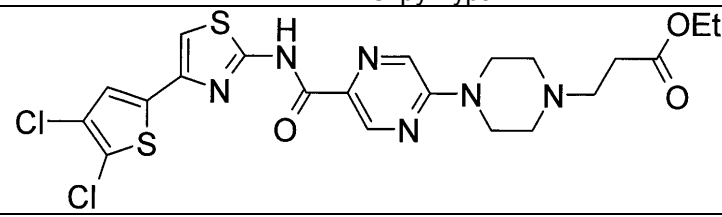
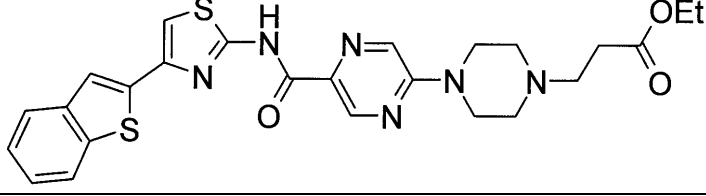
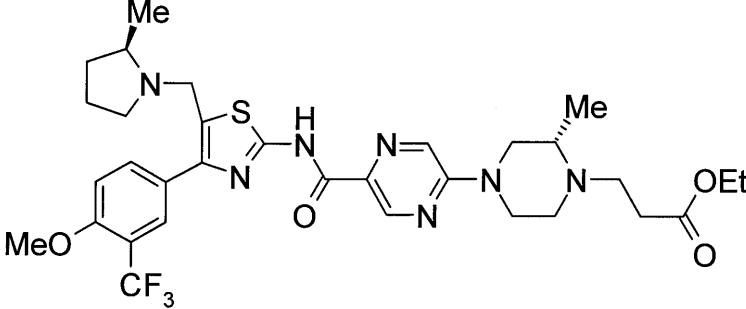
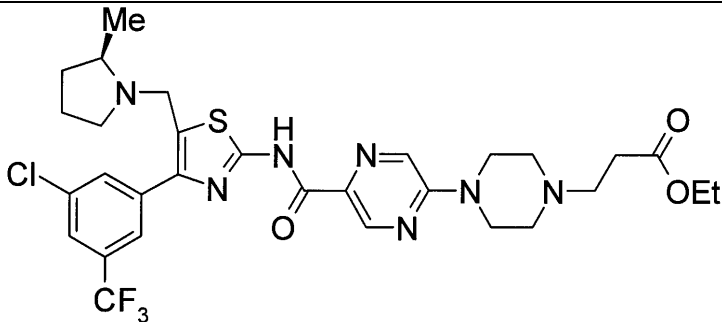
Пр. одерж.	Структура
213	
214	
215	

Таблиця 48

Пр. одерж.	Структура
216	
217	

[0192]

Таблиця 49

Пр. одерж.	Структура
218	
219	
220	
221	

Таблиця 49

Пр. одерж.	Структура
222	

[0193]

Таблиця 50

Пр. одерж.	Структура
223	
224	
225	
226	

Пр. одерж.	Структура
227	
228	
229	
230	
231	

[0195]

Таблиця 52

Пр. одерж.	Структура
232	
233	
234	
235	

[0196]

Таблиця 53

Пр. одерж.	Структура
236	

Таблиця 53

Пр. одерж.	Структура
237	
238	
239	

[0197]

Таблиця 54

Пр. одерж.	Структура
240	
241	

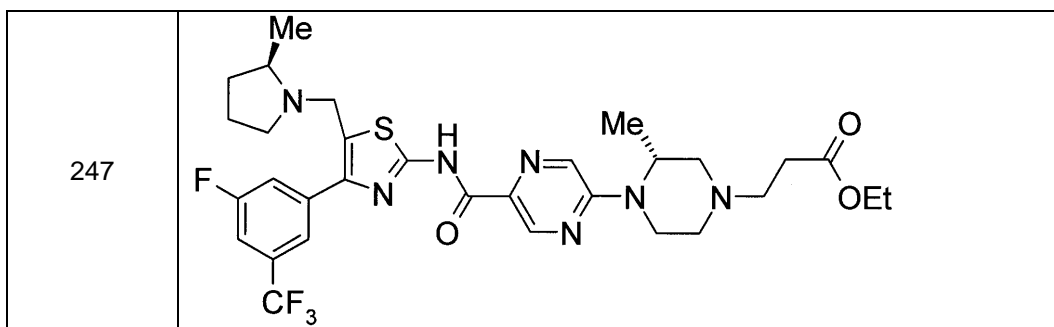
Таблиця 54

Пр. одерж.	Структура
242	
243	

[0198]

Таблиця 55

Пр. одерж.	Структура
244	
245	
246	

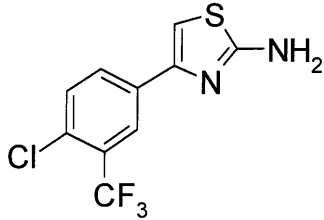
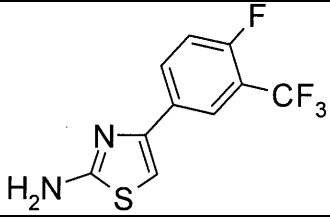
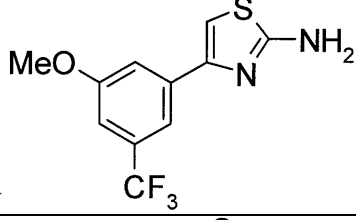
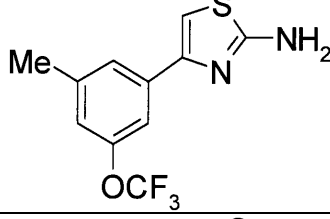
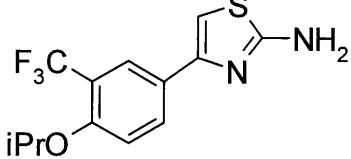
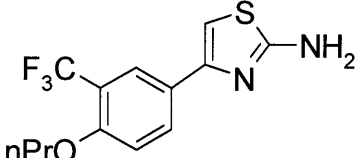


[0199]

Таблиця 56

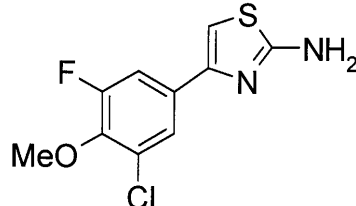
Пр. одерж.	Структура
248	
249	
250	
251	

Таблиця 57

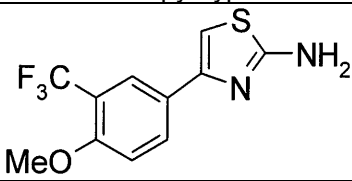
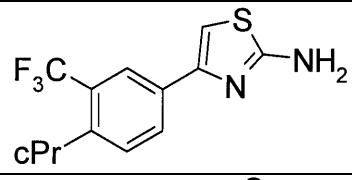
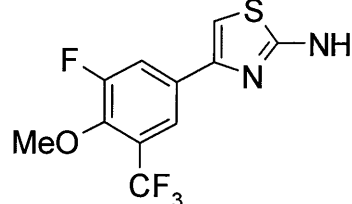
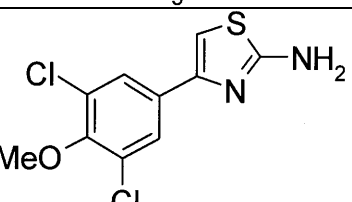
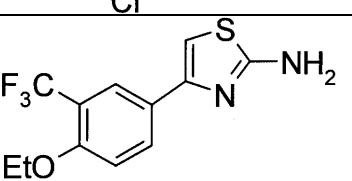
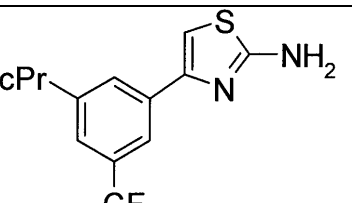
Пр. одерж.	Структура
252	
253	
254	
255	
256	
257	

[0201]

Таблиця 58

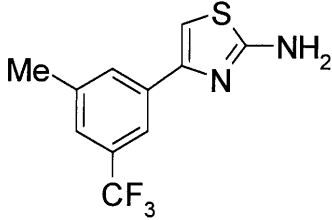
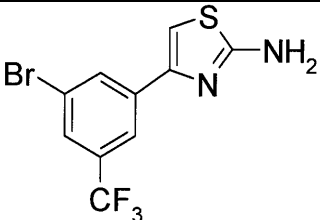
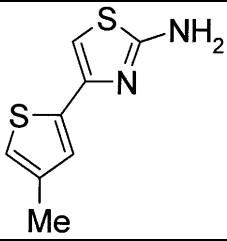
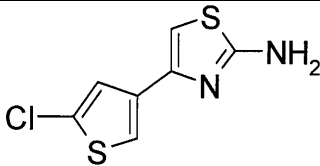
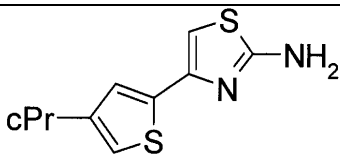
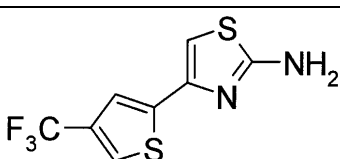
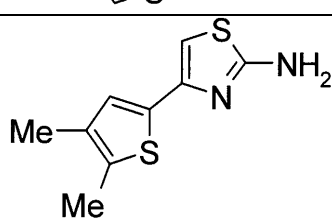
Пр. одерж.	Структура
258	

Таблиця 58

Пр. одерж.	Структура
259	
260	
261	
262	
263	
264	

[0202]

Таблиця 59

Пр. одерж.	Структура
265	
266	
267	
268	
269	
270	
271	

[0203]

Таблиця 60

Пр. одерж.	Структура
272	
273	
274	
275	
276	
277	
278	

[0204]

Таблиця 61

Пр. одерж.	Структура
279	

Таблиця 61

Пр. одерж.	Структура
280	
281	
282	
283	

[0205]

Таблиця 62

Пр. одерж.	Структура
284	
285	

[0206]

Таблиця 63

Пр. одерж.	Спосіб синтезу	Дані
1	Пр. одерж. 1	ESI+: 500, 502
2	Пр. одерж. 2	APCI/ESI+: 488
3	Пр. одерж. 3	ЯМР-ДМСО-d ₆ : 7,55 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,60 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,76 (1H, с), 8,98 (1H, д, J=1,3 Гц), 9,15 (1H, д, J=1,3 Гц), 12,68 (1H, уш.с)
4	Пр. одерж. 4	ESI+: 265
5	Пр. одерж. 5	ESI+: 360
6	Пр. одерж. 6	ESI+: 374
7	Пр. одерж. 7	ESI+: 348
8	Пр. одерж. 8	ESI+: 564
9	Пр. одерж. 9	ESI+: 201
10	Пр. одерж. 10	ESI+: 100
11	Пр. одерж. 11	ESI+: 390
12	Пр. одерж. 12	ESI+: 418, 420
13	Пр. одерж. 13	ESI+: 377
14	Пр. одерж. 14	ESI+: 593, 595
15	Пр. одерж. 15	ESI+: 389
16	Пр. одерж. 16	ESI+: 402
17	Пр. одерж. 17	ESI+: 328
18	Пр. одерж. 18	ESI+: 618
19	Пр. одерж. 19	ESI+: 305
20	Пр. одерж. 20	ESI+: 313, 315
21	Пр. одерж. 21	ESI+: 664
22	Пр. одерж. 22	ESI+: 604
23	Пр. одерж. 23	ESI+: 233
24	Пр. одерж. 24	ESI+: 501
25	Пр. одерж. 25	ESI+: 650
26	Пр. одерж. 26	ESI+: 247
27	Пр. одерж. 27	ESI+: 200
28	Пр. одерж. 28	ESI+: 287
29	Пр. одерж. 29	ESI+: 521, 523
30	Пр. одерж. 30	ESI+: 263
31	Пр. одерж. 31	CI+: 195
32	Пр. одерж. 32	ESI+: 220

[0207]

5

Таблиця 64

Пр. одерж.	Спосіб синтезу	Дані
33	Пр. одерж. 33	ESI+: 219
34	Пр. одерж. 34	ESI+: 222
35	Пр. одерж. 35	ESI+: 250
36	Пр. одерж. 36	CI+: 256, 258
37	Пр. одерж. 37	ESI+: 247
38	Пр. одерж. 38	EI: 228
39	Пр. одерж. 39	APCI/ESI+: 167
40	Пр. одерж. 40	EI: 266, 268
41	Пр. одерж. 41	ESI+: 237
42	Пр. одерж. 42	ESI+: 311
43	Пр. одерж. 43	ESI+: 590
44	Пр. одерж. 44	ESI+: 378 [M+Na] ⁺
45	Пр. одерж. 45	ESI+: 301

Таблиця 64

Пр. одерж.	Спосіб синтезу	Дані
46	Пр. одерж. 1	ESI+: 512, 514
47	Пр. одерж. 1	ESI+: 512
48	Пр. одерж. 1	ESI+: 454
49	Пр. одерж. 1	ESI+: 512
50	Пр. одерж. 1	ESI+: 526, 528
51	Пр. одерж. 1	ESI+: 540, 542
52	Пр. одерж. 1	ESI+: 540, 542
53	Пр. одерж. 1	ESI+: 554,556
54	Пр. одерж. 1	ESI+: 516, 518
55	Пр. одерж. 1	ESI+: 500
56	Пр. одерж. 1	ESI+: 514, 516
57	Пр. одерж. 1	ESI+: 516, 518
58	Пр. одерж. 1	ESI+: 522
59	Пр. одерж. 1	ESI+: 496, 498
60	Пр. одерж. 1	ESI+: 522, 524
61	Пр. одерж. 1	ESI+: 536, 538
62	Пр. одерж. 1	ESI+: 496, 498
63	Пр. одерж. 1	ESI+: 540, 542
64	Пр. одерж. 1	ESI+: 530
65	Пр. одерж. 1	ESI+: 496
66	Пр. одерж. 1	ESI+: 548

[0208]

