



УКРАЇНА

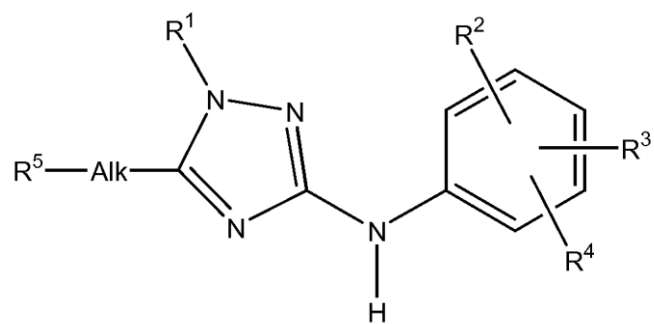
(19) **UA** (11) **102681** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)**C07D 249/14** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 405/04** (2006.01)  
**A61K 31/4196** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61P 25/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2010 10674</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Макдональд Грегор Джеймс (GB/BE),</b> <b>Тюрінг Йоханес Уілхелмус Джон Ф.</b> <b>(NL/BE),</b> <b>Станіславські Пауліна Керол (AU/BE),</b> <b>Зхуанг Вей (CN/BE),</b> <b>ван Росброеск Йвес Еміль Марія (BE),</b> <b>ван ден Кейбус Франс Альфонс Марія (BE)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>18.03.2009</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ,</b> Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (BE)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>12.08.2013</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Портна Людмила Семенівна, реєстр.</b> <b>№150</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>08152987.7</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 01/44207 A; 21.06.2001 WO 2007/118903 A; 25.10.2007 WO 2007/031440 A; 22.03.2007
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>19.03.2008</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>EP</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>27.12.2010, Бюл.№ 24</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>12.08.2013, Бюл.№ 15</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/EP2009/053186, 18.03.2009</b>	

**(54) ТРИЗАМІЩЕНІ 1,2,4-ТРИАЗОЛИ ЯК МОДУЛЯТОРИ НІКОТИНОВИХ АЦЕТИЛХОЛІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ****(57) Реферат:**

Даний винахід стосується похідних 1-арил-3-анілін-5-алкіл-1,2,4-триазолів формули (I) і їх аналогів або фармацевтично прийнятних солей, способів їх отримання, фармацевтичних композицій, що їх містять, і їх застосування в терапії. Винахід, зокрема, стосується сильних позитивних алостеричних модуляторів нікотинових ацетилхолінових рецепторів, причому такий позитивний алостеричний модулятор має здатність збільшувати ефективність агоністів нікотинових рецепторів.

UA 102681 C2



Даний винахід відноситься до похідних 1-арил-3-анілін-5-алкіл-1,2,4-триазолу та до їх фармацевтично прийнятних солей, до способів їх отримання, до фармацевтичних композицій, що їх містять і до їх застосування в терапії. Винахід, зокрема, відноситься до сильних позитивних аллостеричним модуляторам нікотинових ацетилхолінових рецепторів, причому такі

позитивні аллостеричні модулятори мають здатність збільшувати ефективність агоністів нікотинових рецепторів.

Рівень техніки

Європейський патент 1044970 описує 3-алкіламіно-1,2,4-триазоли як лігандів рецептора нейропептида Y.

Стаття Makara G.M. із співавторами (Organic Letters (2002) Vol.4(10); 1751-1754) описує твердофазний синтез 3-алкіламіно-1,2,4-триазолів і дає приклад невдалого синтезу N-(4-метоксифеніл)-1-метил-5-(4-метилфеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-аміна [CAS № 433710-55-5] і нічого не згадує про потенційне терапевтичне застосування даної сполуки, зокрема про її застосування як позитивного аллостеричного модулятора нікотинового ацетилхолінового  $\alpha 7$ -рецептора.

Стаття Chen Chen із співавторами в Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 11 (2001) 3165-3168 описує синтез 1-алкіл-3-аміно-5-арил-1H-[1,2,4]триазолів, зокрема N-(2-метоксифеніл)-1-метил-5-(2,4-дихлорфеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-аміна, і їх застосування як антагоністів релізінг-фактора-1 кортикотропіну (CRF1).

Публікація WO 2001/44207 розкриває схожі сполуки, що мають спорідненість до CRF-рецепторів. Публікація WO 2007/118903 розкриває 3-анілін-5-арил-1,2,4-триазоли як позитивні модулятори нікотинових ацетилхолінових рецепторів, прийнятних для лікування неврологічних, дегенеративних і психіатричних порушень.

Передумови створення винаходу

Холінергічні рецептори зазвичай зв'язують ендogenousний нейромедіатор ацетилхолін (ACh), запускаючи тим самим відкриття іонних каналів. Рецептори ACh у центральній нервовій системі ссавців можуть бути підрозділені на мускаринові (mAChR) і нікотинові (nAChR) підтипи, грунтуючись на агоністичній активності мускарину і нікотину, відповідно. Нікотинові ацетилхолінові рецептори є ліганд-залежними іонними каналами, що містять п'ять субодиниць. Члени генного сімейства nAChR-субодиниць були підрозділені на дві групи на основі їх амінокислотних послідовностей: одну групу, що містить так звані  $\beta$ -субодиниці, і другу групу, що містить  $\alpha$ -субодиниці. Було показано, що три види  $\alpha$ -субодиниць,  $\alpha 7$ ,  $\alpha 8$  і  $\alpha 9$ , утворюють функціональні рецептори, коли експресуються поодинокі, і, таким чином, передбачається, що вони утворюють гомоолігомерні пентамерні рецептори.

Була розроблена модель аллостеричного перехідного стану для nAChR, яка включає щонайменше стан спокою, активований стан і "десенсибілізований" стан із закритим каналом, тобто процес, за допомогою якого рецептори стають нечутливими до агоніста. Різні ліганди nAChR можуть стабілізувати конформаційний стан рецептора, з яким вони переважно зв'язуються. Наприклад, агоністи ACh і (-)-нікотин, відповідно, стабілізують активний і десенсибілізований стани.

Зміни активності нікотинових рецепторів залучені в ряд захворювань. Деякі з них, наприклад, міастенія і аутосомно-домінантна нічна лобова епілепсія (ADNFLE) пов'язані зі зменшенням активності нікотинової передачі або внаслідок зменшення числа рецепторів, або внаслідок підвищеної десенсибілізації.

Передбачають також, що зменшення числа нікотинових рецепторів слугує зв'язуючим звеном для дефіцитів пізнавальної здатності, які спостерігаються при захворюваннях, таких як хвороба Альцгеймера і шизофренія.

Ефекти табачного нікотину також опосередковані нікотиновими рецепторами, і, оскільки ефект нікотина полягає в стабілізації рецепторів у десенсибілізованому стані, підвищена активність нікотинових рецепторів може зменшити бажання палити.

Сполуки, що зв'язують nAChR, були запропоновані для лікування різних порушень, що включають знижену холінергічну функцію, таких як дефіцит виучуваності, дефіцит пізнавальної здатності, дефіцит уваги або втрата пам'яті. Передбачається, що модуляція активності нікотинового  $\alpha 7$ -рецептора дає позитивний ефект у випадку ряду захворювань, що включають хворобу Альцгеймера, деменцію при хворобі телець Леві, порушення, що характеризується дефіцитом уваги і гіперактивністю, тривогу, шизофренію, манію, біполярну депресію, хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона, синдром Туретта, травму мозку або інші неврологічні, дегенеративні або психіатричні порушення, при яких є втрата холінергічних синапсів, включаючи порушення добового ритму, пристрасть до нікотину, біль.

Проте лікування агоністами нікотинних рецепторів, які діють на ті ж ділянки, що і ACh, є проблематичним, оскільки ACh не лише активує, але також блокує активність рецепторів за допомогою процесів, які включають десенсибілізацію і неконкурентну блокаду. Більше того, здається, що тривала активація індукує тривалу інактивацію. Отже, можна чекати, що агоністи ACh знижують активність так само, як збільшують її.

На нікотинних рецепторах загалом, і особливо на нікотинному  $\alpha 7$ -рецепторі, десенсибілізація обмежує тривалість дії агоніста, що застосовується.

Опис винаходу

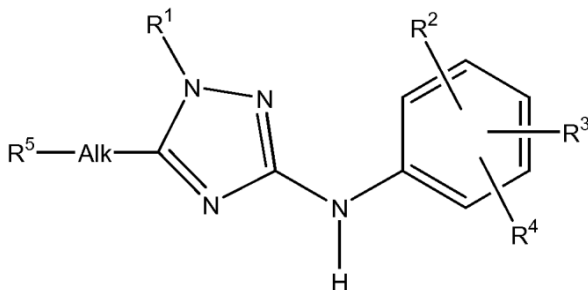
Автори даного винаходу несподівано виявили, що деякі нові похідні триазолу можуть збільшувати ефективність агоністів нікотинних ацетилхолінових рецепторів (nAChR). Сполуки, що мають даним типом активності (тут далі названі "позитивними аллостеричними модуляторами"), ймовірно, можуть бути прийнятними для лікування станів, пов'язаних з погіршеннями нікотинної передачі. У ході терапії такі сполуки могли б відновити нормальний міжнейронний зв'язок, не впливаючи на тимчасовий профіль активації. Крім того, передбачається, що позитивні аллостеричні модулятори не викликають тривалу інактивацію рецепторів, як це може відбуватись при довготривалому вживанні агоністів.

Позитивні nAChR-модулятори даного винаходу прийнятні для лікування або профілактики психотичних порушень, порушень або захворювань, пов'язаних з розумовими розладами, запальних захворювань або станів, при яких модуляція нікотинного  $\alpha 7$ -рецептора дає корисний ефект.

Даний винахід відноситься до похідних 1-(арил)-3-анілін-5-алкіл-1,2,4-триазолу, що має властивості позитивних аллостеричних модуляторів, що зокрема збільшують ефективність агоністів нікотинного  $\alpha 7$ -рецептора. Винахід додатково відноситься до способів їх отримання і до фармацевтичних композицій, що їх включають. Винахід також відноситься до застосування даних похідних для отримання лікарського засобу для лікування або профілактики психотичних порушень, порушень або захворювань, пов'язаних з розумовими розладами, або запальних захворювань або станів, при яких модуляція нікотинного  $\alpha 7$ -рецептора дає корисний ефект.

Сполуки за даним винаходом відрізняються структурно від сполук відомого рівня техніки і фармакологічно своєю підвищеною активністю як позитивних аллостеричних модуляторів нікотинного ацетилхолінового  $\alpha 7$ -рецептора.

Даний винахід відноситься до сполуки формули (I)



або до її стереоізомерної форми, де

R<sup>1</sup> є незаміщеним фенолом; незаміщеним бензодіоксан-6-ілом; незаміщеним піридинілом; або фенолом або піридинілом, заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, трифторметила, трифторметокси, C<sub>1-3</sub>алкіла, C<sub>1-3</sub>алкілокси, C<sub>1-3</sub>алкілоксиC<sub>1-3</sub>алкіла, C<sub>1-3</sub>алкіламіно, C<sub>3-6</sub>циклоалкіла, C<sub>3-6</sub>циклоалкілокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкіламіно, (C<sub>3-6</sub>циклоалкіл)C<sub>1-3</sub>алкіла, (C<sub>3-6</sub>циклоалкіл)C<sub>1-3</sub>алкілокси і (C<sub>3-6</sub>циклоалкіл)C<sub>1-3</sub>алкіламіно;

R<sup>2</sup> є воднем, галогеном, C<sub>1-3</sub>алкілом, C<sub>1-3</sub>алкілокси або трифторметокси;

R<sup>3</sup> є воднем, галогеном або трифторметилом;

R<sup>4</sup> є воднем або галогеном;

R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> можуть утворювати радикал -OCF<sub>2</sub>-O-;

Alk є лінійним або розгалуженим C<sub>1-6</sub>алкандіїлом або C<sub>2-6</sub>алкендіїлом;

R<sup>5</sup> є воднем, гідрокси, C<sub>1-3</sub>алкілокси, галогеном, R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-C(=O) - або R<sup>8</sup>-O-C(=O) -;

R<sup>6</sup> є C<sub>1-3</sub>алкілом, C<sub>3-6</sub>циклоалкілом або (C<sub>3-6</sub>циклоалкіл)C<sub>1-3</sub>алкілом;

R<sup>7</sup> є воднем або C<sub>1-3</sub>алкілом; або

R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> утворюють пірролідиніл або піперидиніл, кожен необов'язково заміщений гідроксилом;

R<sup>8</sup> є воднем або C<sub>1-4</sub>алкілом;

або до її фармацевтично прийнятної аддитивної солі або гідрату, або сольвату.