Таблиця 65

Пр. одерж.	Спосіб синтезу	Дані
67	Пр. одерж. 1	ESI+: 540
68	Пр. одерж. 2	ESI+: 468
69	Пр. одерж. 2	ESI+: 454, 456
70	Пр. одерж. 2	ESI+: 560, 562
71	Пр. одерж. 2	ESI+: 510, 512
72	Пр. одерж. 2	ESI+: 510, 512
73	Пр. одерж. 2	ESI+: 496, 498
74	Пр. одерж. 2	ESI+: 510, 512
75	Пр. одерж. 2	APCI/ESI+: 460
76	Пр. одерж. 2	ESI+: 588, 590
77	Пр. одерж. 2	APCI/ESI+: 498
78	Пр. одерж. 3	ESI+: 434, 436
79	Пр. одерж. 3	ESI+: 448, 450
80	Пр. одерж. 3	ESI+: 514, 516
81	Пр. одерж. 3	ESI+: 514, 516
82	Пр. одерж. 3	ESI+: 502, 504
83	Пр. одерж. 3	ESI+: 502, 504
84	Пр. одерж. 3	ESI+: 500, 502
85	Пр. одерж. 3	ESI+: 514, 516
86	Пр. одерж. 3	ESI+: 502, 504
87	Пр. одерж. 3	ESI+: 554, 556
88	Пр. одерж. 3	ESI+: 468, 470
89	Пр. одерж. 3	ESI+: 513, 515
90	Пр. одерж. 3	ESI+: 415, 417
91	Пр. одерж. 5	ESI+: 372
92	Пр. одерж. 5	ESI-: 312
93	Пр. одерж. 5	ESI+: 372
94	Пр. одерж. 5	ESI+: 376, 378

Таблиця 65

Пр. одерж.	Спосіб синтезу	Дані
95	Пр. одерж. 5	ESI+: 360
96	Пр. одерж. 5	ESI+: 374
97	Пр. одерж. 5	ESI+: 400
98	Пр. одерж. 5	ESI+: 356
99	Пр. одерж. 5	ESI+: 382
100	Пр. одерж. 5	ESI+: 396

[0209]

Таблиця 66

Пр. одерж.	Спосіб синтезу	Дані
101	Пр. одерж. 5	ESI+: 356
102	Пр. одерж. 5	ESI+: 382
103	Пр. одерж. 5	ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,11 (3H, д, J=6 Гц), 1,30-1,41 (1H, м), 1,59-1,69 (2H, м), 1,87-1,98 (1H, м), 2,05-2,15 (1H, м), 2,35-2,45 (1H, м), 2,94-3,02 (1H, м), 3,18 (1H, д, J=14 Гц), 3,97 (3H, д, J=2 Гц), 3,98 (1H, д, J=14 Гц), 6,98 (2H, уш.с), 7,87 (1H, уш.с), 8,02 (1H, дд, J=13, 2 Гц)
104	Пр. одерж. 5	ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,14 (3H, д, J=6 Гц), 1,30-1,42 (1H, м), 1,58-1,70 (2H, м), 1,87-1,98 (1H, м), 2,04-2,14 (1H, м), 2,34-2,44 (1H, м), 2,95-3,03 (1H, м), 3,14 (1H, д, J=14 Гц), 3,91 (3H, д, J=1 Гц), 3,98 (1H, д, J=14 Гц), 6,93 (2H, уш.с), 7,63 (1H, дд, J=13, 2 Гц), 7,72 (1H, т, J=2 Гц)
105	Пр. одерж. 5	ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,08 (3H, д, J=6 Гц), 1,29-1,41 (1H, м), 1,58-1,70 (2H, м), 1,86-1,97 (1H, м), 2,05-2,17 (1H, м), 2,34-2,45 (1H, м), 2,94-3,03 (1H, м), 3,22 (1H, д, J=14 Гц), 3,96 (1H, д, J=14 Гц), 6,96 (2H, уш.с), 7,42 (1H, т, J=73 Гц), 7,48 (1H, д, J=9 Гц), 8,04 (1H, дд, J=9, 2 Гц), 8,14 (1H, д, J=2 Гц)
106	Пр. одерж. 5	ESI+: 400
107	Пр. одерж. 5	ESI+: 370
108	Пр. одерж. 5	ESI+: 370
109	Пр. одерж. 5	ESI+: 356
110	Пр. одерж. 5	ESI+: 370
111	Пр. одерж. 5	ESI+: 420, 422
112	Пр. одерж. 5	ESI+: 448, 450
113	Пр. одерж. 6	ESI+: 374
114	Пр. одерж. 6	ESI+: 362
115	Пр. одерж. 6	ESI+: 362
116	Пр. одерж. 7	ESI+: 376, 378
117	Пр. одерж. 7	ESI+: 360
118	Пр. одерж. 7	ESI+: 376
119	Пр. одерж. 7	ESI+: 392
120	Пр. одерж. 7	ESI+: 374
121	Пр. одерж. 7	ESI+: 414
122	Пр. одерж. 9	ESI+: 201

5

[0210]

Таблиця 67

Пр. одерж.	Спосіб синтезу	Дані
123	Пр. одерж. 9	ESI+: 201
124	Пр. одерж. 9	ESI+: 201
125	Пр. одерж. 9	ESI+: 187
126	Пр. одерж. 11	ESI+: 414

Таблиця 67

Пр. одерж.	Спосіб синтезу	Дані
127	Пр. одерж. 11	ESI+: 356
128	Пр. одерж. 11	ESI+: 414
129	Пр. одерж. 11	ESI+: 416
130	Пр. одерж. 11	ESI+: 398
131	Пр. одерж. 11	ESI+: 424
132	Пр. одерж. 11	ESI+: 438
133	Пр. одерж. 11	ESI+: 398
134	Пр. одерж. 11	ESI+: 442
135	Пр. одерж. 11	ESI+: 424
136	Пр. одерж. 11	APCI/ESI+: 432
137	Пр. одерж. 11	APCI/ESI+: 398
138	Пр. одерж. 11	ESI+: 450
139	Пр. одерж. 11	ESI+: 442
140	Пр. одерж. 11	ESI+: 412
141	Пр. одерж. 11	ESI+: 412
142	Пр. одерж. 11	ESI+: 398
143	Пр. одерж. 11	ESI+: 412
144	Пр. одерж. 11	ESI+: 462, 464
145	Пр. одерж. 11	ESI+: 490, 492
146	Пр. одерж. 11	ESI+: 416
147	Пр. одерж. 11	ESI+: 416
148	Пр. одерж. 11	ESI+: 404
149	Пр. одерж. 11	ESI+: 404
150	Пр. одерж. 11	ESI+: 402
151	Пр. одерж. 18	ESI+: 632, 634
152	Пр. одерж. 11	ESI+: 418
153	Пр. одерж. 11	ESI+: 434
154	Пр. одерж. 11	ESI+: 416
155	Пр. одерж. 11	ESI+: 456
156	Пр. одерж. 12	ESI+: 418, 420

[0211]

Таблиця 68

Пр. одерж.	Спосіб синтезу	Дані
157	Пр. одерж. 13	ESI+: 389
158	Пр. одерж. 13	ESI+: 331
159	Пр. одерж. 13	ESI+: 389
160	Пр. одерж. 13	ESI+: 393
161	Пр. одерж. 13	ESI+: 359
162	Пр. одерж. 13	ESI+: 399
163	Пр. одерж. 13	ESI+: 373
164	Пр. одерж. 13	ESI+: 399
165	Пр. одерж. 13	APCI/ESI+: 407
166	Пр. одерж. 13	APCI/ESI+: 373
167	Пр. одерж. 13	ESI+: 425
168	Пр. одерж. 13	ESI+: 417
169	Пр. одерж. 13	ESI+: 437, 439
170	Пр. одерж. 13	ESI+: 393, 395
171	Пр. одерж. 14	ESI+: 593, 595
172	Пр. одерж. 16	ESI+: 402
173	Пр. одерж. 17	ESI+: 372
174	Пр. одерж. 17	ESI+: 386
175	Пр. одерж. 17	ESI+: 400

Таблиця 68

Пр. одерж.	Спосіб синтезу	Дані
176	Пр. одерж. 17	ESI+: 400
177	Пр. одерж. 17	ESI+: 414
178	Пр. одерж. 17	ESI+: 294
179	Пр. одерж. 17	ESI+: 308
180	Пр. одерж. 17	ESI+: 314
181	Пр. одерж. 17	APCI/ESI+: 320
182	Пр. одерж. 17	APCI/ESI+: 348
183	Пр. одерж. 17	APCI/ESI+: 358, 360
184	Пр. одерж. 17	ESI+: 362
185	Пр. одерж. 17	ESI+: 373
186	Пр. одерж. 17	ESI+: 328, 330
187	Пр. одерж. 18	ESI-: 510
188	Пр. одерж. 18	ESI+: 526
189	Пр. одерж. 19	ESI+: 321
190	Пр. одерж. 19	ESI+: 317

[0212]

Таблиця 69

Пр. одерж.	Спосіб синтезу	Дані
191	Пр. одерж. 19	ESI+: 317
192	Пр. одерж. 19	ESI+: 259
193	Пр. одерж. 19	ESI+: 321
194	Пр. одерж. 19	ESI+: 317
195	Пр. одерж. 19	ESI+: 305
196	Пр. одерж. 19	ESI+: 287
197	Пр. одерж. 19	ESI+: 327
198	Пр. одерж. 19	ESI+: 301
199	Пр. одерж. 19	ESI+: 327
200	Пр. одерж. 19	ESI+: 335
201	Пр. одерж. 19	ESI+: 301
202	Пр. одерж. 19	ESI+: 353
203	Пр. одерж. 19	ESI+: 345
204	Пр. одерж. 19	ESI+: 365, 367
205	Пр. одерж. 20	ЯМР-ДМСО-d ₆ : 3,87 (3H, c), 8,01 (1H, c), 8,05 (2H, c)
206	Пр. одерж. 20	ESI+: 385
207	Пр. одерж. 20	ESI+: 399
208	Пр. одерж. 20	ESI+: 293
209	Пр. одерж. 20	ESI+: 313, 315
210	Пр. одерж. 20	APCI/ESI+: 319
211	Пр. одерж. 20	APCI/ESI+: 347
212	Пр. одерж. 20	APCI/ESI+: 357
213	Пр. одерж. 20	ESI+: 372
214	Пр. одерж. 21	ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,13-1,26 (9H, м), 1,34-1,45 (1H, м), 1,60-1,76 (2H, м), 1,90-2,12 (2H, м), 2,16-2,28 (2H, м), 2,45-2,70 (5H, м), 2,78-2,85 (1H, м), 2,92-2,99 (1H, м), 3,00-3,07 (1H, м), 3,10-3,22 (1H, м), 3,55-3,62 (1H, м), 4,01-4,14 (2H, м), 4,15-4,23 (1H, м), 4,26-4,35 (1H, м), 4,66-4,78 (1H, м), 7,45 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,58 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,32 (1H, д, J=1,1 Гц), 8,75 (1H, д, J=1,2 Гц), 11,57 (1H, c)
215	Пр. одерж. 21	ESI-: 616
216	Пр. одерж. 22	ESI+: 604
217	Пр. одерж. 22	ESI+: 604
218	Пр. одерж. 24	ESI+: 541, 543

[0213]

Таблиця 70

Пр. одерж.	Спосіб синтезу	Дані
219	Пр. одерж. 24	ESI+: 523
220	Пр. одерж. 29	ESI+: 676
221	Пр. одерж. 29	ESI+: 666, 668
222	Пр. одерж. 29	ESI+: 666, 668
223	Пр. одерж. 29	ESI+: 652, 654
224	Пр. одерж. 29	ESI+: 652, 654
225	Пр. одерж. 29	ESI+: 666, 668
226	Пр. одерж. 29	ESI+: 664
227	Пр. одерж. 29	ESI+: 666, 668
228	Пр. одерж. 29	ESI+: 664
229	Пр. одерж. 29	ESI+: 690
230	Пр. одерж. 29	ESI+: 618, 620
231	Пр. одерж. 29	ESI+: 618
232	Пр. одерж. 29	ESI+: 664
233	Пр. одерж. 29	ESI+: 690
234	Пр. одерж. 29	ESI+: 618
235	Пр. одерж. 29	ESI+: 618
236	Пр. одерж. 29	ESI+: 710, 712
237	Пр. одерж. 29	ESI+: 632, 634
238	Пр. одерж. 29	ESI+: 632, 634
239	Пр. одерж. 29	ESI+: 738, 740
240	Пр. одерж. 29	ESI+: 752, 754
241	Пр. одерж. 29	ESI+: 752, 754
242	Пр. одерж. 29	ESI+: 752, 754
243	Пр. одерж. 29	ESI+: 738, 740
244	Пр. одерж. 29	ESI+: 724, 726
245	Пр. одерж. 29	ESI+: 724, 726
246	Пр. одерж. 29	ESI-: 519, 521
247	Пр. одерж. 29	ESI+: 664
248	Пр. одерж. 29	ESI+: 650
249	Пр. одерж. 29	ESI+: 663
250	Пр. одерж. 30	ESI+: 245
251	Пр. одерж. 30	ESI+: 279
252	Пр. одерж. 30	ESI+: 279, 281

5 [0214]

Таблиця 71

Пр. одерж.	Спосіб синтезу	Дані
253	Пр. одерж. 30	ESI+: 263
254	Пр. одерж. 30	ESI+: 275
255	Пр. одерж. 30	ESI+: 275
256	Пр. одерж. 30	ESI+: 303
257	Пр. одерж. 30	ESI+: 303
258	Пр. одерж. 30	ESI+: 259, 261
259	Пр. одерж. 30	ESI+: 275
260	Пр. одерж. 30	ESI+: 285
261	Пр. одерж. 30	ESI+: 293
262	Пр. одерж. 30	ESI+: 275
263	Пр. одерж. 30	ESI+: 289
264	Пр. одерж. 30	ESI+: 285

Таблиця 71

Пр. одерж.	Спосіб синтезу	Дані
265	Пр. одерж. 30	ESI+: 259
266	Пр. одерж. 30	ESI+: 323, 325
267	Пр. одерж. 30	ESI+: 197
268	Пр. одерж. 30	ESI+: 217, 219
269	Пр. одерж. 30	APCI/ESI+: 223
270	Пр. одерж. 30	APCI/ESI+: 251
271	Пр. одерж. 30	ESI+: 211
272	Пр. одерж. 30	ESI+: 233
273	Пр. одерж. 30	ESI+: 251, 253
274	Пр. одерж. 30	APCI/ESI+: 261, 263
275	Пр. одерж. 30	ESI+: 276
276	Пр. одерж. 38	El: 228
277	Пр. одерж. 40	ESI+: 155
278	Пр. одерж. 40	El: 194, 196
279	Пр. одерж. 41	El: 202
280	Пр. одерж. 43	ESI+: 604
281	Пр. одерж. 43	ESI+: 604
282	Пр. одерж. 43	ESI+: 618
283	Пр. одерж. 45	ESI+: 301
284	Пр. одерж. 45	ESI+: 301
285	Пр. одерж. 45	ESI+: 301