Даний винахід відноситься, зокрема, до сполуки формули (I) або до її стереоізомерної форми, в якій

$R^1$  є незаміщеним фенілом; незаміщеним бензодіоксан-6-ілом; незаміщеним піридинілом; або фенілом або піридинілом, заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, трифторметокси,  $C_{1-3}$ алкіла,  $C_{1-3}$ алкілокси,  $C_{1-3}$ алкілокси $C_{1-3}$ алкіла,  $C_{1-3}$ алкіламіно,  $C_{3-6}$ циклоалкіла,  $C_{3-6}$ циклоалкілокси,  $C_{3-6}$ циклоалкіламіно, ( $C_{3-6}$ циклоалкіл) $C_{1-3}$ алкіла, ( $C_{3-6}$ циклоалкіл) $C_{1-3}$ алкілокси і ( $C_{3-6}$ циклоалкіл) $C_{1-3}$ алкіламіно;

$R^2$  є галогеном,  $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{1-3}$ алкілокси або трифторметокси;

$R^3$  є воднем, галогеном або трифторметилом;

$R^4$  є воднем або галогеном;

$R^2$  і  $R^3$  можуть утворювати радикал  $-OCF_2-O-$ ;

Alk є лінійним або розгалуженим  $C_{1-6}$ алкандіїлом або  $C_{2-6}$ алкендіїлом;

$R^5$  є воднем, гідрокси,  $C_{1-3}$ алкілокси, галогеном,  $R^6R^7N-C(=O)-$  або  $R^8-O-C(=O)-$ ;

$R^6$  є  $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{3-6}$ циклоалкілом або ( $C_{3-6}$ циклоалкіл) $C_{1-3}$ алкілом;

$R^7$  є воднем або  $C_{1-3}$ алкілом; або

$R^6$  і  $R^7$  утворюють пірролідиніл або піперидиніл, кожен необов'язково заміщений гідроксилом;

$R^8$  є воднем або  $C_{1-4}$ алкілом

або до її фармацевтично прийнятної аддитивної солі або гідрату, або сольвату.

Даний винахід відноситься, зокрема, до сполуки формули (I) або до її стереоізомерної форми, в якій

$R^1$  є незаміщеним фенілом; незаміщеним бензодіоксан-6-ілом; незаміщеним піридинілом; або фенілом або піридинілом, заміщеним 1 або 2 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, трифторметокси,  $C_{1-3}$ алкіла,  $C_{1-3}$ алкілокси,  $C_{1-3}$ алкілокси $C_{1-3}$ алкіла і  $C_{1-3}$ алкіламіно;

$R^2$  є воднем, галогеном, метилом, метокси або трифторметокси;

$R^3$  є воднем, галогеном або трифторметилом;

$R^4$  є воднем або галогеном;

$R^2$  і  $R^3$  можуть утворювати радикал  $-OCF_2-O-$  у 3,4-положенні;

Alk є лінійним або розгалуженим  $C_{1-6}$ алкандіїлом або  $C_{2-6}$ алкендіїлом;

$R^5$  є воднем, гідрокси,  $C_{1-3}$ алкілокси, галогеном,  $R^6R^7N-C(=O)-$  або  $R^8-O-C(=O)-$ ;

$R^6$  є  $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{3-6}$ циклоалкілом або ( $C_{3-6}$ циклоалкіл) $C_{1-3}$ алкілом;

$R^7$  є воднем або  $C_{1-3}$ алкілом; або

$R^6$  і  $R^7$  утворюють пірролідиніл, необов'язково заміщений гідроксилом;

$R^8$  є воднем або  $C_{1-4}$ алкілом;

або до її фармацевтично прийнятної аддитивної солі або гідрату, або сольвату.

Даний винахід, конкретніше, відноситься до сполуки формули (I) або до її стереоізомерної форми, в якій

$R^1$  є незаміщеним бензодіоксан-6-ілом; незаміщеним піридинілом; або піридинілом, заміщеним 1 або 2 замісниками, вибраними з групи, що складається з хлору, метила, етилу, метоксиметила і етиламіно;

$R^2$  є воднем, галогеном, метил, метокси або трифторметокси;

$R^3$  є воднем, галогеном або трифторметилом;

$R^4$  є воднем або галогеном;

$R^2$  і  $R^3$  можуть утворювати радикал  $-OCF_2-O-$  у 3, 4 положенні;

Alk є лінійним або розгалуженим  $C_{1-6}$ алкандіїлом;

$R^5$  є гідроксилом або  $R^6R^7N-C(=O)-$ ;

$R^6$  є метилом, етилом, циклопропілом, циклобутилом або (циклопропіл)метилом;

$R^7$  є воднем або метилом;

або до її фармацевтично прийнятної аддитивної солі або гідрату, або сольвату.

Даний винахід, особливо, відноситься до сполуки формули (I) або до її стереоізомерної форми, в якій

$R^1$  є незаміщеним бензодіоксан-6-ілом; піридинілом, заміщеним 1 метильною або етиламіною групою; або піридинілом, заміщеним 2 метильними групами;

$R^2$  є воднем, фтором, хлором, бромом, метокси або трифторметокси;

$R^3$  є воднем, фтором, трифторметилом, хлором;

$R^4$  є воднем або фтором;

$R^2$  і  $R^3$  можуть утворювати радикал  $-OCF_2-O-$  у 3, 4 положенні;

Alk є лінійним або розгалуженим  $C_{1-6}$ алкандіїлом;

$R^5$  є гідроксилом або  $R^6R^7N-C(=O)-$ ;

$R^6$  є метилом, етилом, циклопропілом, циклобутилом або (циклопропіл)метилом;

$R^7$  є воднем або метилом;

або до її фармацевтично прийнятної аддитивної солі або гідрату, або сольову.

Даний винахід відноситься, зокрема, до сполуки формули (I) або до її стереоізомерної форми, в якій

$R^1$  є незаміщеним фенілом; незаміщеним бензодіоксан-6-ілом; незаміщеним піридинілом; або фенілом або піридинілом, заміщеним 1 або 2 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, трифторметокси,  $C_{1-3}$ алкіла,  $C_{1-3}$ алкілокси,  $C_{1-3}$ алкілокси $C_{1-3}$ алкіла і  $C_{1-3}$ алкіламіно;

$R^2$  є галогеном, метилом, метокси або трифторметокси;

$R^3$  є воднем, галогеном або трифторметилом;

$R^4$  є воднем або галогеном;

$R^2$  і  $R^3$  можуть утворювати радикал  $-OCF_2-O-$  у 3,4-положенні;

Alk є лінійним або розгалуженим  $C_{1-5}$ алкандіілом або  $C_{2-5}$ алкендіілом;

$R^5$  є воднем, гідрокси,  $C_{1-3}$ алкілокси, галогеном,  $R^6R^7N-C(=O)-$  або  $R^8-O-C(=O)-$ ;

$R^6$  є  $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{3-6}$ циклоалкіл або ( $C_{3-6}$ циклоалкіл) $C_{1-3}$ алкілом;

$R^7$  є воднем або  $C_{1-3}$ алкілом; або

$R^6$  і  $R^7$  утворюють пірролідиніл, необов'язково заміщений гідроксилом;

$R^8$  є воднем або  $C_{1-3}$ алкіл;

або до її фармацевтично прийнятної аддитивної солі або гідрату, або сольову.

Даний винахід, конкретніше, відноситься до сполуки формули (I) або до її стереоізомерної форми, в якій

$R^1$  є незаміщеним бензодіоксан-6-ілом; незаміщеним піридинілом; або піридинілом, заміщеним 1 або 2 замісниками, вибраними з групи, що складається з хлору, метила, етилу, метоксиметила і етиламіно;

$R^2$  є галогеном, метилом, метокси або трифторметокси;

$R^3$  є воднем, галогеном або трифторметилом;

$R^4$  є воднем або галогеном;

Alk є лінійним або розгалуженим  $C_{1-5}$ алкандіілом;

$R^5$  є гідроксилом або  $R^6R^7N-C(=O)-$ ;

$R^6$  є метилом або етилом;

$R^7$  є воднем або метилом,

або до її фармацевтично прийнятної аддитивної солі або гідрату, або сольову.

Даний винахід, особливо, відноситься до сполуки формули (I) або до її стереоізомерної форми, в якій

$R^1$  є незаміщеним бензодіоксан-6-ілом; піридинілом, заміщеним 1 метильною або етиламіною групою; або піридинілом, заміщеним 2 метильними групами;

$R^2$  є фтором, хлором, метокси або трифторметокси;

$R^3$  є воднем, фтором або трифторметилом;

$R^4$  є воднем або фтором;

Alk є лінійним або розгалуженим  $C_{1-5}$ алкандіілом;

$R^5$  є гідроксилом або  $R^6R^7N-C(=O)-$ ;

$R^6$  є метилом або етилом;

$R^7$  є воднем або метилом;

або до її фармацевтично прийнятної аддитивної солі або гідрату, або сольову.

Бажаними сполуками є сполуки:

- (альфаS)-альфа-етил-3-[[3-метокси-5-(трифторметил)феніл]аміно]-1-(2-метил-4-піридиніл)-1H-1,2,4-триазол-5-етанол – E137;

- 3-[(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)аміно]-1-(2,6-диметил-4-піридиніл)-N-етил-1H-1,2,4-триазол-5-ацетамід – E200;

- N-циклопропіл-3-[(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)аміно]-1-(2,6-диметил-4-піридиніл)-1H-1,2,4-триазол-5-ацетамід – E180;

- (альфаS)-альфа-етил-1-(2-метил-4-піридиніл)-3-[(2,3,4-трифторфеніл)аміно]-1H-1,2,4-триазол-5-етанол – E130;

- (альфаS)-1-(2,6-диметил-4-піридиніл)-альфа-етил-3-[(2,3,4-трифторфеніл)аміно]-1H-1,2,4-триазол-5-етанол – E127;

- (альфаS)-1-(2,6-диметил-4-піридиніл)-альфа-метил-3-[(2,3,4-трифторфеніл)аміно]-1H-1,2,4-триазол-5-етанол – E189;

- 3-[(3,4-дифторфеніл)аміно]-1-(2,6-диметил-4-піридиніл)-N-етил-1H-1,2,4-триазол-5-ацетамід – E167;

- N-циклопропіл-1-(2,6-диметил-4-піридиніл)-3-[[3-(трифторметокси)феніл]аміно]-1H-1,2,4-триазол-5-ацетамід – E182;

- 3-[(3-хлор-2-фторфеніл)аміно]-1-(2,6-диметил-4-піридиніл)-N-етил-1H-1,2,4-триазол-5-ацетамід – E153;

5 - (альфаS)-1-(2,6-диметил-4-піридиніл)-альфа-етил-3-[(3,4,5-трифторфеніл)аміно]-1H-1,2,4-триазол-5-етанол – E188;

- (альфаS)-альфа-етил-1-(2-метил-4-піридиніл)-3-[(3,4,5-трифторфеніл)аміно]-1H-1,2,4-триазол-5-етанол – E187;

10 - (альфаS)-альфа-етил-3-[(3-фтор-5-метоксифеніл)аміно]-1-(2-метил-4-піридиніл)-1H-1,2,4-триазол-5-етанол – E186;

- (альфаS)-1-(2,6-диметил-4-піридиніл)-альфа-етил-3-[(3-фтор-5-метоксифеніл)аміно]-1H-1,2,4-триазол-5-етанол – E190;

- (альфаS)-3-[(3-хлор-5-метоксифеніл)аміно]-1-(2,6-диметил-4-піридиніл)-альфа-етил-1H-1,2,4-триазол-5-етанол – E205;

15 - 3-[(3,4-дифторфеніл)аміно]-1-(2,6-диметил-4-піридиніл)-N, N-диметил-1H-1,2,4-триазол-5-пропанамід – E234; і

- 3-[(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)аміно]-1-(2,6-диметил-4-піридиніл)-N, N-диметил-1H-1,2,4-триазол-5-пропанамід – E235;

і їх кислі аддитивні солі і сольвати.