[0215]

Таблиця 72

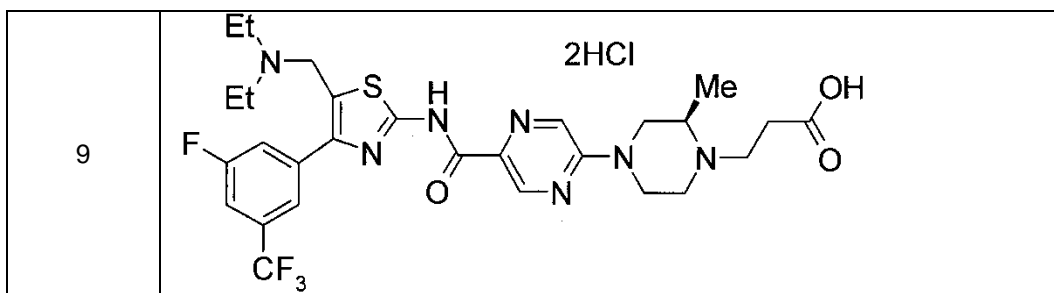
[illegible]

4	
5	

[0216]

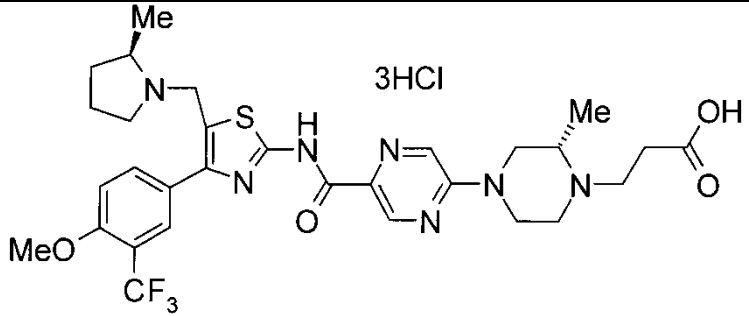
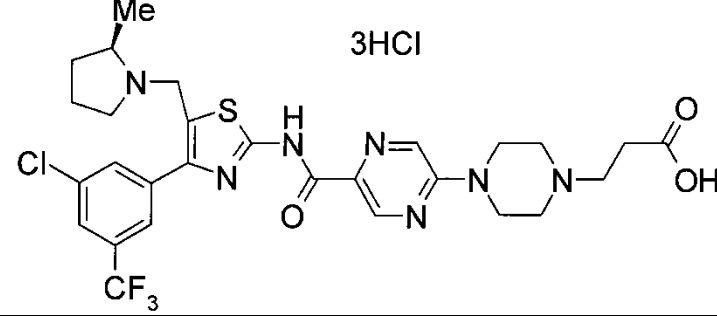
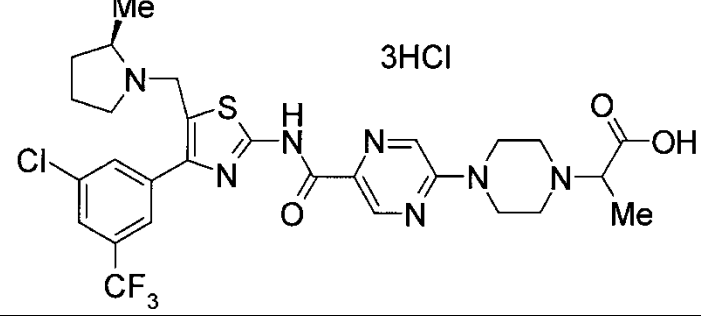
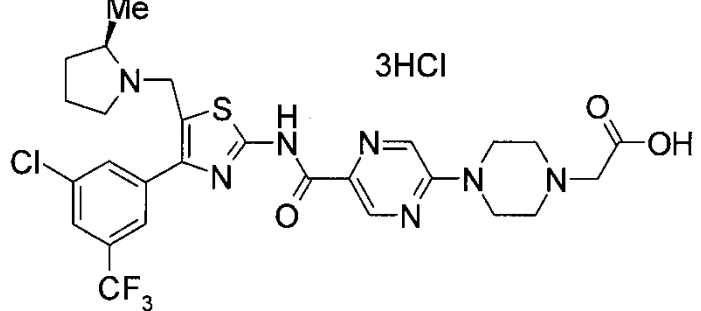
Таблиця 73

Прикл.	Структура
6	
7	
8	



[0217]

Таблица 74

Прикл.	Структура
10	
11	
12	
13	

Таблиця 75

Прикл.	Структура
14	
15	
16	
17	

[0219]

Таблиця 76

Прикл.	Структура
18	

Таблиця 76

Прикл.	Структура
19	
20	
21	
22	

[0220]

Таблиця 77

Прикл.	Структура
23	

Таблиця 77

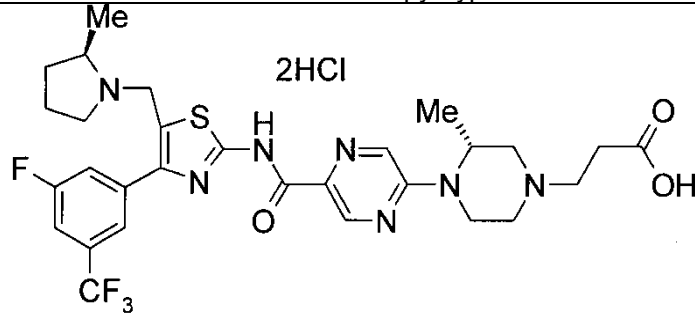
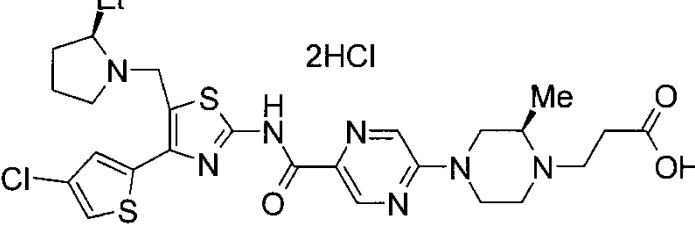
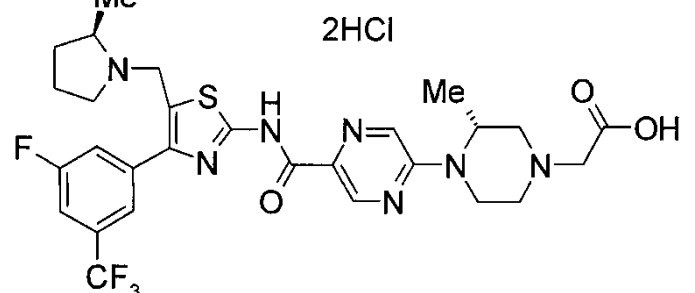
Прикл.	Структура
24	
25	
26	
27	

[0221]

Таблиця 78

Прикл.	Структура
28	
29	

Таблиця 78

Прикл.	Структура
30	
31	
32	

[0222]

Таблиця 79

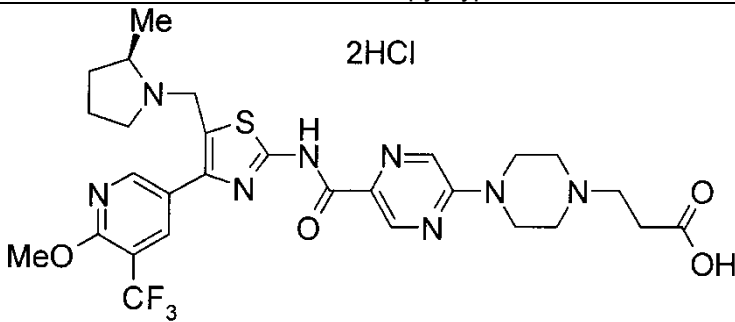
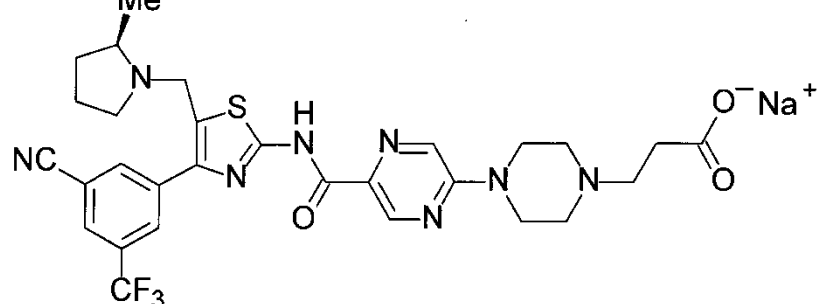
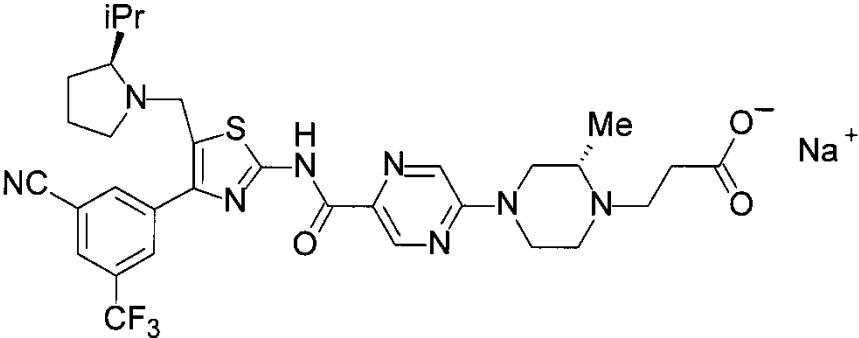
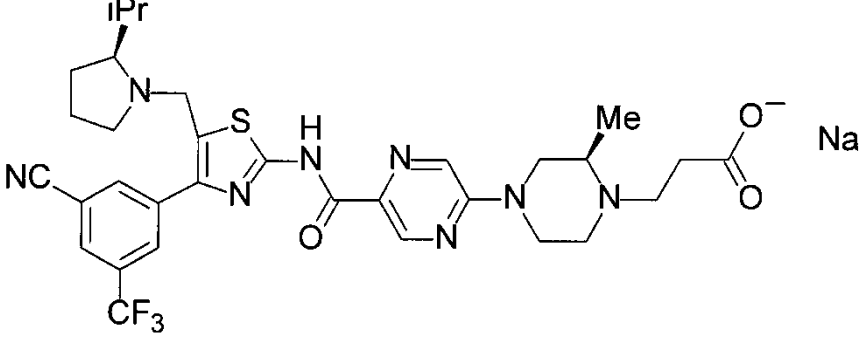
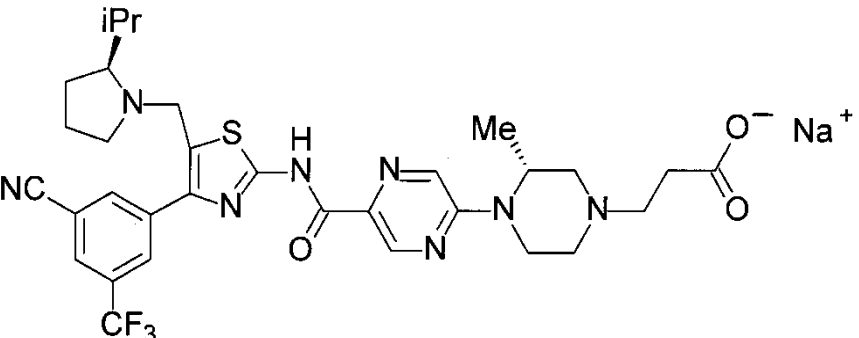
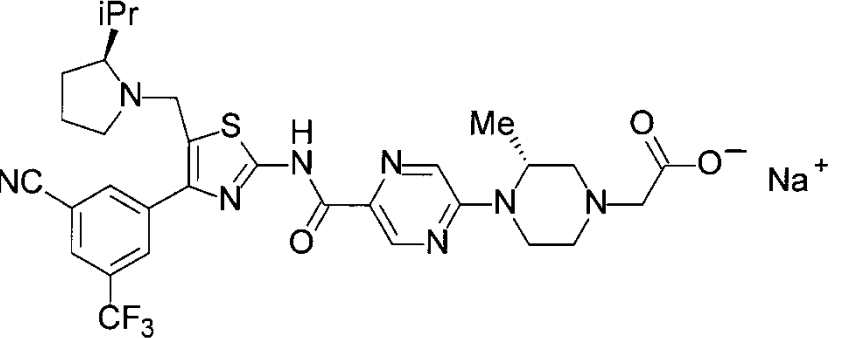
Прикл.	Структура
33	
34	

Таблица 79

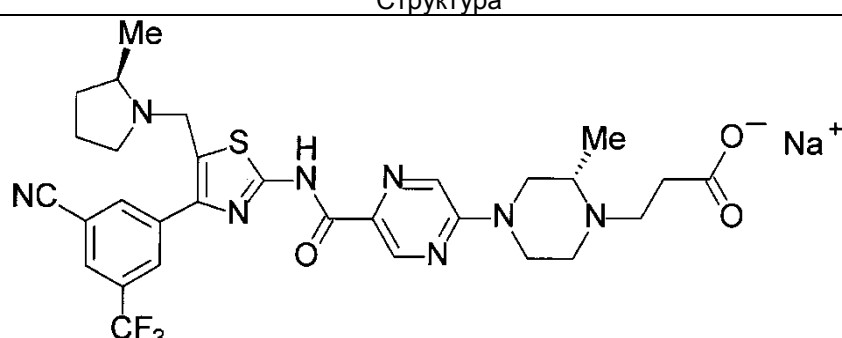
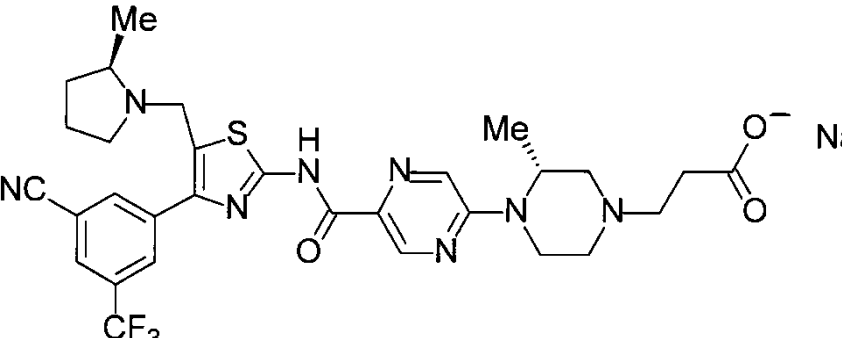
Прикл.	Структура
35	
36	