20 Використані в даній заявці

C<sub>1-3</sub>алкіл, як група або частина групи, визначає насичені вуглеводневі радикали з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що мають від 1 до 3 атомів вуглецю, такі як метил, етил, пропіл і 1-метилетил;

25 C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, як група або частина групи, визначає циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил;

C<sub>1-6</sub>алкандііл визначає двовалентні насичені вуглеводневі радикали з лінійним і розгалуженим ланцюгом, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, такі як, наприклад, метилен, 1,2-етандііл, 1,3-пропандііл, 1,4-бутандііл, 1,5-пентандііл і їх розгалужені ізомери;

30 C<sub>2-6</sub>алкендііл визначає двовалентні ненасичені вуглеводневі радикали з лінійним і розгалуженим ланцюгом, що мають від 2 до 6 атомів вуглецю, такі як, наприклад, 1,2-етендііл, 1,3-проп-1-ендііл і тому подібне;

галоген є фтором, хлором, бромом або йодом.

35 Слід прийняти до уваги, що деякі із сполук формули (I) і їх аддитивні солі, гідрати і сольвати можуть містити один або більше центрів хіральності і можуть існувати у вигляді стереоізомерних форм.

40 Термін "стереоізомерні форми", що використовується у даній заявці, визначає всі можливі стереоізомерні форми, які можуть мати сполуки формули (I) і їх аддитивні солі. Якщо інше не згадане або не вказано, хімічне найменування сполук означає суміш усіх стереохімічно можливих ізомерних форм, причому вказані суміші містять усі діастереомери і енантіомери базової молекулярної структури, а також кожну з індивідуальних ізомерних форм формули (I) і их солей, сольватів, по суті вільну від інших ізомерів, тобто таку, що містить менше 10 %, бажано менше 5 %, особливо менше 2 % і найбільше бажано менше 1 % інших ізомерів.

45 Прийнятими для терапевтичного використання солями сполук формули (I) є солі, в яких протион є фармацевтично прийнятним. Проте солі кислот і основ, які не є фармацевтично прийнятними, також можуть знайти застосування, наприклад, при отриманні або очищенні фармацевтично прийнятної сполуки. Усі солі, фармацевтично прийнятні або неприйнятні, включені в обсяг даного винаходу.

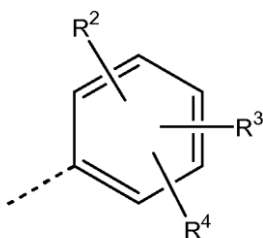
50 Мається на увазі, що фармацевтично прийнятні кислотні- і основно-аддитивні солі, згадані в даній заявці, включають терапевтично активні нетоксичні кислотні- і основно-аддитивні сольові форми, які здатні утворювати сполуки формули (I). Фармацевтично прийнятні кислотні-аддитивні солі можуть бути легко отримані обробкою основної форми прийнятною фармацевтично прийнятною кислотою. Прийнятні кислоти включають, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галогеноводневі кислоти, наприклад, хлористоводневу или бромистоводневу кислоту, сірчану, азотну, фосфорну і подібні кислоти; або органічні кислоти, такі як, наприклад, 55 оцтову, пропанову, гідроксиоцтову, молочну, піровиноградну, щавлеву (тобто етандіову), малонову, янтарну (тобто бутандіову кислоту), малеїнову, фумарову, яблучну, винну, лимонну, метансульфонову, етансульфонову, бензолсульфонову, п-толуолсульфонову, цикламову, саліцилову, п-аміносаліцилову, памоїнову і подібні кислоти. Навпаки, вказані сольові форми можуть бути перетворені обробкою прийнятною основою в форму вільної основи.

Термін сольвати відноситься до алкоголятів, які можуть утворювати сполуки формули (I), а також їх солі.

Деякі із сполук формули (I) можуть також існувати у вигляді своїх таутомерних форм. Мається на увазі, що такі форми, хоча вони явно не вказані в наведеній вище формулі, включені в обсяг даного винаходу.

Отримання сполук

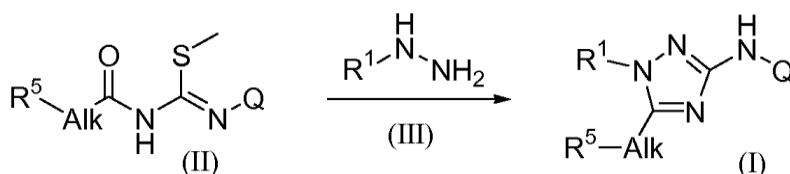
Сполука за винаходом може бути, загалом, отримана послідовністю стадій, кожна з яких відома фахівцеві в даній галузі. Зокрема, сполуки в даній патентній заявці можуть бути отримані згідно одному або більше з наступних способів отримання. У наступних схемах, і якщо інше не вказане, усі групи, що варіюються, використані, як визначено у формулі (I). Q представляє



де  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  є такими, як визначено у формулі (I).

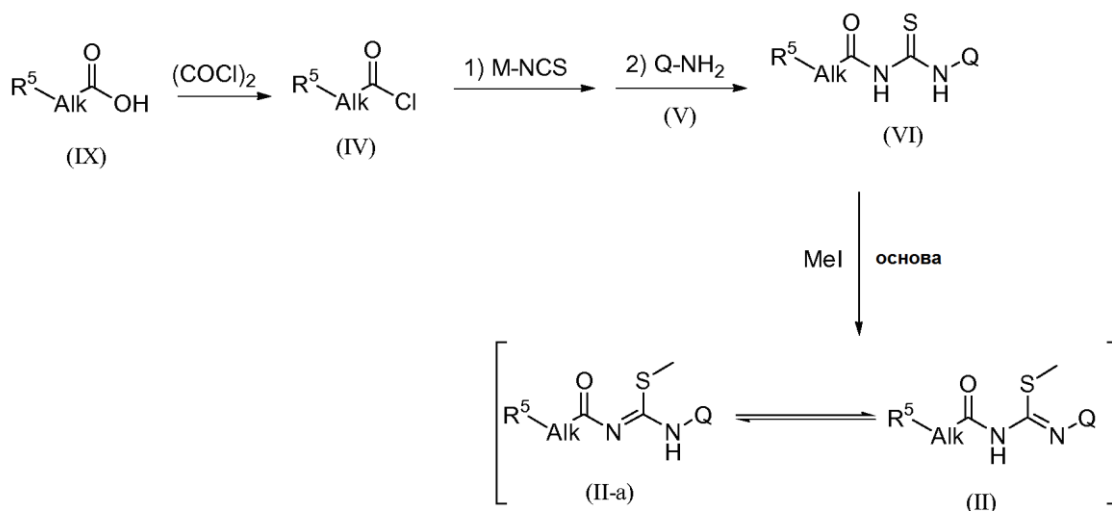
У деяких з наступних проміжних структур визначення радикала  $R^5$  розширене, так що воно включає  $\text{HO-CH}_2$  (Ie), заміщений силілокси (If і IV-a) і (алкіл або арил) сульфонілокси (Ig).

Схема 1



Сполуки даного винаходу можуть бути отримані згідно схемі 1 перетворенням метилового складноєфірного похідного N-ацилкарбоїмідотіокислоти загальної формули (II) у 1,2,4-триазили формули (I), використовуючи прийнятне похідне (III) гідрозину, в умовах відомого рівня техніки. Дане перетворення типово проводять в апротонному розчиннику, такому як DMF або тому подібне, і, найбажаніше, його проводять у присутності м'якої кислоти Льюїса, зокрема хлориду ртуті (II) ( $\text{HgCl}_2$ ), і воно вимагає температури в діапазоні від кімнатної температури до  $150^\circ\text{C}$ . У конкретному варіанті здійснення температура реакції знаходиться між  $70^\circ$  і  $120^\circ\text{C}$  і найбажаніше складає  $80^\circ\text{C}$ . Інтермедіати формули (II) можуть бути присутніми в E- або Z-конфігурації або у вигляді їх суміші, а також у таутомерній формі (II-a) також в E- або Z-конфігурації або у вигляді їх суміші (схема 2).

Схема 2



Загальний інтермедіат (II) у синтезі тризамещених триазолів даного винаходу типово отримують, використовуючи методику, яка складається з 3 синтетичних перетворень (схема 2),



вихідячи з хлорангідрида карбонової кислоти загальної формули (IV). На першій стадії ацилхлорид (IV) вводять в реакцію з тіоціанатом моновалентного катіона (M-NCS на схемі 2), таким як, наприклад, тіоціанат калія або тіоціанат аммонія, отримуючи відповідний ацилізотіоціанат *in situ*. Дану реакцію зазвичай проводять, використовуючи ацетон як розчинник і при температурі в діапазоні від 0 °C до 70 °C, бажано при кімнатній температурі.

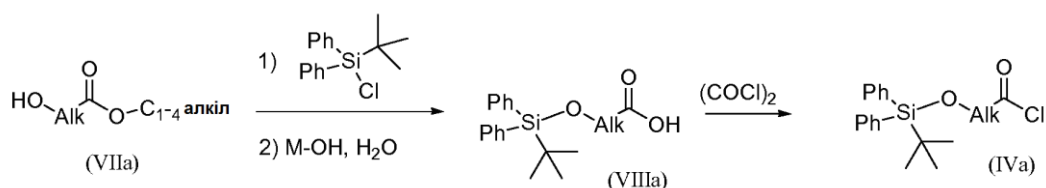
Проміжний ацилізотіоціанат не виділяють, а обробляють у тому ж реакційному середовищі прийнятним ароматичним аміном (V), отримуючи N-ацилтіосечовину загальної формули (VI). Дане перетворення зазвичай проводять при температурі від 0 °C до 70 °C, бажано при кімнатній температурі.

На кінцевій стадії S-метилування N-ацилтіосечовини (VI) дає метилове складноефірне похідне N-ацилкарбоїмідотіокислоти загальної формули (II). Дане перетворення здійснюють, використовуючи метилйодид, і воно вимагає присутності сильної основи, бажано сильної неорганічної основи, такої як NaH, і його проводять в апротонному розчиннику, такому як, наприклад, DMF, THF і тому подібне, при температурі в діапазоні від -70 °C до кімнатної температури, бажано при 0 °C. Бажаніше, вказане перетворення здійснюють у присутності карбонату калію як неорганічної основи в ацетоні як розчиннику при температурі від 0 °C до 60 °C, бажано при кімнатній температурі.

Необов'язково, в тих випадках, коли ацилхлорид (IV) не є комерційно доступним, вказаний ацилхлорид (IV) може бути отриманий з відповідної карбонової кислоти (IX) в умовах відомого рівня техніки. Наприклад, ацилхлорид (IV) може бути отриманий обробкою карбонової кислоти (IX) надлишком оксалілхлорида, необов'язково у присутності DMF як каталізатора при температурі бажано в діапазоні від 0 °C до 50 °C. Вказане перетворення може бути також здійснене у присутності органічного розчинника, такого як дихлорметан або тому подібне.