[0223]

Таблица 80

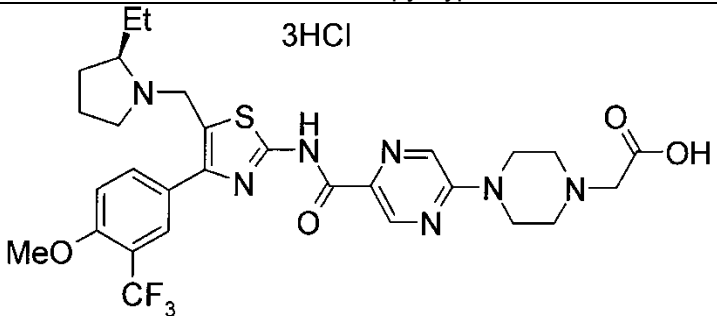
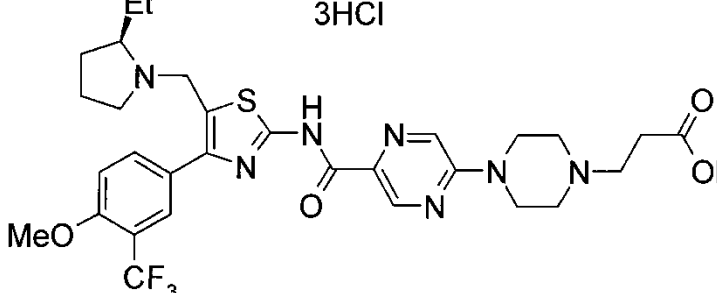
Прикл.	Структура
37	
38	

Таблиця 80

Прикл.	Структура
39	
40	

[0224]

Таблиця 81

Прикл.	Структура
41	
42	

Таблиця 81

Прикл.	Структура
43	
44	

[0225]

Таблиця 82

Прикл.	Структура
45	
46	
47	

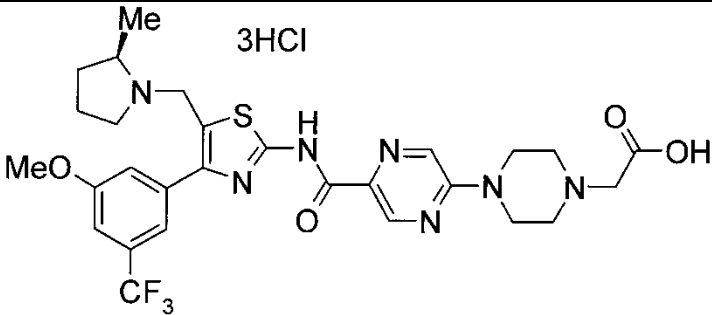
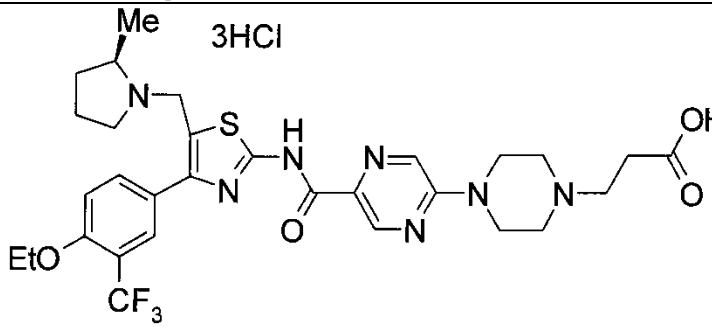
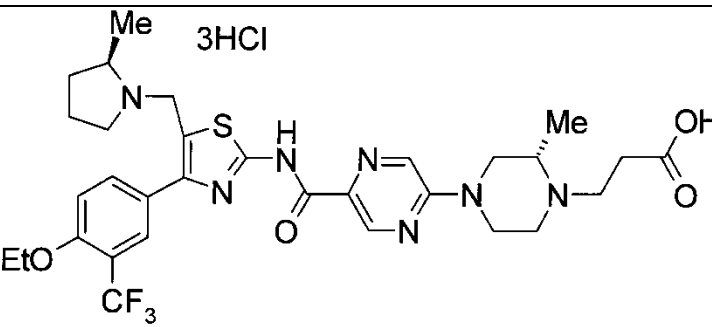
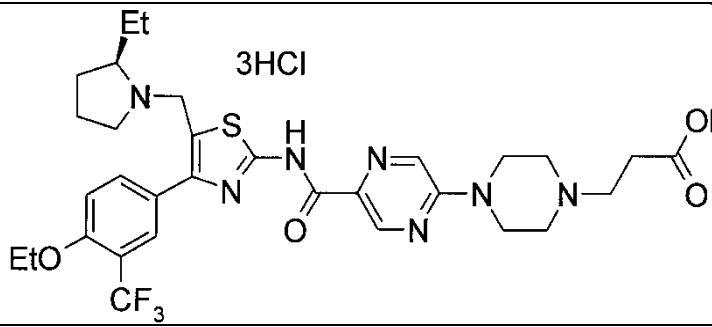
Таблиця 82

Прикл.	Структура
48	

[0226]

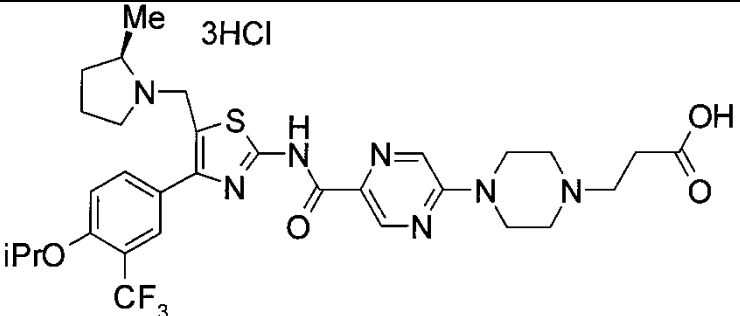
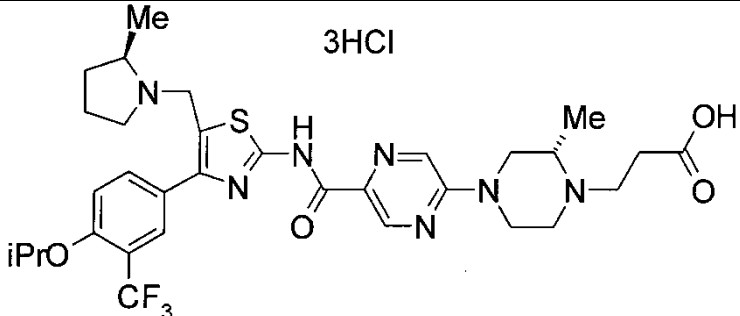
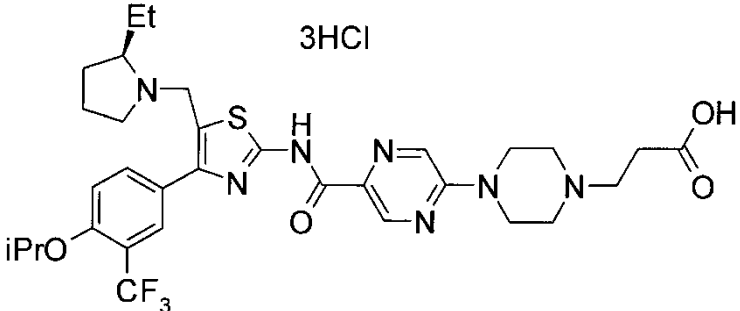
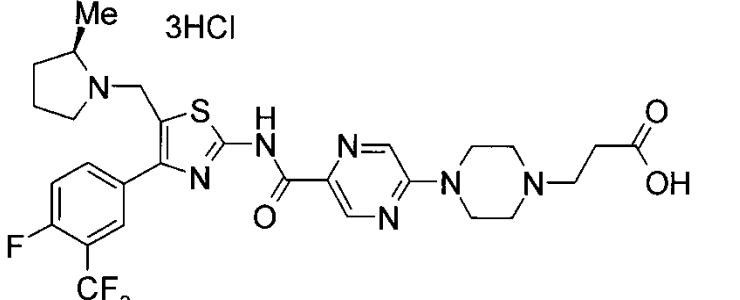
Таблиця 83

Прикл.	Структура
49	
50	
51	
52	

Прикл.	Структура
53	
54	
55	
56	

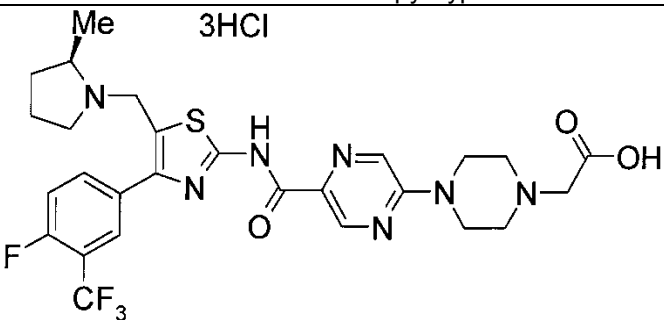
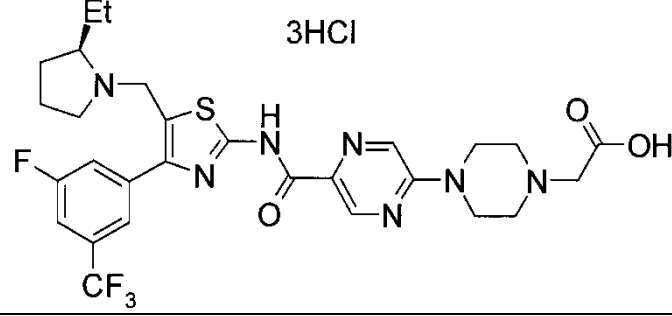
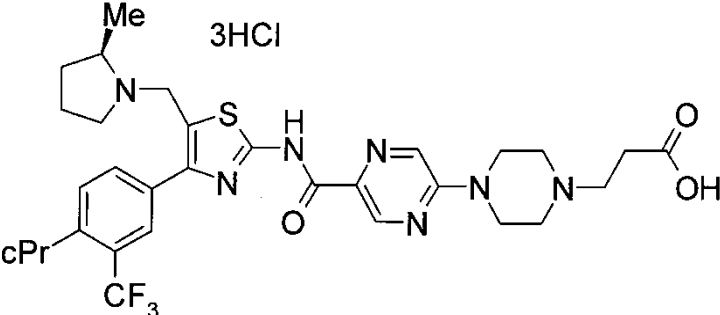
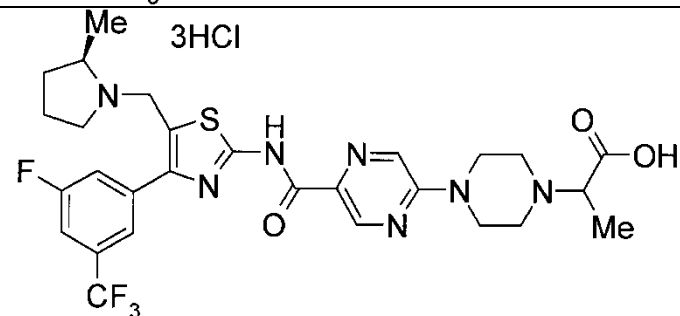
[0228]

Таблиця 85

Прикл.	Структура
57	
58	
59	
60	

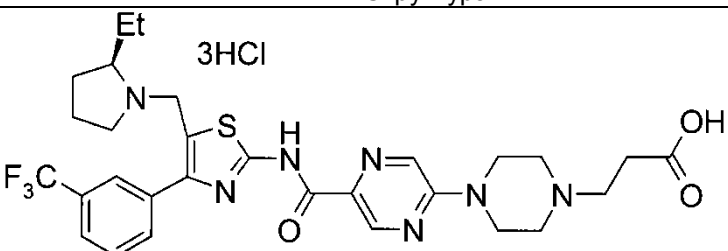
[0229]

Таблиця 86

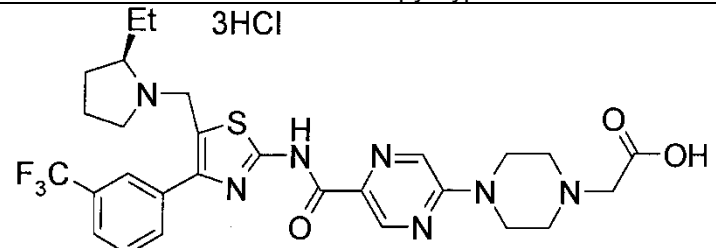
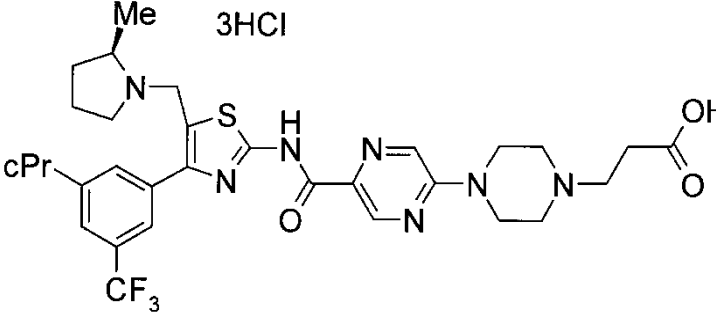
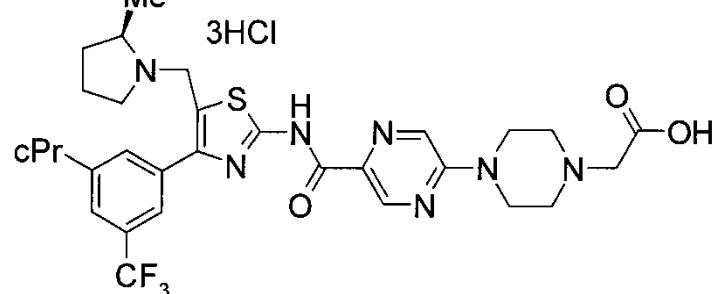
Прикл.	Структура
61	
62	
63	
64	

[0230]

Таблиця 87

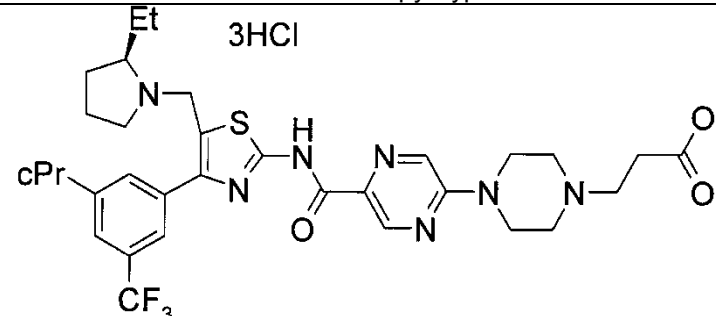
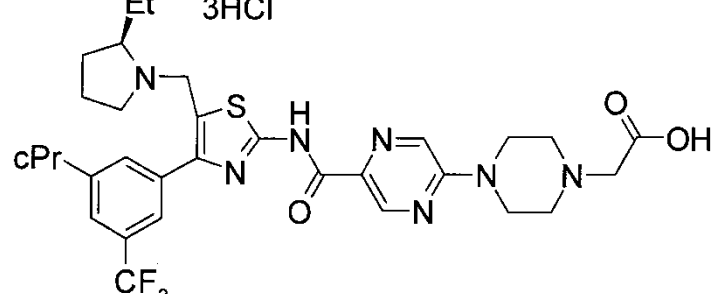
Прикл.	Структура
65	

Таблиця 87

Прикл.	Структура
66	
67	
68	

[0231]

Таблиця 88

Прикл.	Структура
69	
70	

71	
72	

[0232]

Таблица 89

Прикл.	Структура
73	
74	
75	

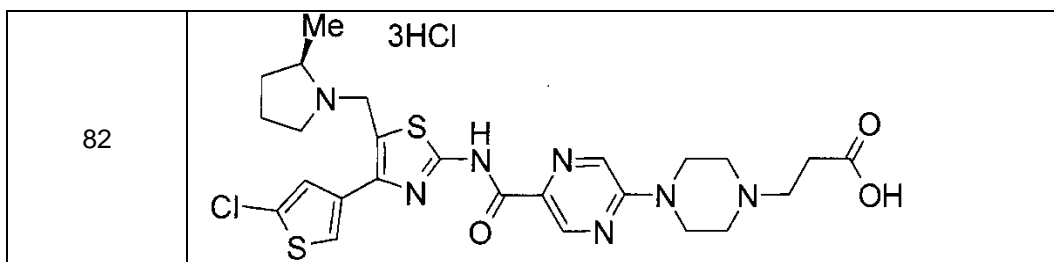
Таблиця 89

Прикл.	Структура
76	
77	

[0233]

Таблиця 90

Прикл.	Структура
78	
79	
80	
81	



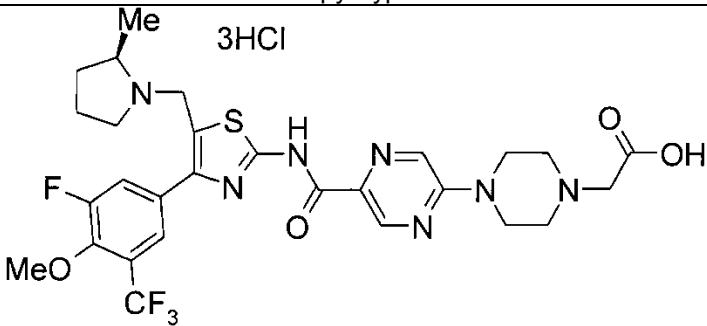
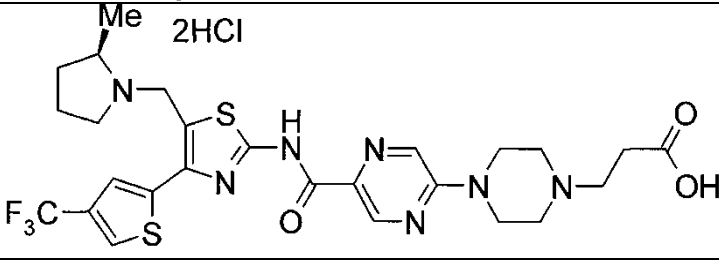
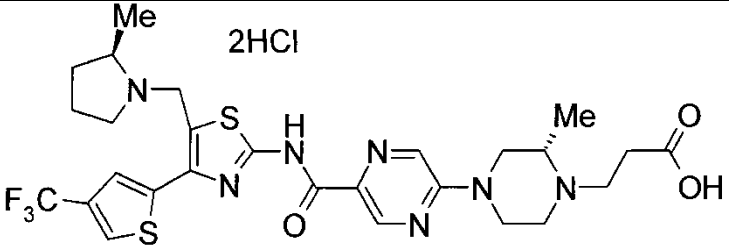
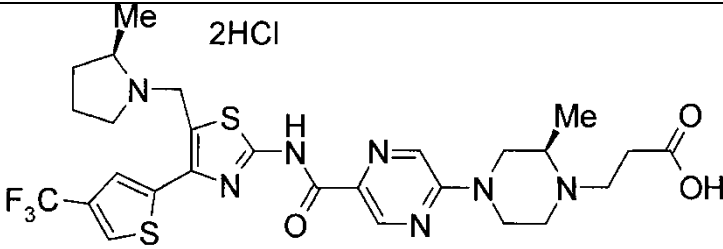
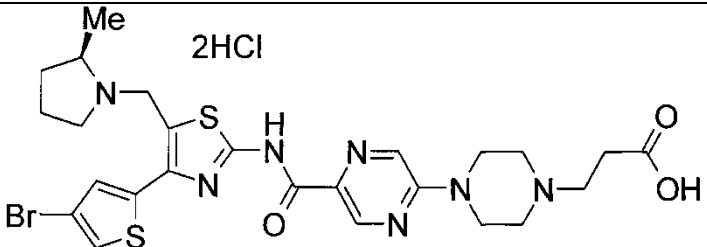
[0234]

Таблица 91

Прикл.	Структура
83	<p style="text-align: center;">3HCl</p>
84	<p style="text-align: center;">3HCl</p>
85	<p style="text-align: center;">3HCl</p>
86	<p style="text-align: center;">3HCl</p>
87	<p style="text-align: center;">2HCl</p>

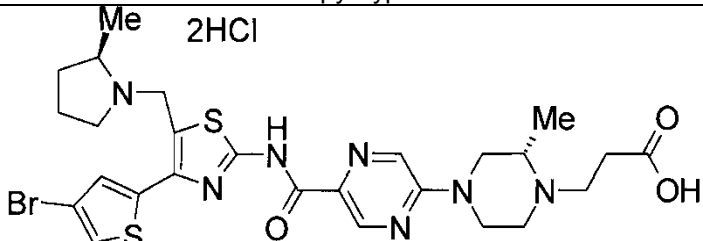
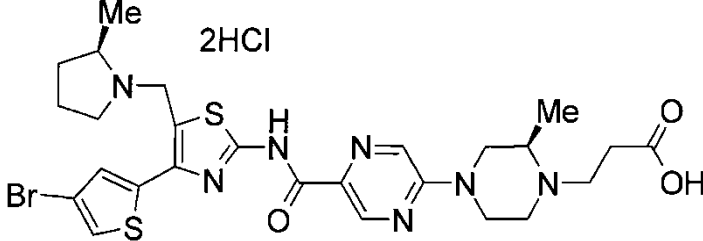
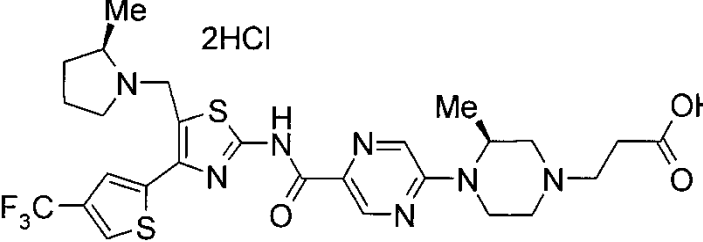
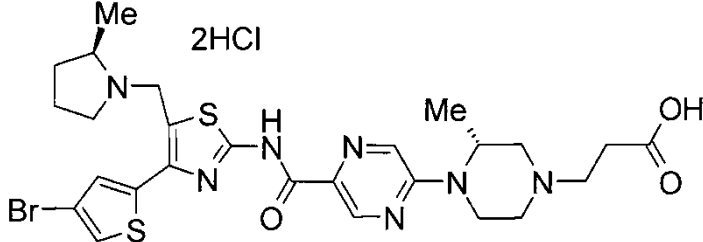
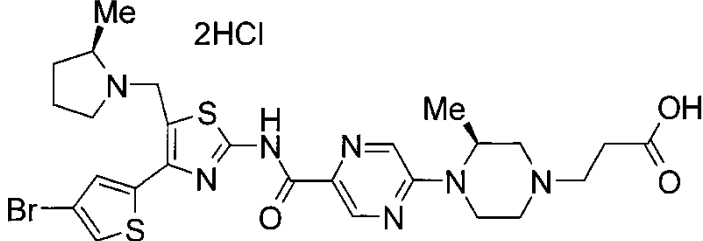
[0236]

Таблиця 93

Прикл.	Структура
93	
94	
95	
96	
97	

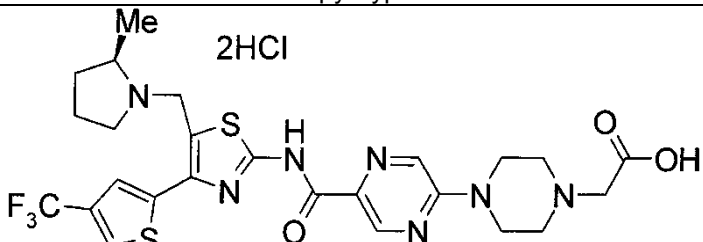
[0237]

Таблиця 94

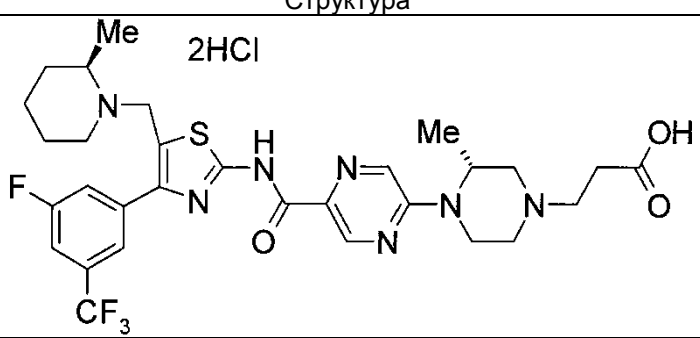
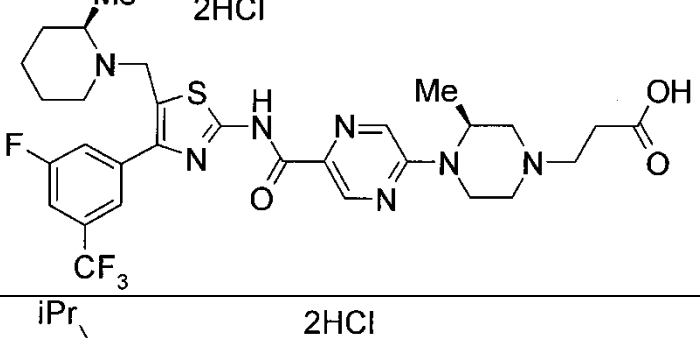
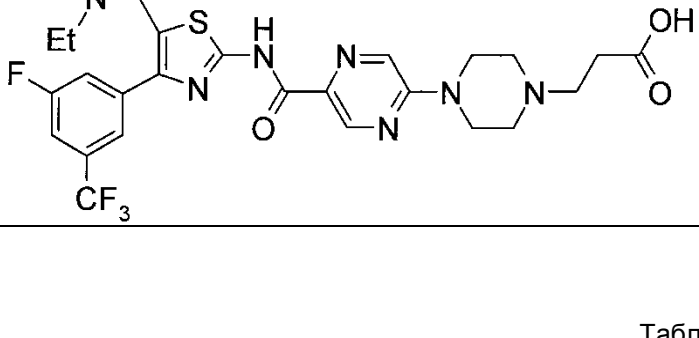
Прикл.	Структура
98	
99	
100	
101	
102	

[0238]

Таблиця 95

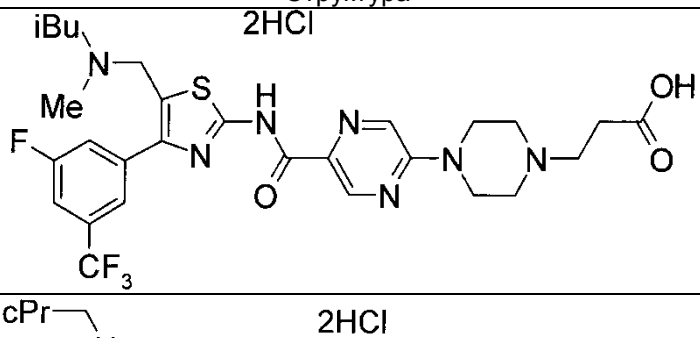
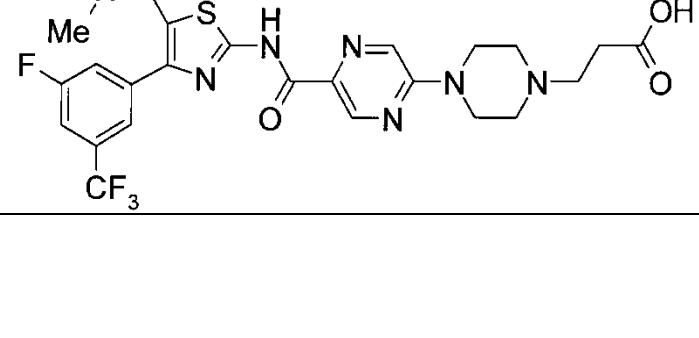
Прикл.	Структура
103	

Таблиця 95

Прикл.	Структура
104	
105	
106	

[0239]

Таблиця 96

Прикл.	Структура
107	
108	

Таблиця 96

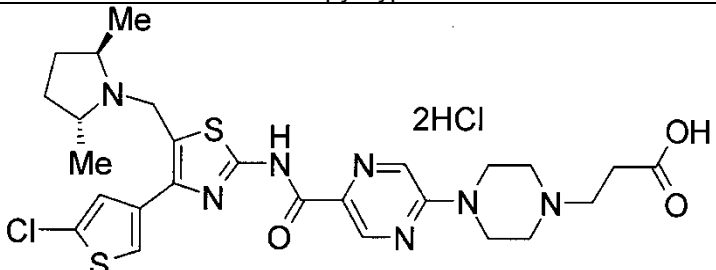
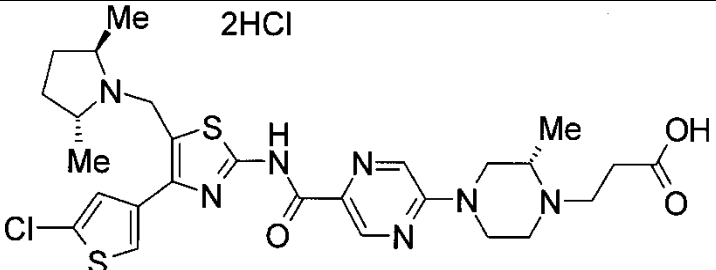
Прикл.	Структура
109	<p>2HCl</p>
110	<p>2HCl</p>
111	<p>3HCl</p>