У конкретних прикладах сполук, описаних в даному винаході, ацилхлорид (IV) вимагає попередньої функціоналізації і захисту деяких функціональних груп, щоб бути сумісним з умовами реакцій, наступними далі у всій синтетичній послідовності. Наприклад, коли R<sup>5</sup> є гідроксилем, можна слідувати синтетичній послідовності, показаній на схемі 3, щоб отримати ацилхлорид загальної формули (IVa) із захищеним гідроксилем (схема 3).

Схема 3



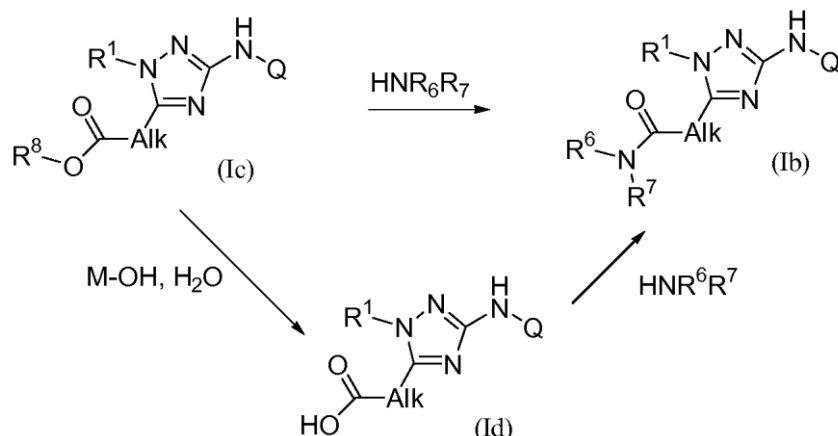
На першій стадії гідроксильний фрагмент у складному ефірі алканкарбонової кислоти загальної формули (VIIa) захищають прийнятною захисною групою силілу. Зокрема, може бути використана дифенілтретбутильна група, оскільки дана група інертна до умов реакцій, описаних у даній заявці. У бажаному варіанті здійснення складний ефір, що містить гідроксил (VIIa) обробляють трет-бутил(хлор)дифенілсиланом у присутності імідазолу як основи, необов'язково у присутності диметиламінопіридина (DMAP) як каталізатора. Бажаним розчинником є полярний апротонний розчинник, такий як DMF або тому подібне. Температура реакції бажано знаходиться в діапазоні від 0 °C до кімнатної температури. У подальшому перетворенні складний ефір алкілкарбонової кислоти гідролізують із отриманням відповідної карбонової кислоти загальної формули (VIIIa). Дане перетворення може бути здійснене, використовуючи гідроксид металу (M-OH), такий як гідроксид калію або, бажаніше, гідроксид літію. Реакцію проводять у водному середовищі і, найбажаніше, здійснюють у присутності щонайменше одного або, бажаніше, двох органічних співрозчинників, що змішуються з водою, таких як THF і метанол або тому подібне.

Хлорангідрид кислоти загальної формули (IVa) може бути отриманий обробкою карбонової кислоти (VIIIa) надлишком оксалілхлорида, необов'язково у присутності DMF як каталізатора, при температурі переважно в діапазоні від 0 °C до 50 °C. Вказане перетворення може бути також здійснене у присутності органічного розчинника, такого як дихлорметан або тому подібне.

Декілька сполук загальної формули (I) можуть бути отримані за допомогою перетворень функціональних груп, що включають замісник R<sup>5</sup>. Схеми 4-8 представляють приклади вказаних перетворень функціональних груп. Схема 4 представляє отримання амідів карбонових кислот загальної формули (Ib) з відповідних складних ефірів карбонових кислот (Ic), що включає обробку первинним або вторинним аліфатичним аміном HNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>. В одному варіанті здійснення вказане перетворення може бути здійснене безпосередньо вихідячи із складного ефіру (Ic). Бажаним розчинником є протонний розчинник, такий як нижчий алкіловий спирт, наприклад,

метанол або тому подібне. Бажана температура реакції знаходиться між кімнатною температурою і 120 °С.

Схема 4



Альтернативно, складний ефір карбонової кислоти (Ic) спочатку гідролізують з отриманням відповідної карбонової кислоти загальної формули (Ib). Дане перетворення може бути здійснене, використовуючи гідроксид металу (M-OH), такий як гідроксид калію або, бажаніше, гідроксид літію. Реакцію проводять у водному середовищі і, найбажаніше, здійснюють у присутності щонайменше одного або, бажаніше, двох органічних співрозчинників, що змішуються з водою, таких як THF і метанол або тому подібне. Подальше перетворення карбонової кислоти (Id) на амід формули (Ib) проводять, використовуючи відомі в даній області методики, такі як, наприклад, обробку первинним або вторинним аміном  $\text{HNR}^6\text{R}^7$ , як визначено вище, у присутності звичайного поєднуючого реагенту для отримання амідів, такого як HBTU (гексафторфосфат О-бензотриазол-N, N,N',N'-тетраметилуронію), EDCI (моногідрохлорид N'-(етилкарбонімідоїл)-N, N-диметил-1,3-пропандіаміна) або EDAC (N'-(етилкарбонімідоїл)-N, N-диметил-1,3-пропандіамін), в апротонному розчиннику, такому як DCM, або бажаніше в полярному апротонному розчиннику, такому як THF або DMF, у присутності добавки аміної основи, такої як діізопропілетиламін. У деяких обставинах застосування HOBT (1-гідрокси-1H-бензотриазол) як добавки є бажаним.

Коли  $\text{R}^5$  у сполуці загальної формули (I) є первинною гідроксильною функцією, такою як у сполуках загальної формули (Ie), дані сполуки можуть бути отримані як показано на схемі 5, вихідячи із складного ефіру карбонової кислоти (Ic). Дане перетворення може бути успішно проведене, використовуючи боргідрид натрію у присутності хлориду кальцію в системі розчинника, що складається з нижчого алкілового спирту, такого як метанол, і апротонного розчинника, такого як THF. Бажана температура реакції знаходиться між 0 °С і кімнатною температурою. Альтернативно, коли реакційна здатність складноефірного фрагмента нижча, бажано може бути використаний сильніший відновник. Конкретніше, літіялюмогідрид в апротонному розчиннику, такому як діетиловий ефір або THF або тому подібне, може давати первинний спирт (Ie). Бажана температура реакції знаходиться між 0 °С і кімнатною температурою.

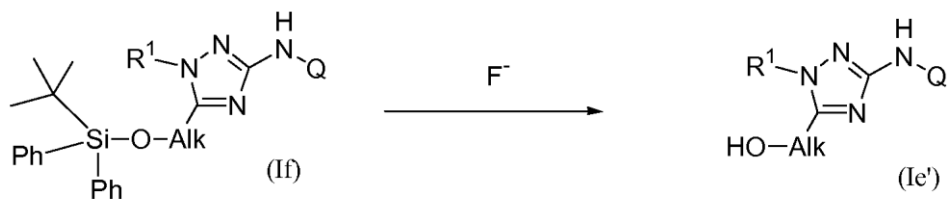
Схема 5



У тих випадках, коли  $\text{R}^5$  є гідроксильною функцією у сполуці загальної формули (I) і коли вказана гідроксильна група приєднана до вторинного атома вуглецю, сполука загальної формули (Ie') може бути отримана видаленням захисної групи силілу, як показано на схемі 6. У конкретному варіанті здійснення дифенілтретбутильну групу у сполуці загальної формули (If) видаляють за допомогою джерела нуклеофільного фтору, такого як фторид тетрабутиламонію (TBAF). Дане перетворення проводять бажано в апротонному розчиннику, такому як THF або

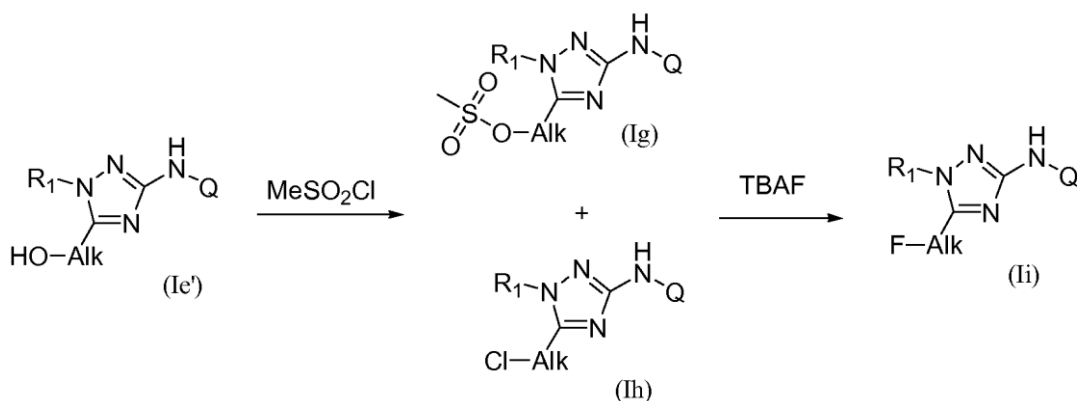
тому подібне. Бажана температура реакції знаходиться між 0 °C і 50 °C, зокрема дорівнює кімнатній температурі.

Схема 6



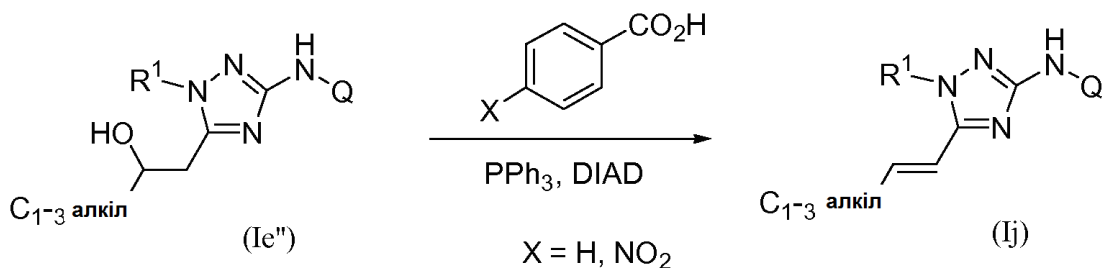
- 5        Сполуки загальної формули (I), в яких R<sup>5</sup> є галогеном, можуть бути отримані як показано на схемі 7. На першій стадії гідроксильний фрагмент в (Ie') функціоналізують у метилсульфонатну групу, отримуючи (Ig). Дане перетворення здійснюють обробкою (Ie') метансульфонілхлоридом у присутності аміної основи, такої як триетиламін або тому подібне, у галогенованому розчиннику, такому як дихлорметан або тому подібне, необов'язково у присутності
- 10        диметиламінопіридина (DMAP) як каталізатора. Бажана температура реакції знаходиться між 0 °C і кімнатною температурою. У даних умовах утворюється значна кількість хлорованої сполуки (Ih). Коли суміш (Ig) і (Ih) обробляють джерелом нуклеофільного фтору, таким як фторид тетрабутиламонію, вказаний метансульфонат (Ig) перетворюється на фторалкан (Ii). Бажаним розчинником є апротонний розчинник, такий як THF або тому подібне. Бажана
- 15        температура реакції знаходиться між 0 °C і 70 °C, бажаніше, між кімнатною температурою і 50 °C.