[0240]

Таблиця 97

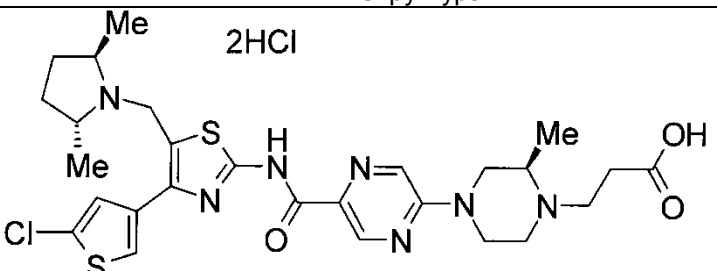
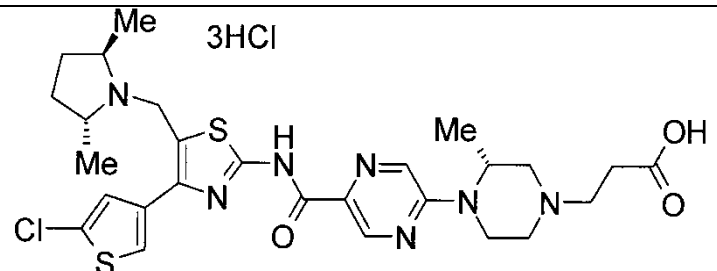
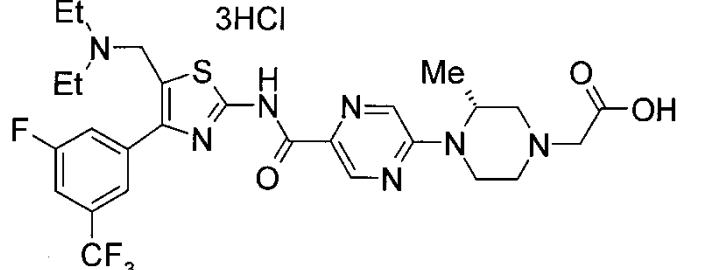
Прикл.	Структура
112	<p>2HCl</p>
113	<p>2HCl</p>

Таблиця 97


Прикл.	Структура
114	
115	

[0241]

Таблиця 98

Прикл.	Структура
116	
117	
118	

Таблиця 98

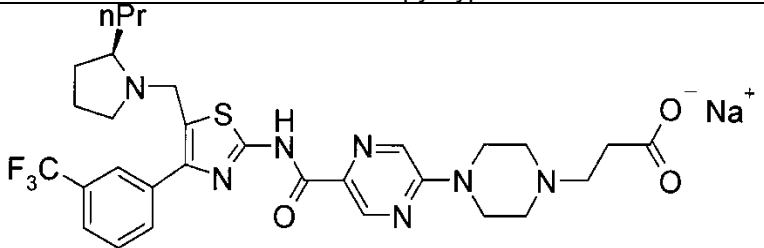
Прикл.	Структура
119	

[0242]

Таблиця 99

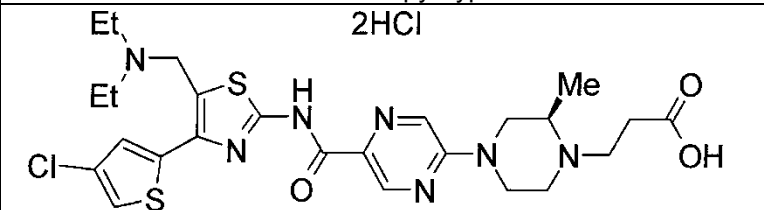
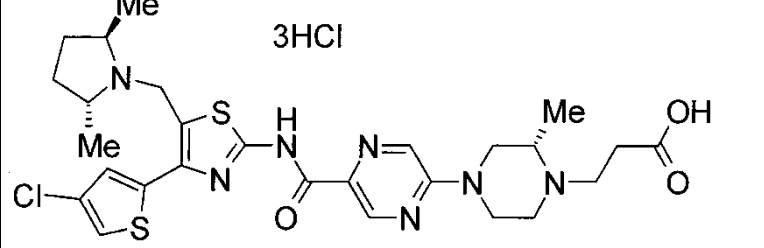
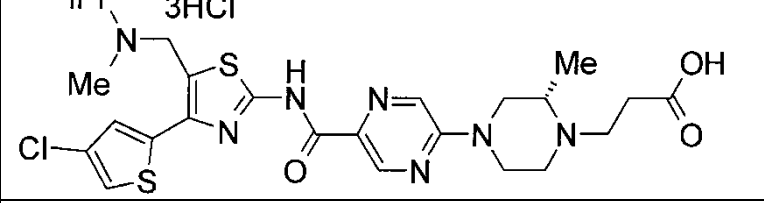
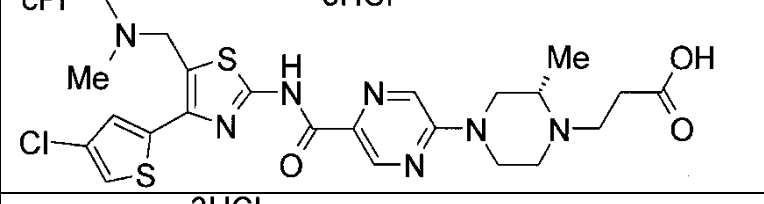
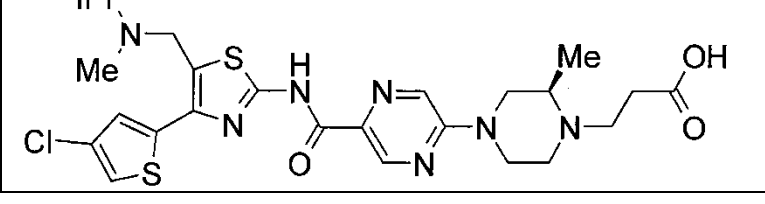
Прикл.	Структура
120	
121	
122	
123	

Таблиця 99

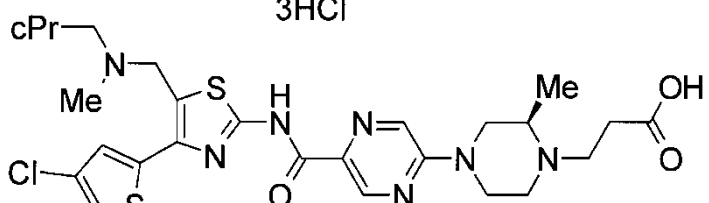
Прикл.	Структура
124	

[0243]

Таблиця 100

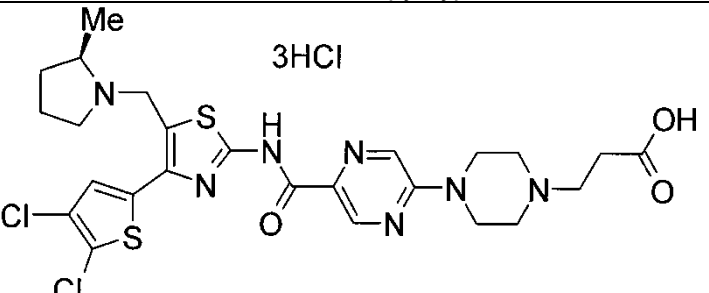
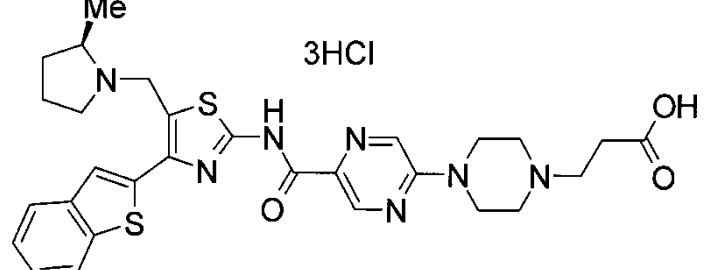
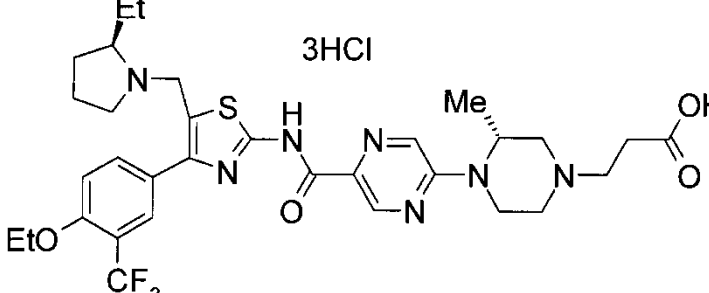
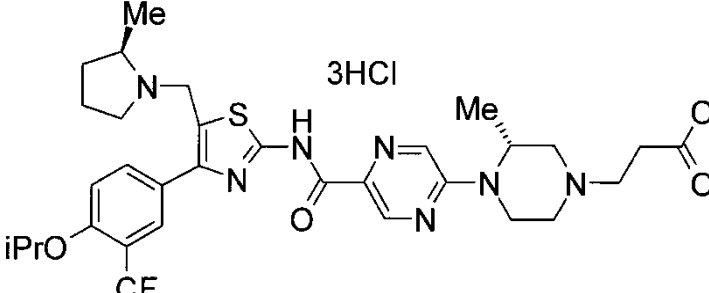
Прикл.	Структура
125	
126	
127	
128	
129	

Таблиця 100

Прикл.	Структура
130	<p>3HCl</p> 

[0244]

Таблиця 101

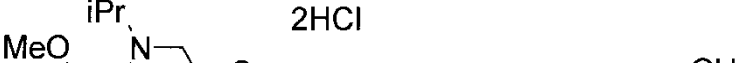
Прикл.	Структура
131	<p>3HCl</p> 
132	<p>3HCl</p> 
133	<p>3HCl</p> 
134	<p>3HCl</p> 

Таблиця 102

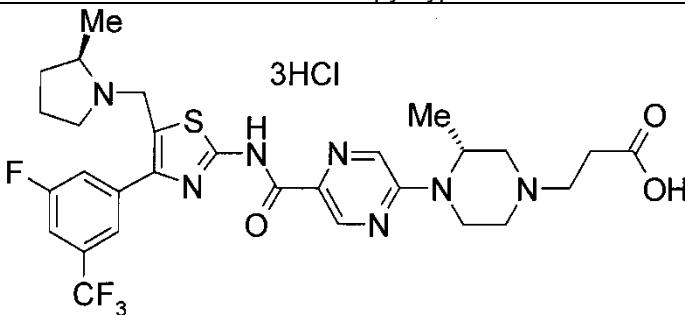
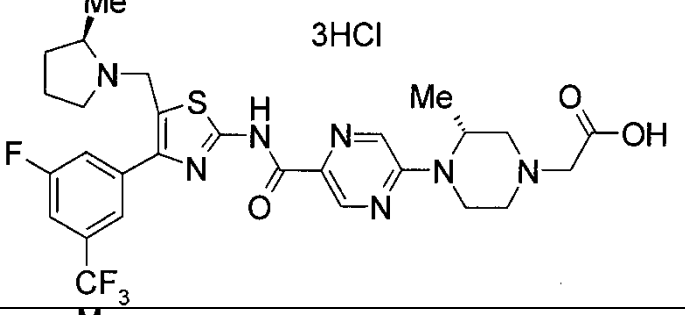
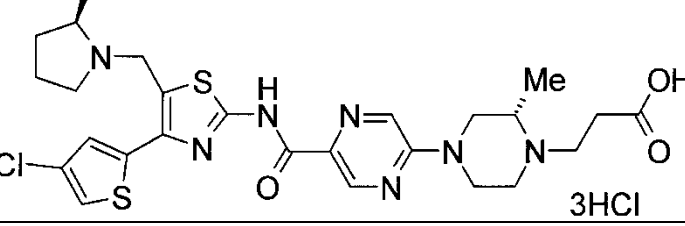
Прикл.	Структура
135	
136	
137	
138	

[0246]

Таблиця 103

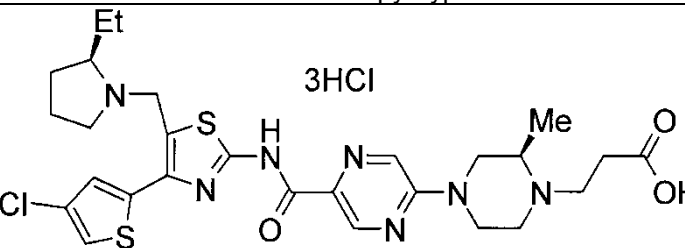
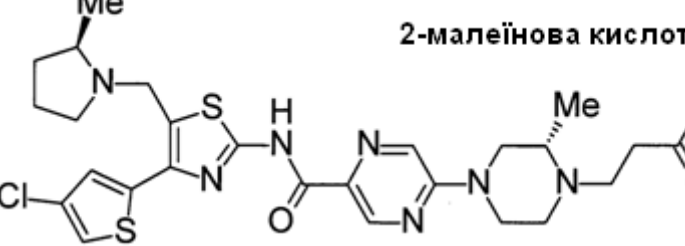
Прикл.	Структура
139	 <chem>CC(C)N(CCC1=CC=C(C=C1)C(F)=CC=C1C(F)(F)F)C2=CN=C(NC(=O)c3ncnc(N4CCN(CC4)CC(=O)O)c5ncnc35)S2</chem> <p>2HCl</p>

Таблиця 103

Прикл.	Структура
140	
141	
142	

[0247]

Таблиця 104

Прикл.	Структура
143	
144	

[0248]