Схема 7



- 20        В одному конкретному випадку даного винаходу 5-алкіліден-1,2,4-триазиоли загальної формули (Ij) можуть бути отримані в умовах реакції Міцунобу, вихідячи з вторинного спирту загальної формули (Ie''). Вторинний спирт (Ie'') обробляють ароматичною карбоною кислотою, такою як бензойна кислота або 4-нітробензойна кислота або тому подібне, у присутності фосфіна, такого як трифенілфосфін або тому подібне, і азодикарбоксилата, такого як діізопропілазодикарбоксилат (DIAD) або тому подібне, що дає алкіліден (Ij).

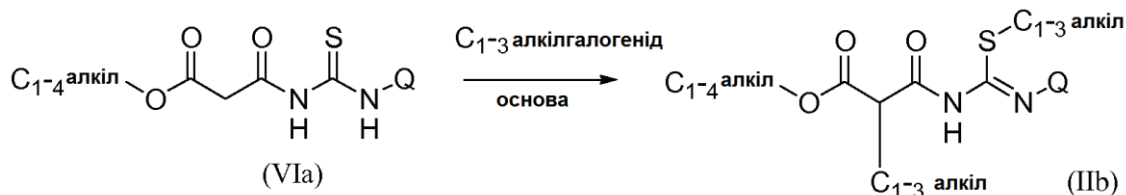
Схема 8



- 30        В одному конкретному випадку даного винаходу, коли Alk у сполуці загальної формули (I) є фрагментом розгалуженого C<sub>3-5</sub>алканділа, вказане розгалуження може бути введене в інтермедіат загальної формули (VIa), даючи інтермедіат загальної формули (IIb) (схема 9). Сполуку (VIa), яка містить активовану метиленову функцію, обробляють галогеноC<sub>1-4</sub>алканом, таким як йодметан, в апротонному розчиннику, такому як ацетон, у присутності неорганічної основи, такої як карбонат калія або тому подібне, що дає сполуку загальної формули (IIb). Бажана температура реакції знаходиться між 0 °C і 50 °C, зокрема дорівнює кімнатній

температурі. Подібно до того, що було описане вище, сполука (IIb) може бути перетворена в сполуку загальної формули (I), як описано на схемі 1.

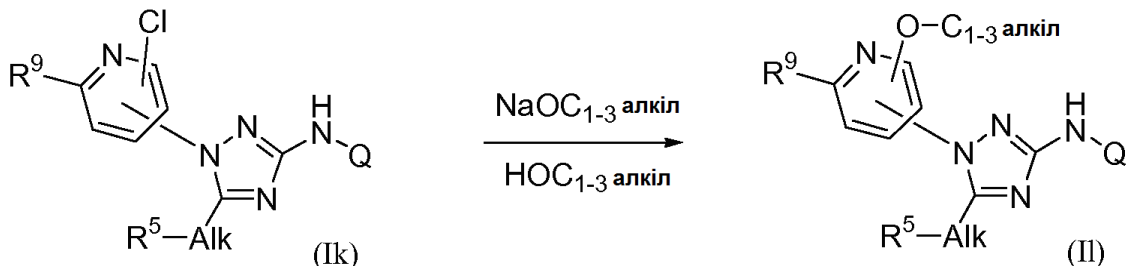
### Схема 9



5 В іншому варіанті здійснення даного винаходу сполуки загальної формули (I) можуть бути отримані перетвореннями функціональних груп, що включають замісник  $R^1$ . Схеми 10-12 представляють приклади вказаних перетворень функціональних груп.

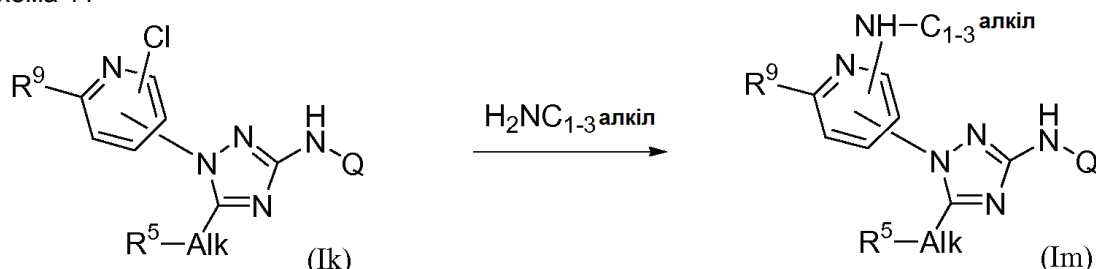
Алкокси-заміщений піридиніл-1,2,4-триазол загальної формули (II), в якій R<sup>9</sup> є воднем, галогеном, C<sub>1-3</sub>алкілом, C<sub>1-3</sub>алкілокси, C<sub>1-3</sub>алкіламіно, C<sub>3-6</sub>циклоалкілом, C<sub>3-6</sub>циклоалкілокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкіламіно, (C<sub>3-6</sub>циклоалкіл)C<sub>1-3</sub>алкілом, (C<sub>3-6</sub>циклоалкіл)C<sub>1-3</sub>алкілокси або (C<sub>3-6</sub>циклоалкіл)C<sub>1-3</sub>алкіламіно, може бути отриманий обробкою хлорзаміщеного піридиніл-1,2,4-триазола загальної формули (Ik) алкоксидом натрію, NaOC<sub>1-3</sub>алкілом, у відповідному спиртному розчиннику НОС<sub>1-3</sub>алкіл, наприклад у метанолі, коли як реагент використаний метоксид натрію, і при нагріванні при високих температурах, бажано при 100-130 °С у пробірці, що витримує високий тиск, або в мікровхвильовій печі (схема 10). Аналогічно можуть бути отримані C<sub>3-6</sub>циклоалкілокси- і (C<sub>3-6</sub>циклоалкіл)C<sub>1-3</sub>алкілокси-заміщені піридиніл-похідні.

### Схема 10



Аміно- або алкіламіно-заміщений піридиніл-1,2,4-триазол загальної формули (Im), в якій R<sup>9</sup> воднем, галогеном, C<sub>1-3</sub>алкілом, C<sub>1-3</sub>алкілокси, C<sub>1-3</sub>алкіламіно, C<sub>3-6</sub>циклоалкілом, C<sub>3-6</sub>циклоалкілокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкіламіно, (C<sub>3-6</sub>циклоалкіл)C<sub>1-3</sub>алкілом, (C<sub>3-6</sub>циклоалкіл)C<sub>1-3</sub>алкілокси або (C<sub>3-6</sub>циклоалкіл)C<sub>1-3</sub>алкіламіно, може бути отриманий обробкою хлорзаміщеного піридиніл-1,2,4-триазола загальної формули (Ik) C<sub>1-3</sub>алкіламіном у спиртовому розчиннику, такому як етанол або тому подібне, і при нагріванні при високих температурах, бажано при 100-200 °C у пробірці, що витримує високий тиск, або в мікрохвильовій печі (схема 11). Аналогічно можуть бути отримані C<sub>3-6</sub>циклоалкіламіно- і (C<sub>3-6</sub>циклоалкіл)C<sub>1-3</sub>алкіламіно-заміщені піридиніл-похідні.

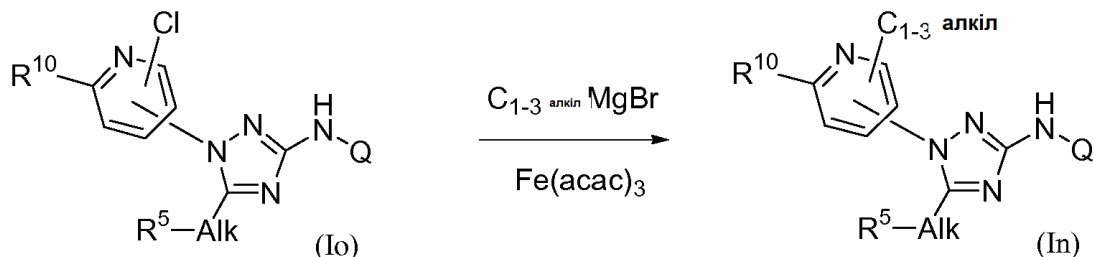
### Схема 11



Моно- або ди-С<sub>1-3</sub>алкіл-заміщений піридиніл-1,2,4-триазол загальної формули (In), у якій R<sup>10</sup> є воднем, галогеном, С<sub>1-3</sub>алкілом, С<sub>1-3</sub>алкілокси або С<sub>1-3</sub>алкіламіно, може бути отриманий обробкою хлор- або дихлор-заміщеного піридиніл-1,2,4-триазола загальної формули (Io) надлишком (3-15 еквівалентів) реактиву Грин'єра С<sub>1-3</sub>алкіл-MgBr у присутності каталітичної кількості Fe(acac)<sub>3</sub> в системі розчинника, що складається з 85 % THF і 15 % NMP. Вказане перетворення може бути проведене в діапазоні температур від -10 °C до 50 °C, найбажаніше, від 0 °C до 25 °C (схема 12). Буде зрозуміло, що використовуючи дану методологію можуть бути отримані як 2-С<sub>1-3</sub>алкіл-, так і 2,6-ди-С<sub>1-3</sub>алкіл-піридинільні сполуки загальної формули (In).

вихідячи з відповідних 2-хлор- або 2,6-дихлор- попередників (Io), відповідно. Піридинільні похідні, заміщені C<sub>3-6</sub>циклоалкілом або (C<sub>3-6</sub>циклоалкіл) C<sub>1-3</sub>алкілом, можуть бути отримані аналогічно.

Схема 12



## 5 Фармакологія

Було виявлено, що сполуки за даним винаходом є позитивними аллостеричними модуляторами нікотинного  $\alpha 7$ -рецептора. Нікотинний  $\alpha 7$ -рецептор ( $\alpha 7$ -nAChR) належить до суперсімейства іонотропних лігандзалежних іонних каналів, що мають cys-петлю, яке включає сімейства 5-HT<sub>3</sub>-, GABA<sub>A</sub>- і гліцинового рецепторів. Він активується ацетилхоліном і продуктом його розпаду холіном, і основною ознакою  $\alpha 7$ -nAChR є його швидка десенсибілізація в разі постійної присутності агоніста. Він є другим підтипом нікотинного рецептора, що найбільше зустрічається, в головному мозку і є важливим регулювальником вивільнення багатьох нейромедіаторів. Він має дискретний розподіл у декількох структурах головного мозку, що мають відношення до пов'язаних з увагою і пізнавальним процесам, у таких як гіпокамп і префронтальна кора головного мозку, і залучений у різні психіатричні і неврологічні порушення у людей. Він також залучений у холінергічний запальний шлях.

Генетичний доказ його зв'язку з шизофренією помітний у формі сильного зчеплення між маркером шизофренії (порушення чутливості воротного механізму іонних каналів) і  $\alpha 7$ -локусом на 15q13-14 і поліморфізму в центральній промоторній області  $\alpha 7$ -гена.

Патологічний доказ вказує на втрату  $\alpha 7$ -імунореактивності і  $\alpha$ -Btx-зв'язування у гіпокампі, фронтальній і поясній корі шизофренічного головного мозку, при хворобі Паркінсона і Альцгеймера і паравентрикулярному ядрі і в nucleus reuniens при аутизмі.

Фармакологічний доказ, такий як виражена звичка до паління хворих шизофренією у порівнянні зі здоровими людьми, було інтерпретовано як спроба пацієнтів до самолікування, щоб компенсувати дефіцит  $\alpha 7$ -нікотинергічної передачі. Тимгодина нормалізація дефектів чутливості воротного механізму іонних каналів (преімпульсне інгібування PPI) як на тваринних моделях, так і у людини при введенні нікотина і тимгодине відновлення нормальної чутливості воротного механізму іонних каналів у хворих шизофренією, коли холінергічна активність переднього мозку низька (наприклад, сон у 2 стадії), були інтерпретовані як результат тимгодиної активації нікотинного  $\alpha 7$ -рецептора, за якою наступала десенсибілізація.