Таблиця 105

Прикл.	Спосіб синт.	Дані
1	Прикл. 1	ESI+: 590, 592 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,20-1,52 (6H, м), 1,60-1,81 (1H, м), 1,85-2,03 (2H, м), 2,15-2,29 (1H, м), 2,77-3,00 (2H, м), 3,09-3,75 (9H, м), 3,75-4,77 (5H, м), 4,84-4,97 (1H, м), 7,65-7,71 (1H, м), 7,74 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,48-8,56 (1H, м), 8,79-8,85 (1H, м), 10,60-11,20 (1H, м), 11,45-11,84 (1H, м), 12,20-12,38 (1H, м)
2	Прикл. 2	ESI+: 657
3	Прикл. 3	ESI+: 624 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,40-1,54 (6H, м), 1,61-1,75 (1H, м), 1,84-2,04 (2H, м), 2,16-2,28 (1H, м), 2,84-3,12 (3H, м), 3,16-3,30 (3H, м), 3,46-3,62 (6H, м), 4,55-4,72 (2H, м), 4,94 (1H, д, J=15 Гц), 5,05 (1H, уш.с), 7,95 (1H, с), 8,40 (1H, т, J=1 Гц), 8,47 (1H, с), 8,85 (1H, д, J=1 Гц), 10,6 (1H, уш.с), 11,1 (1H, уш.с), 12,4 (1H, с), 12,7 (1H, уш.с)
4	Прикл. 4	ESI+: 632
5	Прикл. 5	ESI-: 548, 550 [M-H] ⁻
6	Прикл. 6	ESI+: 570
7	Прикл. 7	ESI+: 662
8	Прикл. 8	ESI+: 648
9	Прикл. 9	ESI+: 624 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,05-1,15 (6H, м), 1,20-1,52 (3H, м), 2,75-4,20 (14H, м), 4,40-4,80 (4H, м), 7,80-7,87 (1H, м), 7,88-7,96 (2H, м), 8,53 (1H, с), 8,84 (1H, с), 10,63 (1H, уш.с), 11,33-11,76 (1H, м), 12,30-12,42 (1H, м)
10	Прикл. 1	ESI+: 648
11	Прикл. 1	ESI+: 638, 640
12	Прикл. 1	ESI+: 638, 640
13	Прикл. 1	ESI+: 624
14	Прикл. 1	ESI+: 624
15	Прикл. 1	ESI+: 638
16	Прикл. 1	ESI+: 638, 640
17	Прикл. 1	ESI+: 636
18	Прикл. 1	ESI+: 662
19	Прикл. 1	ESI+: 590
20	Прикл. 1	ESI+: 590, 592
21	Прикл. 1	ESI+: 636

[0249]

Таблиця 106

Прикл.	Спосіб синт.	Дані
22	Прикл. 1	ESI+: 576, 578 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,34-1,50 (6H, м), 1,62-1,73 (1H, м), 1,84-2,02 (2H, м), 2,17-2,28 (1H, м), 2,92-4,27 (13H, м), 4,55-4,69 (2H, м), 4,87-4,96 (1H, м), 5,04 (1H, уш.с), 7,68 (1H, д, J=1,4 Гц), 7,74 (1H, д, J=1,4 Гц), 8,43 (1H, с), 8,84 (1H, д, J=1,2 Гц), 10,57 (1H, уш.с), 12,32 (1H, с)
23	Прикл. 1	ESI+: 662
24	Прикл. 1	ESI+: 576, 578
25	Прикл. 1	ESI+: 590
26	Прикл. 1	ESI+: 576
27	Прикл. 1	ESI+: 682, 684

Таблиця 106

Прикл.	Спосіб синт.	Дані
28	Прикл. 1	ESI+: 604 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,89 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,47 (3H, д, J=7,1 Гц), 1,60-1,74 (2H, м), 1,83-2,01 (3H, м), 2,16-2,26 (1H, м), 2,85-3,91 (14H, м), 4,58-4,77 (2H, м), 4,87-4,96 (1H, м), 5,02-5,11 (1H, м), 7,70 (1H, д, J=1,3 Гц), 7,74 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,47 (1H, с), 8,84 (1H, д, J=1,1 Гц), 10,59 (1H, уш.с), 11,11 (1H, уш.с), 12,32 (1H, с)
29	Прикл. 1	ESI+: 604
30	Прикл. 1	ESI+: 636 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,36 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,44 (3H, д, J=7,1 Гц), 1,59-1,69 (1H, м), 1,85-1,96 (2H, м), 2,14-2,22 (1H, м), 2,87-3,20 (4H, м), 3,20-3,74 (9H, м), 4,47-4,53 (1H, м), 4,61-4,69 (1H, м), 4,79-4,85 (1H, м), 5,03-5,10 (1H, м), 7,80-7,85 (1H, м), 7,91-7,96 (2H, м), 8,47 (1H, с), 8,86 (1H, д, J=1,2 Гц), 10,48 (1H, уш.с), 10,76 (1H, уш.с), 12,34-12,38 (1H, м)
31	Прикл. 1	ESI+: 604 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,89 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,18-1,52 (3H, м), 1,58-1,75 (2H, м), 1,81-2,02 (3H, м), 2,14-2,27 (1H, м), 2,78-2,95 (2H, м), 3,07-3,98 (10H, м), 4,37-4,78 (3H, м), 4,85-4,98 (1H, м), 7,69 (1H, с), 7,74 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,52 (1H, с), 8,80-8,84 (1H, м), 10,59 (1H, уш.с), 11,29-11,79 (1H, м), 12,32 (1H, с), 12,50-13,07 (1H, м)

[0250]

Таблиця 107

Прикл.	Спосіб синт.	Дані
32	Прикл. 1	ESI+: 622 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,14-1,51 (6H, м), 1,61-1,78 (1H, м), 1,83-2,00 (2H, м), 2,11-2,24 (1H, м), 3,00-4,30 (12H, м), 4,48 (1H, дд, J=7,4, 14,8 Гц), 4,64 (1H, д, J=14,0 Гц), 4,76 (1H, д, J=14,5 Гц), 5,07 (1H, уш.с), 7,77-7,83 (1H, м), 7,90-8,04 (2H, м), 8,41-8,48 (1H, м), 8,85 (1H, д, J=1,3 Гц), 11,05-11,60 (1H, м), 12,28-12,42 (1H, м)
33	Прикл. 1	ESI+: 635 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,36 (3H, д, J=6,3 Гц), 1,59-1,69 (1H, м), 1,83-1,97 (2H, м), 2,13-2,22 (1H, м), 2,85-2,89 (2H, м), 3,03-3,78 (11H, м), 4,07 (3H, с), 4,39-4,87 (4H, м), 8,38-8,41 (1H, м), 8,49-8,52 (1H, м), 8,75-8,80 (1H, м), 8,84 (1H, д, J=1,3 Гц), 10,50 (1H, уш.с), 10,76-11,73 (1H, м), 12,34 (1H, с), 12,40-12,90 (1H, уш.)
34	Прикл. 2	ESI+: 629
35	Прикл. 2	ESI+: 671
36	Прикл. 2	ESI+: 671
37	Прикл. 2	ESI+: 671
38	Прикл. 2	ESI+: 657
39	Прикл. 2	ESI+: 643
40	Прикл. 2	ESI+: 643
41	Прикл. 3	ESI+: 634
42	Прикл. 3	ESI+: 646 [M-H] ⁻
43	Прикл. 3	ESI+: 634, 636
44	Прикл. 3	ESI+: 634
45	Прикл. 3	ESI+: 620, 622
46	Прикл. 3	ESI+: 634
47	Прикл. 3	ESI+: 620
48	Прикл. 3	ESI+: 634

Таблиця 107

Прикл.	Спосіб синт.	Дані
49	Прикл. 3	ESI+: 622 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,34-1,40 (3H, м), 1,58-1,76 (1H, м), 1,83-1,97 (2H, м), 2,11-2,23 (1H, м), 2,90 (2H, т, J=7,6 Гц), 3,03-3,97 (13H, м), 4,42-4,56 (1H, м), 4,60-4,87 (3H, м), 7,79-7,85 (1H, м), 7,91-8,00 (2H, м), 8,51 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,85 (1H, д, J=1,3 Гц), 10,75 (1H, уш.с), 11,05-11,45 (1H, м), 12,33-12,41 (1H, м)

[0251]

Таблиця 108

Прикл.	Спосіб синт.	Дані
50	Прикл. 3	ESI+: 576, 578 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,44 (3H, д, J=6,5 Гц), 1,62-1,73 (1H, м), 1,84-2,02 (2H, м), 2,17-2,28 (1H, м), 2,90 (2H, т, J=7,7 Гц), 3,08-3,23 (3H, м), 3,30-3,39 (2H, м), 3,42-4,07 (8H, м), 4,56-4,77 (3H, м), 4,88-4,96 (1H, м), 7,68 (1H, д, J=1,4 Гц), 7,74 (1H, д, J=1,4 Гц), 8,51 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,83 (1H, д, J=1,2 Гц), 10,45-11,00 (1H, м), 11,44 (1H, уш.с), 12,26-12,43 (1H, м)
51	Прикл. 3	ESI+: 562
52	Прикл. 3	ESI+: 634
53	Прикл. 3	ESI+: 620
54	Прикл. 3	ESI+: 648
55	Прикл. 3	ESI+: 662
56	Прикл. 3	ESI+: 662
57	Прикл. 3	ESI+: 662
58	Прикл. 3	ESI+: 676
59	Прикл. 3	ESI+: 676
60	Прикл. 3	ESI+: 622
61	Прикл. 3	ESI+: 608
62	Прикл. 3	ESI+: 622
63	Прикл. 3	ESI+: 644
64	Прикл. 3	ESI+: 622
65	Прикл. 3	ESI+: 618
66	Прикл. 3	ESI+: 604
67	Прикл. 3	ESI+: 644
68	Прикл. 3	ESI+: 630
69	Прикл. 3	ESI+: 658
70	Прикл. 3	ESI+: 644
71	Прикл. 3	ESI+: 604
72	Прикл. 3	ESI+: 652
73	Прикл. 3	ESI+: 618
74	Прикл. 3	ESI+: 632, 634
75	Прикл. 3	ESI+: 662
76	Прикл. 3	ESI+: 670
77	Прикл. 3	ESI+: 556
78	Прикл. 3	ESI+: 570

5

[0252]

Таблиця 109

Прикл.	Спосіб синт.	Дані
79	Прикл. 3	ESI+: 590
80	Прикл. 3	ESI+: 590, 592 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,89 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,58-1,72 (2H, м), 1,82-2,02 (3H, м), 2,16-2,27 (1H, м), 2,89 (2H, т, J=7,6 Гц), 3,06-3,70 (13H, м), 4,60-4,78 (3H, м), 4,89-4,98 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=1,3 Гц), 7,74 (1H, д, J=1,4 Гц), 8,51 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,84 (1H, д, J=1,3 Гц), 10,43 (1H, уш.с), 11,30 (1H, уш.с), 12,35 (1H, с)
81	Прикл. 3	ESI+: 604, 606
82	Прикл. 3	ESI+: 576
83	Прикл. 3	ESI+: 562
84	Прикл. 3	ESI+: 590
85	Прикл. 3	ESI+: 568
86	Прикл. 3	ESI+: 582
87	Прикл. 3	ESI+: 596
88	Прикл. 3	ESI+: 596
89	Прикл. 3	ESI+: 596
90	Прикл. 3	ESI+: 596
91	Прикл. 3	ESI+: 666
92	Прикл. 3	ESI+: 666
93	Прикл. 3	ESI+: 638
94	Прикл. 3	ESI+: 610
95	Прикл. 3	ESI+: 624
96	Прикл. 3	ESI+: 624
97	Прикл. 3	ESI+: 620, 622
98	Прикл. 3	ESI+: 636, 638
99	Прикл. 3	ESI+: 634, 636
100	Прикл. 3	ESI+: 624
101	Прикл. 3	ESI+: 634
102	Прикл. 3	ESI+: 634
103	Прикл. 3	ESI+: 596
104	Прикл. 3	ESI+: 650
105	Прикл. 3	ESI+: 650
106	Прикл. 3	ESI+: 624

[0253]

Таблиця 110

Прикл.	Спосіб синт.	Дані
107	Прикл. 3	ESI+: 624 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,85 (3H, д, J=6,6 Гц), 0,90 (3H, д, J=6,5 Гц), 1,90-2,00 (1H, м), 2,60-2,71 (3H, м), 2,71-2,81 (2H, м), 2,91 (2H, т, J=7,7 Гц), 3,05-3,25 (2H, м), 3,28-3,38 (2H, м), 3,49-3,67 (4H, м), 3,80-4,82 (5H, м), 7,82-7,90 (3H, м), 8,51 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,85 (1H, д, J=1,3 Гц), 10,25 (1H, уш.с), 11,62 (1H, уш.с), 12,36 (1H, с)
108	Прикл. 3	ESI+: 622
109	Прикл. 9	ESI+: 610
110	Прикл. 3	ESI+: 636
111	Прикл. 3	ESI+: 624 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,27 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,42 (3H, д, J=6,5 Гц), 1,55-1,80 (2H, м), 2,12-2,34 (2H, м), 2,92 (2H, т, J=7,7 Гц), 3,05-3,25 (2H, м), 3,25-3,40 (2H, м), 3,48-3,79 (5H, м), 3,82-3,97 (1H, м), 4,51 (1H, дд, J=7,2, 15,3 Гц), 4,59-4,83 (3H, м), 4,90-6,65 (2H, м), 7,96-7,99 (1H, м), 8,39-8,42 (1H, м), 8,49-8,53 (1H, м), 8,84 (1H, д, J=1,3 Гц), 10,99 (1H, уш.с), 11,75 (1H, уш.с), 12,37 (1H, с)

Таблиця 110

Прикл.	Спосіб синт.	Дані
112	Прикл. 3	ESI+: 676
113	Прикл. 3	ESI+: 690
114	Прикл. 3	ESI-: 588, 590 [M-H] ⁻
115	Прикл. 3	ESI-: 602, 604 [M-H] ⁻
116	Прикл. 3	ESI-: 602, 604 [M-H] ⁻
117	Прикл. 3	ESI-: 602, 604 [M-H] ⁻
118	Прикл. 9	ESI+: 610 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,06-1,14 (6H, м), 1,43 (3H, д, J=6,8 Гц), 2,92-3,15 (4H, м), 3,16-3,45 (2H, м), 3,51-3,75 (4H, м), 3,80-4,84 (6H, м), 4,97-5,24 (1H, м), 7,80-7,86 (1H, м), 7,87-7,97 (2H, м), 8,42-8,48 (1H, м), 8,86 (1H, д, J=1,2 Гц), 10,00-11,50 (2H, м), 12,37 (1H, с)
119	Прикл. 3	ESI+: 636 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,21 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,40 (3H, д, J=6,5 Гц), 1,60-1,71 (2H, м), 2,17-2,30 (2H, м), 2,91 (2H, т, J=7,7 Гц), 3,08-3,25 (2H, м), 3,29-3,37 (2H, м), 3,50-3,70 (4H, м), 3,87-3,98 (1H, м), 4,38 (1H, дд, J=7,5, 15,3 Гц), 4,50-6,00 (5H, м), 7,79-7,85 (1H, м), 7,94-8,00 (2H, м), 8,51 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,85 (1H, д, J=1,3 Гц), 11,08 (1H, уш.с), 11,63 (1H, уш.с), 12,37 (1H, с)