Таким чином, є достатня основа передбачити, що активація  $\alpha 7$ -nAChR даватиме терапевтично корисні ефекти в разі ряду порушень ЦНС (психіатричних і неврологічних).

Як уже згадувалося,  $\alpha 7$ -nAChR швидко десенсибілізується у виадку постійної присутності природного медіатора ацетилхоліну, а також екзогенних лігандів, таких як нікотин. У десенсибілізованому стані рецептор залишається пов'язаним з лігандом, але є функціонально неактивним. Це не являє великої проблеми в разі природних медіаторів, таких як ацетилхолін і холін, оскільки вони є субстратами вельми потужних механізмів розщеплювання (ацетилхолінестераза) і очищення (переносчик холіну). Дані механізми розщеплювання/очищення від медіатора, ймовірно, підтримують баланс між тим, що активується і десенсибілізованим  $\alpha 7$ -nAChR у фізіологічно прийнятному діапазоні. Проте зрозуміло, що синтетичні агоністи, які не є субстратами механізмів природного розщеплювання і очищення, потенційно схильні як до надмірної стимуляції, а також до зсуву рівноваги в популяції  $\alpha 7$ -nAChR у бік постійно десенсибілізованого стану, що небажано при порушеннях, в яких має значення недостатність в експресії або функції  $\alpha 7$ -nAChR. Агоністи за своєю природою мають бути націлені на карман зв'язування ACh, який висококонсервативний у різних підтипів нікотинного рецептора, приводячи до потенційної можливості несприятливих реакцій через неспецифічну активацію інших підтипів нікотинного рецептора. Отже, аби уникнути даних потенційних схильностей, альтернативна терапевтична стратегія для  $\alpha 7$ -агонізму полягає в тому, аби підвищити чутливість рецептора до природних агоністів, використовуючи позитивний аллостеричний модулятор (PAM). PAM визначають як агент, який зв'язується з ділянкою, відмінною від ділянки зв'язування агоніста, і, отже, очікується, що він не матиме агоністичних або десенсибілізуючих властивостей, але підвищуватиме чутливість  $\alpha 7$ -nAChR до природного

медіатора. Перевага даної стратегії полягає в тому, що для даної кількості медіатора сила  $\alpha 7$ -nAChR-відповіді збільшується у присутності PAM відносно рівня передачі, можливої при його відсутності. Отже, в разі порушень, при яких існує дефіцит  $\alpha 7$ -nAChR-білка, PAM-індуковане посилення  $\alpha 7$ -нікотиненергічної передачі може бути корисним. Оскільки PAM залежить від

5 присутності природного медіатора, потенціал надстимуляції обмежений механізмами розщеплювання/очищення для природного медіатора.

Сполуки за даним винаходом класифіковані на такі, що відносяться до типів 1-4, ґрунтуючись на якісних кінетичних властивостях, визначених реєстрацією даних, отриманих методом фіксації напруги в конфігурації цілої клітини. Дана класифікація заснована на дії  $\alpha 7$ -PAM-сполуки, описаної в даній заявці, на сигнал, викликаний застосуванням агоніста. Зокрема, вказаний агоніст є холіном з концентрацією 1 мМ. У бажаному експериментальному виконанні вказаною  $\alpha 7$ -PAM-сполукою і холіном одночасно впливають на клітину, як описано в даному описі. Десенсибілізацію визначають як закриття рецептора після активації в ході застосування агоніста в електрофізіологічних вимірах методом фіксації напруги в конфігурації цілої клітини, 15 що спостерігається як зменшення струму, що вихідить, після початкової активації агоністом.

Визначення 1-4 типів PAM описане нижче:

Тип 0: сполуки мінімально збільшують ефективну величину струму, викликаного 1 мМ холіну.

Тип 1: сполуки збільшують ефективну величину струму, викликаного 1 мМ холіну, але 20 мінімально змінюють кінетику рецептора. Зокрема, швидкість і міра десенсибілізації, викликані агоністом, не піддається дії. Модульована сполукою відповідь на 1 мМ холіну, отже, близька до лінійного масштабування відповіді на 1 мМ холіну у відсутності  $\alpha 7$ -PAM-сполуки.

Тип 2: сполуки збільшують ефективну величину струму, викликаного 1 мМ холіну, зменшуючи в той же час швидкість та/або міру десенсибілізації.

Тип 3: сполуки збільшують ефективну величину струму, викликаного 1 мМ холіну. При 25 тестуванні при більш високих концентраціях аж до 10 мМ вони повністю інгібують десенсибілізацію, зокрема викликану застосуванням 1 мМ холіну і таку, що становить 250 мілісекунд.

Тип 4: сполуки допускають початкову десенсибілізацію рецептора, за якою йде повторне 30 відкриття рецептора в ході застосування агоніста. При концентраціях  $\alpha 7$ -PAM-сполуки, що забезпечують малу активність, індукована агоністом активація, за якою йде десенсибілізація, все ще може бути відокремлена від індукованого сполукою повторного відкриття у вигляді початкового максимуму вхідного струму. При концентраціях  $\alpha 7$ -PAM-сполуки, що забезпечують більш високу активність, повторне відкриття відбувається швидше, ніж закриття внаслідок десенсибілізації, так що початковий максимум струму зникає.

Відповідно, завдання даного винаходу полягає в тому, аби надати способи лікування, які включають або введення позитивного аллостеричного модулятора як єдиної активної речовини, 40 таким чином модулюючи активність ендогенних агоністів нікотинових рецепторів, таких як ацетилхолін або холін, або введення позитивного аллостеричного модулятора разом з агоністом нікотинового рецептора. В окремому варіанті даного аспекту винаходу спосіб лікування включає терапію позитивним аллостеричним модулятором нікотинового  $\alpha 7$ -рецептора, описаним тут, і агоністом або частковим агоністом нікотинового  $\alpha 7$ -рецептора. Приклади прийнятних сполук, що мають агоністичну активність відносно нікотинового  $\alpha 7$ -рецептора, включають

45 - моногідроклорид 4-бромфенілового ефіру 1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбонової кислоти (SSR180711A);

- (-)-спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,5'-оксазолідін]-2'-он;

- дигідроклорид 3-[(2,4-диметокси)бензиліден]-анабазина (GTS-21);

- [гідроклорид N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл]-4-хлорбензаміда] PNU-282987;

50 - нікотин;

- вареніклин;

- MEM3454;

- AZD-0328; і

- MEM63908.

55 Позитивні nAChR-модулятори даного винаходу придатні для лікування або профілактики психотичних порушень, порушень або захворювань, пов'язаних з розумовими розладами, або станів, при яких модуляція нікотинового  $\alpha 7$ -рецептора дає корисний ефект. Конкретний аспект способу винаходу є способом лікування дефіциту виучуваності, дефіциту пізнавальної здатності, дефіциту уваги або втрати пам'яті; передбачається, що модуляція активності 60 нікотинового  $\alpha 7$ -рецептора дає позитивний ефект у разі ряду захворювань, що включають



хворобу Альцгеймера, деменцію при хворобі телець Леві, порушення, що характеризується дефіцитом уваги і гіперактивністю, тривогу, шизофренію, манію, біполярну депресію, хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона, синдром Туретта, травму мозку або інші неврологічні, дегенеративні або психіатричні порушення, при яких є втрата холінергічних синапсів, включаючи порушення добового ритму, пристрасть до нікотину, біль.

Сполуки можуть також знайти терапевтичне застосування як протизапальні лікарські засоби, оскільки  $\alpha 7$ -субодиниця нікотинного ацетилхолінового рецептора є істотною для інгібування синтезу цитокінів за допомогою холінергічного запального шляху. Прикладами показань, при яких може бути використана терапія даними сполуками, є ендотоксемія, ендотоксичний шок, сепсис, ревматоїдний артрит, астма, множинний склероз, псоріаз, кропив'янка, запальне захворювання кишковика, запальне захворювання жовчного міхура, хвороба Крону, неспецифічний виразковий коліт, післяопераційна непрохідність кишковика, панкреатит, серцева недостатність, гостре пошкодження легені і відторгнення аллотрансплантата.

Сполуки за винаходом можуть знайти терапевтичне застосування при наступних показаннях, як наприклад порушення пізнавальної здатності при шизофренії, порушення пізнавальної здатності при хворобі Альцгеймера, м'яке порушення пізнавальної здатності, хвороба Паркінсона, порушення, що характеризується дефіцитом уваги і гіперактивністю, неспецифічний виразковий коліт, панкреатит, артрит, сепсис, післяопераційна непрохідність кишковика і гостре пошкодження легені.

Приймаючи до уваги описані вище фармакологічні властивості, сполуки формули (I) або будь-яка їх підгрупа, їх фармацевтично прийнятні аддитивні солі, четвертинні аммонійні і стереохімічно ізомерні форми можуть бути використані як лікарський засіб. Зокрема, дані сполуки можуть бути використані для отримання лікарського засобу для лікування або профілактики психотичних порушень, порушень або захворювань, пов'язаних з розумовими розладами, або станів, при яких модуляція нікотинного  $\alpha 7$ -рецептора дає корисний ефект.

Приймаючи до уваги корисність сполук формули (I), представлений спосіб лікування теплокровних тварин, включаючи людей, страждаючих на згадані далі захворювання, або спосіб запобігання розвитку у теплокровних тварин, включаючи людей, захворювань, при яких модуляція нікотинного  $\alpha 7$ -рецептора дає позитивний ефект, таких як шизофренія, манія і біполярна депресія, тривога, хвороба Альцгеймера, дефіцит виучуваності, дефіцит пізнавальної здатності, дефіцит уваги, втрата пам'яті, деменція при хворобі телець Леві, порушення, що характеризується дефіцитом уваги і гіперактивністю, хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона, синдром Туретта, травма мозку, порушення добового ритму, пристрасть до нікотину і біль. Указані способи включають введення, тобто систематичне або місцеве введення, бажане пероральне введення, ефективною кількістю сполуки формули (I), включаючи усі її стереохімічно ізомерні форми, її фармацевтично прийнятної аддитивної солі, сольвата або її четвертинної аммонійної форми, теплокровним тваринам, включаючи людей.

Фахівцеві у даній галузі буде ясно, що терапевтично ефективна кількість РАМ даного винаходу є кількістю, достатньою для того, щоб модулювати активність нікотинного  $\alpha 7$ -рецептора, і що дана кількість варіюється серед іншого залежно від типу захворювання, концентрації сполуки в терапевтичній рецептурі і стану пацієнта. Звичайна кількість РАМ, що підлягає введенню як терапевтичного агенту для лікування захворювань, при яких модуляція нікотинного  $\alpha 7$ -рецептора дає позитивний ефект, таких як шизофренія, манія і біполярна депресія, тривога, хвороба Альцгеймера, дефіцит виучуваності, дефіцит пізнавальної здатності, дефіцит уваги, втрата пам'яті, деменція при хворобі телець Леві, порушення, що характеризується дефіцитом уваги і гіперактивністю, хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона, синдром Туретта, травма мозку, порушення добового ритму, пристрасть до нікотину і біль, визначатиметься лікарем у кожному окремому випадку.

Зазвичай, прийнятна доза є такою, яка дає концентрацію РАМ на ділянці, що піддається лікуванню, у діапазоні від 0,5 нМ до 200 мкМ і звичайніше від 5 нМ до 50 мкМ. Аби отримати дані терапевтичні концентрації, пацієнт, що потребує лікування, ймовірно отримає введення від 0,01 мг/кг до 2,50 мг/кг маси тіла, зокрема від 0,1 мг/кг до 0,50 мг/кг маси тіла. Кількість сполуки згідно даному винаходу, яка називається тут активним інгредієнтом, яка потрібна для досягнення терапевтичного ефекту, звичайно, змінюватиметься у кожному окремому випадку залежно від конкретної сполуки, шляху введення, віку і стану реципієнта і конкретного порушення або захворювання, що піддається лікуванню. Спосіб лікування може також включати введення активного інгредієнта в режимі від одного до чотирьох прийомів на добу. У даних способах лікування сполуки за даним винаходом складають у рецептурі, бажано, перед надходженням до лікувальної установи. Як описано в даній заявці, прийнятні фармацевтичні

рецептури отримують згідно відомим методикам, використовуючи добре відомі і легко доступні інгредієнти.

Даний винахід також надає композиції для запобігання або лікування захворювань, при яких модуляція нікотинового  $\alpha 7$ -рецептора дає позитивний ефект, таких як шизофренія, манія і біполярна депресія, тривога, хвороба Альцгеймера, дефіцит виучуваності, дефіцит пізнавальної здатності, дефіцит уваги, втрата пам'яті, деменція при хворобі телець Леві, порушення, що характеризується дефіцитом уваги і гіперактивністю, хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона, синдром Туретта, травма мозку, порушення добового ритму, пристрасть до нікотину і біль. Вказані композиції включають терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) і фармацевтично прийнятний носій або розчинник.

Хоча можливим є введення одного активного інгредієнта, бажано надавати його у вигляді фармацевтичної композиції. Відповідно, даний винахід додатково представляє фармацевтичну композицію, що включає сполуку за даним винаходом разом з фармацевтично прийнятним носієм або розчинником. Носій або розчинник має бути "прийнятним" у сенсі своєї сумісності з іншими інгредієнтами композиції і не бути шкідливим для реципієнта.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути отримані будь-якими способами, добре відомими в області фармації, наприклад, використовуючи такі способи, які описані в публікації Gennaro і ін. Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, див. особливо частину 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Терапевтично ефективна кількість конкретної сполуки у формі основи або формі адитивної солі як активного інгредієнта об'єднують у ретельно змішаній суміші з фармацевтично прийнятним носієм, який може приймати різні форми залежно від форми препарату, потрібного для введення. Дані фармацевтичні композиції за бажанням знаходяться у вигляді стандартної лікарської форми, прийнятної бажано для систематичного введення, такого як пероральне, черезшкірне або парентеральне введення; або для місцевого введення, такого як введення через інгаляції, носового спрею, очних крапель або за допомогою крему, гелю, шампуню або тому подібне. Наприклад, при отриманні композицій у вигляді пероральної стандартної лікарської форми може бути використане будь-яке із звичайних фармацевтичних середовищ, таке як, наприклад, вода, гліколі, олії, спирти і тому подібне в разі пероральних рідких препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири і розчини; або ж у разі порошків, пігулок, капсул і таблеток можуть бути використані тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, змашуючі речовини, зв'язуючі, дезінтегруючі агенти і тому подібне. Унаслідок легкості їх введення таблетки і капсули є найбільш бажані пероральні стандартні лікарські форми, у разі яких застосування твердих фармацевтичних носіїв очевидне. У разі парентеральних композицій носій зазвичай включатиме стерильну воду, щонайменше у більшій частині, хоча можуть бути включені інші інгредієнти, наприклад для поліпшення розчинності. Можуть бути отримані, наприклад, розчини, що ін'єктуються, в яких носій включає фізіологічний розчин, розчин глюкози або суміш фізіологічного розчину і розчину глюкози. Можуть бути отримані суспензії, що також ін'єктуються, у разі яких можуть бути використані прийнятні рідкі носії, суспендуючі агенти, і тому подібне. У композиціях, прийнятних для черезшкірного введення, носій необов'язково включає агент, що збільшує проникнення, та/або відповідний змочуючий агент, необов'язково об'єднаний з прийнятними добавками будь-якої природи в міnorних кількостях, де дані добавки не викликають яких-небудь шкідливих дій на шкіру. Вказані добавки можуть полегшувати введення в шкіру та/або можуть сприяти отриманню бажаних композицій. Дані композиції можуть бути введені різними шляхами, наприклад, як трансдермальний пластир, як засіб точкового нанесення або як мазь.

Особливо бажано складати рецептури вищезгаданих фармацевтичних композицій у вигляді стандартної лікарської форми з метою легкості введення і одномоментності дозування. Термін стандартна лікарська форма, що використовується в даному описі і формулі винаходу, відноситься до фізично дискретних одиниць, прийнятним як стандартні дозировки, причому кожна одиниця містить задану кількість активного інгредієнта, розраховану таким чином, щоб давати бажаний терапевтичний ефект у поєднанні з обов'язковим фармацевтичним носієм. Прикладами таких стандартних лікарських форм є таблетки (включаючи таблетки з ризкою або вкриті оболонкою), капсули, пігулки, пакети з порошком, облатки, ін'єктовані розчини або суспензії, чайні ложки, столові ложки і тому подібне, і окремі кратні їм кількості.

Дані сполуки можуть бути використані для систематичного введення, такого як пероральне, черезшкірне або парентеральне введення, або місцевого введення, такого як введення за допомогою інгаляції, носового спрею, очних крапель або за допомогою крему, гелю, шампуню або тому подібне. Сполуки вводять бажано перорально. Точне дозування і частота введення залежать від конкретної використаної сполуки формули (I), конкретного стану, що піддається



лікуванню, важкості стану, що піддається лікуванню, віку, маси, статі, міри поширення порушення і загального фізичного стану конкретного пацієнта, а також від інших лікарських засобів, які може приймати індивідуум, як це добре відомо фахівцям у даній галузі. Більше того, вочевидь, що вказана ефективна добова кількість може бути знижена або збільшена залежно від відповіді суб'єкта, який піддається лікуванню, та/або залежно від оцінки лікаря, що

призначає сполуки за даним винаходом.

Опис композицій з формоутворюючими (%). Залежно від способу введення фармацевтична композиція включатиме від 0,05 до 99 % по масі, бажано від 0,1 до 70 % по масі, бажаніше від 0,1 до 50 % по масі активного інгредієнта і від 1 до 99,95 % по масі, бажано від 30 до 99,9 % по масі, бажаніше від 50 до 99,9 % по масі фармацевтично прийняттого носія, причому усі процентні вмісти розраховані на сумарну масу композиції.

Сполуки формули (I) можуть бути також використані у поєднанні з іншими традиційними агоністами нікотинового  $\alpha 7$ -рецептора, такими як, наприклад, моногідрохлорид 4-бромфенілового ефіру 1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбонової кислоти (SSR180711A); (-)-спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,5'-оксазолідин]-2'-он; дигідрохлорид 3-[(2,4-диметокси)бензиліден]-анабазина (GTS-21); [гідрохлорид N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл]-4-хлорбензаміда] PNU-282987; нікотин; вареніклін; MEM3454; AZD-0328 і MEM63908. Таким чином, даний винахід також відноситься до поєднання сполуки формули (I) і агоніста нікотинового  $\alpha 7$ -рецептора. Вказане поєднання може бути використане як лікарський засіб. Даний винахід також відноситься до продукту, що включає (а) сполуки формули (I) і (b) агоніст нікотинового  $\alpha 7$ -рецептора, як комбінованому препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування в лікуванні захворювань, при яких модуляція нікотинового  $\alpha 7$ -рецептора дає позитивний ефект. Різні лікарські засоби можуть бути об'єднані в єдиному препараті разом з фармацевтично прийнятними носіями.

#### Експериментальна частина

Декілька способів отримання сполук за даним винаходом проілюстровано в наступних прикладах. Якщо інше не вказане, всі вихідні матеріали отримували від комерційних постачальників і використовували без додаткового очищення.

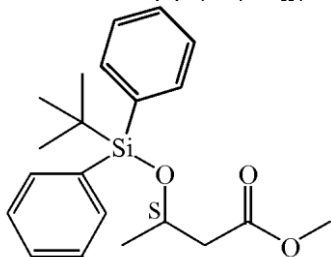
Тут і далі, "THF" означає тетрагідрофуран; "DMF" означає N, N-диметилформамід; "EtOAc" означає етилацетат; "DCM" означає дихлорметан; "DIPE" означає диізопропіловий ефір; "DMSO" означає диметилсульфоксид; "DMAP" означає 4-(диметиламіно) піридину; "хв" означає хвилини; "нас." означає насичений; "MeOH" означає метанол; "EtOH" означає етанол; "Et<sub>2</sub>O" означає диетиловий ефір; "асас" означає ацетилацетонат; "TBAF" означає фторид тетрабутиламмонію; "DIAD" означає диізопропілдіазодикарбоксилат; "NH<sub>4</sub>OAc" означає ацетат аммонію і "к.т." означає кімнатну температуру.

Реакції за сприяння мікрохвильового випромінювання здійснювали в одномодовому реакторі: мікрохвильовий реактор Initiator™ Sixty EXP (Biotage AB) або в багатомодовому реакторі: MICRO-SYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

Наступні приклади призначені ілюструвати, але не обмежувати обсяг даного винаходу.

#### Опис 1

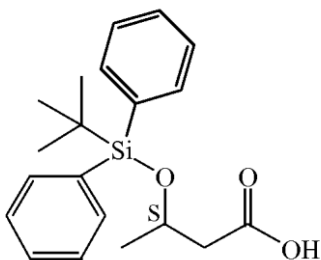
Метиловий ефір (3S)-3-[[[(1,1-диметилетил)дифенілсиліл]окси]-бутанової кислоти (D1)



Трет-бутил(хлор)дифенілсилан (15,282 г, 55,6 ммоль) додавали по краплях до охолодженого льодом і перемішуваному розчину метилового ефіру (S)-3-гідроксибутанової кислоти (5,473 г, 46,3 ммоль), 1H-імідазола (6,939 г, 102 ммоль) і DMAP (0,566 г, 4,63 ммоль) в DMF (250 мл). Через 10 хв каламутній реакційній суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури і перемішували її протягом ночі. Реакційну суміш розчиняли в EtOAc, потім промивали послідовно H<sub>2</sub>O (3(x), 1 N HCl і насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічну фазу висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), профільтровували і концентрували з отриманням в'язкого безбарвного масла. Вихід: 10,614 г інтермедіата D1 (64 %).

#### Опис 2

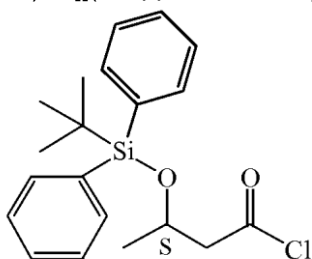
(3S)-3-[[[(1,1-Диметилетил)дифенілсиліл]окси]-бутанова кислота (D2)



Розчин гідроксиду літію (2,1 г, 89,3 ммоль) в MeOH/H<sub>2</sub>O (80 мл/80 мл) додавали до перемішаного розчину інтермедіата D1 (10,6 г, 29,8 ммоль) у THF (80 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Потім розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок розподіляли між H<sub>2</sub>O/EtOAc. Шари розділяли і водну фазу екстрагували EtOAc ((3), потім підкислювали до pH 1 концентрованою HCl і знову екстрагували EtOAc ((3). Об'єднані органічні екстракти висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували при зниженому тиску, з отриманням світло-жовтого в'язкого масла. Вихід: 11 г інтермедіата D2 (99,9 %).

Опис 3

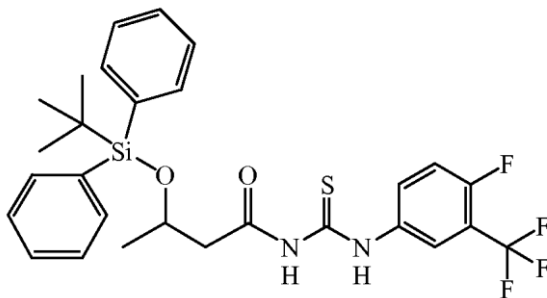
(3S)-3-[[[(1,1-Диметилетил)дифенілсиліл]окси]-бутаноїлхлорид (D3)



Оксалілхлорид (4,1 мл, 48 ммоль; щільність 1,5 г/мл) додавали по краплях до перемішаного розчину інтермедіата D2 (11 г, 32 ммоль) і DMF (1 мл) у DCM (300 мл) при кімнатній температурі протягом 90 хв. Реакційну суміш упарювали при зниженому тиску спільно з толуолом (x3), з отриманням сирого інтермедіата D3 у вигляді жовтого масла. Даний матеріал був використаний на наступній стадії послідовності реакцій без якого-небудь додаткового очищення.