[0254]

Таблиця 111

Прикл.	Спосіб синт.	Дані
120	Прикл. 3	ESI+: 622 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,22 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,41 (3H, д, J=6,5 Гц), 1,57-1,75 (2H, м), 2,12-2,33 (2H, м), 3,11-4,03 (7H, м), 4,20 (2H, с), 4,25-5,21 (7H, м), 7,78-7,85 (1H, м), 7,95-8,03 (2H, м), 8,50 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,85 (1H, д, J=1,3 Гц), 10,60-11,70 (2H, м), 12,38 (1H, с)
121	Прикл. 3	ESI+: 650
122	Прикл. 3	ESI+: 632
123	Прикл. 4	ESI+: 604
124	Прикл. 4	ESI+: 632
125	Прикл. 5	ESI-: 576, 578 [M-H] ⁻
126	Прикл. 5	ESI-: 602, 604 [M-H] ⁻
127	Прикл. 5	ESI-: 576, 578 [M-H] ⁻
128	Прикл. 5	ESI-: 588, 590 [M-H] ⁻
129	Прикл. 5	ESI-: 576, 578 [M-H] ⁻
130	Прикл. 5	ESI-: 588, 590 [M-H] ⁻ ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,33-0,54 (2H, м), 0,60-0,72 (2H, м), 1,13-1,50 (4H, м), 2,75-2,81 (3H, м), 2,81-3,07 (3H, м), 3,11-3,74 (7H, м), 3,74-4,94 (7H, м), 7,68 (1H, д, J=1,4 Гц), 7,74 (1H, д, J=1,4 Гц), 8,47-8,57 (1H, м), 8,78-8,86 (1H, м), 10,58 (1H, уш.с), 11,33-11,77 (1H, м), 12,22-12,42 (1H, м)
131	Прикл. 6	ESI+: 610, 612
132	Прикл. 6	ESI+: 592
133	Прикл. 7	ESI+: 676
134	Прикл. 7	ESI+: 676
135	Прикл. 7	ESI+: 690
136	Прикл. 8	ESI+: 662
137	Прикл. 8	ESI+: 676
138	Прикл. 9	ESI+: 638
139	Прикл. 9	ESI+: 654

Таблиця 111

Прикл.	Спосіб синт.	Дані
140	Прикл. 1	ESI+: 636 [M+H] ⁺ ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,34-1,41 (3H, м), 1,47 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,60-1,74 (1H, м), 1,86-1,97 (2H, м), 2,11-2,23 (1H, м), 2,81-4,17 (15H, м), 4,43-4,54 (1H, м), 4,61-4,71 (1H, м), 4,75-4,84 (1H, м), 5,01-5,12 (1H, м), 7,79-7,84 (1H, м), 7,91-8,00 (2H, м), 8,45-8,49 (1H, м), 8,85 (1H, д, J=1,2 Гц), 10,85 (1H, уш.с), 10,95-11,31 (1H, м), 12,30-12,41 (1H, м)

[0255]

Таблиця 112

Прикл.	Спосіб синт.	Дані
141	Прикл. 1	ESI+: 622 [M+H] ⁺ ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,34-1,47 (6H, м), 1,60-1,74 (1H, м), 1,86-1,97 (2H, м), 2,11-2,23 (1H, м), 3,10-4,29 (13H, м), 4,42-4,54 (1H, м), 4,57-4,72 (1H, м), 4,74-4,83 (1H, м), 5,09 (1H, уш.с), 7,78-7,85 (1H, м), 7,91-8,02 (2H, м), 8,45 (1H, с), 8,86 (1H, д, J=1,3 Гц), 10,75-11,42 (1H, м), 12,32-12,41 (1H, м)
142	Прикл. 3	ESI+: 590, 592 [M+H] ⁺ ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,21-1,31 (1H, м), 1,35-1,49 (6H, м), 1,61-1,74 (1H, м), 1,84-2,02 (2H, м), 2,13-2,29 (1H, м), 2,79-2,98 (2H, м), 3,10-3,98 (10H, м), 4,40-4,77 (3H, м), 4,87-4,98 (1H, м), 7,67 (1H, д, J=1,3 Гц), 7,74 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,52 (1H, с), 8,82 (1H, с), 10,39-10,97 (1H, м), 11,25-11,65 (1H, м), 12,25-12,42 (1H, м), 12,56-13,02 (1H, уш.)
143	Прикл. 3	ESI+: 604, 606 [M+H] ⁺ ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,89 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,22-1,30 (1H, м), 1,40-1,49 (2H, м), 1,59-1,73 (2H, м), 1,83-2,03 (3H, м), 2,14-2,27 (1H, м), 2,80-2,97 (2H, м), 3,10-3,95 (12H, м), 4,42-4,79 (3H, м), 4,88-4,97 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=1,3 Гц), 7,74 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,52 (1H, с), 8,83 (1H, с), 10,38-11,04 (1H, м), 11,20-11,74 (1H, м), 12,21-13,19 (2H, м)
144	Прикл. 144	ESI+: 590, 592 [M+H] ⁺ ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,13-1,45 (6H, м), 1,46-2,29 (4H, м), 2,53-2,70 (2H, м), 2,80-3,84 (14H, м), 4,00-5,18 (4H, м), 6,09 (4H, с), 7,57 (1H, с), 7,71 (1H, с), 8,47 (1H, с), 8,79 (1H, д, J=1,2 Гц), 9,15-10,50 (1H, м), 11,70-12,50 (1H, м)

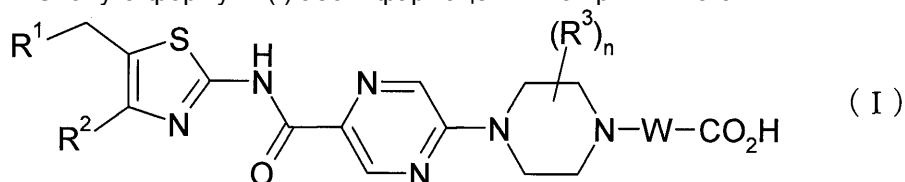
5 Промислова застосовність

[0256] Сполука формули (I) або її сіль являє собою алостеричний позитивний модулятор мускаринового рецептора M₃ і, таким чином, може застосовуватися як засіб для профілактики або лікування захворювань сечового міхура/сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченням сечового міхура за допомогою мускаринового рецептора M₃.

10

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль:



15

де

R¹ являє собою:

i) піролідин-1-іл або піперидин-1-іл, де піролідин-1-іл і піперидин-1-іл кожний заміщений 1-2 замісниками, вибраними з групи, що складається з C₁₋₆-алкілу і галоген-C₁₋₆-алкілу, або

ii) -N(-R¹¹)(-R¹²),

20

R¹¹ являє собою C₁₋₆-алкіл, і

R¹² являє собою C₁₋₆-алкіл, що може бути заміщений однією групою, вибраною з групи, що складається з C₃₋₈-циклоалкілу і -O-(C₁₋₆-алкілу),

R² являє собою:

- i) феніл, що може бути заміщений 1-3 групами, вибраними з групи, що складається з C₁₋₆-алкілу, галоген-C₁₋₆-алкілу, -O-(C₁₋₆-алкілу), -O-(галоген-C₁₋₆-алкілу), галогену, C₃₋₈-циклоалкілу і -CN,
- ii) тієніл, що може бути заміщений 1-3 групами, вибраними з групи, що складається з C₁₋₆-алкілу, галоген-C₁₋₆-алкілу, -O-(C₁₋₆-алкілу), C₃₋₈-циклоалкілу і галогену,
- iii) піридил, що може бути заміщений 1-3 групами, вибраними з групи, що складається з C₁₋₆-алкілу, галоген-C₁₋₆-алкілу, -O-(C₁₋₆-алкілу), C₃₋₈-циклоалкілу і галогену, або

- iv) бензотієніл,

R³ є однаковими або відрізняються один від одного, і кожен являє собою C₁₋₆-алкіл,

W являє собою C₁₋₃-алкілен, і

n дорівнює 0 або 1.

2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де

- R² являє собою:

(a) феніл, дизаміщений трифторметилом і фтором,

(b) тієніл, монозаміщений трифторметилом або хлором, або

(c) піридил, дизаміщений трифторметилом і метокси, і

W являє собою метилен або етилен.

3. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де

R¹ являє собою піролідін-1-іл або піперидин-1-іл, де піролідін-1-іл і піперидин-1-іл кожний заміщений 1-2 замісниками, вибраними з групи, що складається з C₁₋₆-алкілу і галоген-C₁₋₆-алкілу, і

R² являє собою:

- i) тієніл, що може бути заміщений 1 або 2 замісниками, вибраними з групи, що складається з галоген-C₁₋₆-алкілу і галогену, або
- ii) феніл, що може бути заміщений 1 або 2 замісниками, вибраними з групи, що складається з галоген-C₁₋₆-алкілу і галогену, і

W являє собою метилен або етилен.

4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука являє собою сполуку, вибрану з групи, що складається з:

3-[(2S)-4-(5-[(4-(4-хлортіофен-2-іл)-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]пропанової кислоти,

- 3-[(3R)-4-(5-[(4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)-3-метилпіперазин-1-іл]пропанової кислоти,

[(3R)-4-(5-[(4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)-3-метилпіперазин-1-іл]оцтової кислоти,

- 3-(4-(5-[(4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)піперазин-1-іл]пропанової кислоти,

- 3-[(2R)-4-(5-[(4-(4-хлортіофен-2-іл)-5-[(2R)-2-етилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]пропанової кислоти,

3-[(3R)-3-метил-4-(5-[(5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-4-[4-(трифторметил)тіофен-2-іл]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)піперазин-1-іл]пропанової кислоти,

- 3-(4-(5-[(5-[(2R,5R)-2,5-диметилпіролідін-1-іл]метил]-4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)піперазин-1-іл]пропанової кислоти і

3-[(2R)-4-(5-[(5-(діетиламіно)метил]-4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]пропанової кислоти.

5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 4, де сполука являє собою 3-[(2S)-4-(5-[(4-(4-хлортіофен-2-іл)-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]пропанову кислоту.

6. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 4, де сполука являє собою 3-[(3R)-4-(5-[(4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)-3-метилпіперазин-1-іл]пропанову кислоту.

7. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 4, де сполука являє собою [(3R)-4-(5-[(4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)-3-метилпіперазин-1-іл]оцтову кислоту.

8. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 4, де сполука являє собою 3-(4-(5-[(4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-5-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]-1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл]піразин-2-іл)піперазин-1-іл]пропанову кислоту.

9. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 4, де сполука являє собою 3-[(2R)-4-(5-{[4-(4-хлортіофен-2-іл)-5-{[(2R)-2-етилпіролідін-1-іл]метил}-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]пропанову кислоту.
10. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 4, де сполука являє собою 3-[(3R)-3-метил-4-{5-[(5-{[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил}-4-[4-(трифторметил)тіофен-2-іл]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл]піперазин-1-іл]пропанову кислоту.
11. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 4, де сполука являє собою 3-(4-{5-[(5-{[(2R,5R)-2,5-диметилпіролідін-1-іл]метил}-4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл]піперазин-1-іл]пропанову кислоту.
12. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 4, де сполука являє собою 3-[(2R)-4-[5-[(5-{[діетиламіно]метил}-4-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]пропанову кислоту.
13. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за п. 4 і фармацевтично прийнятний ексципієнт.
14. Фармацевтична композиція для профілактики або лікування захворювань сечового міхура/сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченнями сечового міхура за допомогою мускаринового рецептора М₃, яка містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за п. 4.
15. Фармацевтична композиція за п. 14, де захворюваннями сечового міхура/сечовивідних шляхів, пов'язаними зі скороченнями сечового міхура за допомогою мускаринового рецептора М₃, є дисфункція сечовипускання або дисфункція накопичення сечі в гіпоактивному сечовому міхурі, гіпотонічний сечовий міхур, аконтракільний сечовий міхур, гіпоактивність детрузора або нейрогенний сечовий міхур.
16. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за п. 4 для виготовлення фармацевтичної композиції для профілактики або лікування захворювань сечового міхура/сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченнями сечового міхура за допомогою мускаринового рецептора М₃.
17. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за п. 4 для профілактики або лікування захворювань сечового міхура/сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченнями сечового міхура за допомогою мускаринового рецептора М₃.
18. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за п. 4 як засобу для профілактики або лікування захворювань сечового міхура/сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченнями сечового міхура за допомогою мускаринового рецептора М₃.
19. Спосіб профілактики або лікування захворювань сечового міхура/сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченнями сечового міхура за допомогою мускаринового рецептора М₃, який включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за п. 4.
20. Дималеат 3-[(2S)-4-(5-{[4-(4-хлортіофен-2-іл)-5-{[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил}-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]пропанової кислоти.
21. Кристал сполуки дималеату 3-[(2S)-4-(5-{[4-(4-хлортіофен-2-іл)-5-{[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил}-1,3-тіазол-2-іл]карбамоїл}піразин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]пропанової кислоти, що має піки при 2θ (°) 5,7, 6,6, 10,5, 12,0, 13,3, 15,8, 16,6, 17,3, 19,0 і 26,2, виміряні за допомогою порошкової дифракції рентгенівських променів.
22. Фармацевтична композиція, яка містить кристал за п. 21 і фармацевтично прийнятний ексципієнт.
23. Фармацевтична композиція для профілактики або лікування захворювань сечового міхура/сечовивідних шляхів, пов'язаних зі скороченнями сечового міхура за допомогою мускаринового рецептора М₃, яка містить кристал за п. 21.
24. Фармацевтична композиція за п. 23, де захворюваннями сечового міхура/сечовивідних шляхів, пов'язаними зі скороченнями сечового міхура за допомогою мускаринового рецептора М₃, є дисфункція сечовипускання або дисфункція накопичення сечі в гіпоактивному сечовому міхурі, гіпотонічний сечовий міхур, аконтракільний сечовий міхур, гіпоактивність детрузора або нейрогенний сечовий міхур.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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