Опис 4

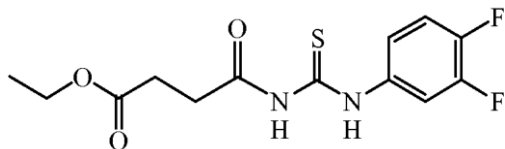
(3S)-3-[[[(1,1-Диметилетил)дифенілсиліл]окси]-N-[[[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]аміно]тіоксометил]-бутанамід (D4)



Інтермедіат D3 (5,4 г, 14,9 ммоль) додавали по краплях до перемішаного розчину тіоціанату аммонія (1,1 г, 14,9 ммоль) в ацетоні (150 мл) при кімнатній температурі. Через 2 години додавали 4-фтор-(3-трифторметил)анілін (2,7 г, 14,9 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок розподіляли між H<sub>2</sub>O/DCM. Шари розділяли і водну фазу екстрагували DCM (x2). Об'єднані органічні екстракти промивали розсолем, висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і фільтрували. Потім розчинник упарювали, з отриманням сирого матеріалу у вигляді в'язкого темно-помаранчевого масла з вихідом 8,8 г (104,9 %). Даний матеріал очищали флеш-хроматографією (Biotage; колонка 40M; елюент: EtOAc/гептан, градієнтне елювання від 0/100 до 40/60). Вихід 3,7 г інтермедіата D4 (44,4 %) у вигляді в'язкого, жовтого масла.

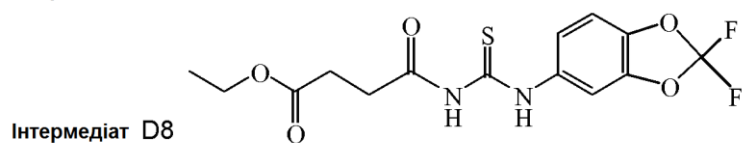
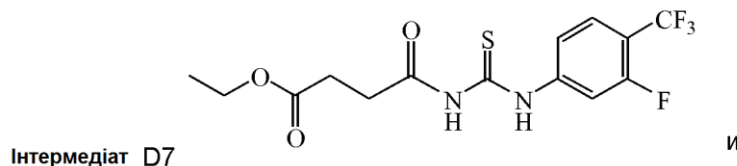
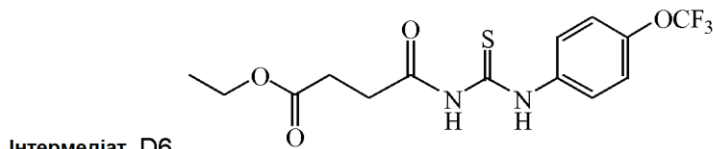
Опис 5

Етиловий ефір 4-[[[(3,4-Дифторфеніл)аміно]тіоксометил]аміно]-4-оксо-бутанової кислоти (D5)



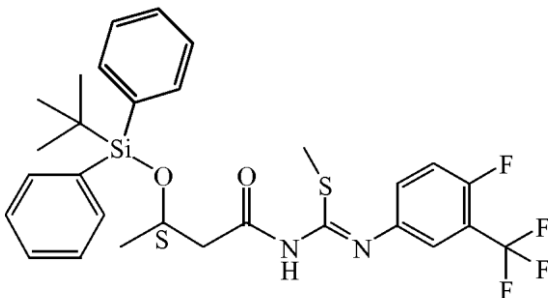
Суміш аммонійної солі тіоціанової кислоти (5 г, 0,065 моль) у  $\text{CH}_3\text{CN}$  (42 мл) перемішували протягом 15 хв при кімнатній температурі. Етиловий ефір 4-хлор-4-оксобутанової кислоти (0,061 моль) додавали по краплях і суміш перемішували протягом 30 хв при 60 °С. Суміш охолоджували до 0 °С і потім по краплях додавали 3,4-дифторанілін (6 мл, 0,061 моль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі. Потім суміш розбавляли льодяною водою і перемішували протягом 15 хв при 0 °С. Суміш фільтрували через фільтр з пористого скла, висушували і азеотропною відгонкою з толуолом удаляли оставшуюся воду. Вихід: 16,40 г інтермедіата D5 (85 %, жовта тверда речовина).

Так само отримували наступні інтермедіати:



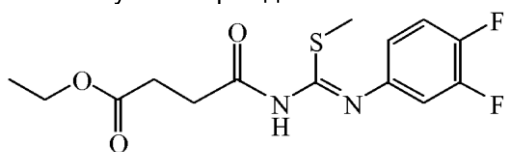
#### Опис 9

Метиловий ефір N-[(3S)-3-[[[(1,1-Диметилетил)дифенілсиліл]окси]-1-оксобутил]-N'-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]карбоімідотіокислоти (D9)

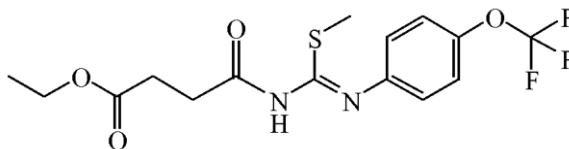


$\text{K}_2\text{CO}_3$  (1 г, 7,3 ммоль) додавали до перемішаного розчину інтермедіата D4 (отриманий згідно опису 4) (3,7 г, 6,6 ммоль) в ацетоні (70 мл) при кімнатній температурі. Через 50 хв по краплях додавали  $\text{CH}_3\text{I}$  (0,5 мл, 7,9 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 145 хв. Розчинник видаляли при зниженому тиску і отриманий залишок розподіляли між  $\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$ . Шари розділяли і водну фазу екстрагували  $\text{DCM}$  (x2). Об'єднані органічні екстракти промивали розсолон, висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували, і розчинник упарювали, з отриманням сирого продукту у вигляді в'язкого жовтого масла. Вихід: 3,8 г інтермедіата D9 (99,4 %).

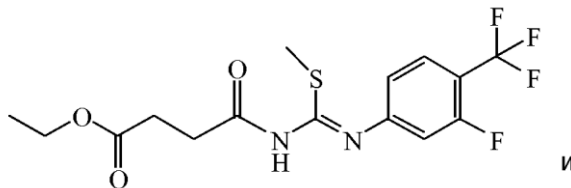
Так само отримували наступні інтермедіати:



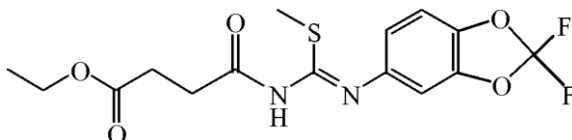
Інтермедіат D10,



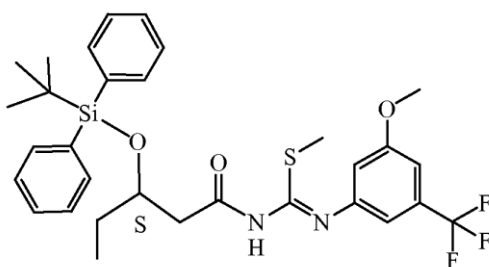
Інтермедіат D11



Інтермедіат D12



Інтермедіат D13

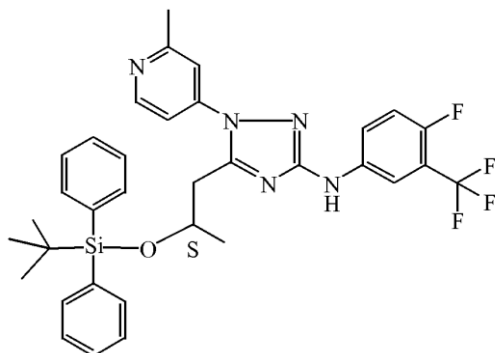


Інтермедіат D17

5

Опис 14

5-[(2S)-2-[[[(1,1-Диметилетил)дифенілсиліл]окси]пропіл]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1-(2-метил-4-піридиніл)-1H-1,2,4-триазол-3-амін (D14)



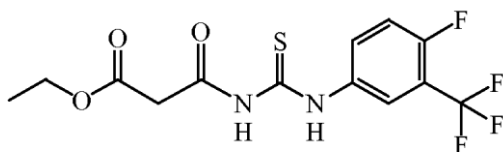
10

Хлорид ртуті (II) (1,8 г, 6,5 ммоль) додавали до перемішаного розчину інтермедіата D9 (отриманий згідно опису 9) (3,8 г, 6,5 ммоль) і 4-гідразин-2-метилпіридину (0,8 г, 6,5 ммоль) у DMF (65 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 140 хв. Охолоджену реакційну суміш виливали на кригу і осаджений продукт відділяли фільтруванням, з отриманням жовтої напівтвердої речовини. Вихід: 4,2 г інтермедіата D14 (101,2 %).

Опис 15

15

Етиловий ефір 3-[[[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]аміно]тіоксометил]аміно]-3-оксопропанової кислоти (D15)



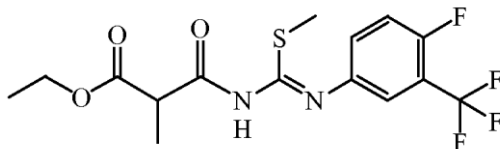
20

Етиловий ефір 3-хлор-3-оксопропанової кислоти (5 г; 33,2 ммоль) повільно додавали до перемішаного розчину амонійної солі тиоціанової кислоти (1:1) (2,781 г; 36,5 ммоль) у CH<sub>3</sub>CN (110 мл) при кімнатній температурі. Через 2 години додавали 4-фтор-3-(трифторметил)бензоамін (4,27 мл; 33,2 ммоль). Розчинник видаляли при зниженому тиску.

Отриманий залишок розподіляли між H<sub>2</sub>O/DCM і розділяли фази. Водну фазу екстрагували DCM (x2) і об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом, висушували і фільтрували. Вихід: 3,656 г інтермедіата D15.

Опис 16

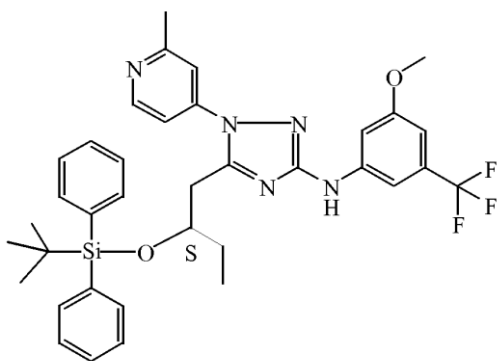
- 5 Етиловий ефір 3-[[[(1Z)-[[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]аміно](метилтіо) метилен]аміно]-2-метил-3-оксо-пропанової кислоти (D16)



- 10 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,831 г; 6,01 ммоль) додавали до перемішаного розчину інтермедіата D15 (1,765 г; 5,01 ммоль) в ацетоні (50 мл) при кімнатній температурі. Через 40 хв по краплях додавали CH<sub>3</sub>I (0,624 мл; 10,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок розподіляли між H<sub>2</sub>O/DCM. Водну фазу екстрагували DCM і об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом, висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і фільтрували, з отриманням помаранчевого масла. LCMS показала 4 різних продукти, які розділяли флеш-хроматографією, використовуючи систему Biotage (колонка 40M), елюент: градієнтне елювання від DCM до 10 % MeOH/DCM. Третя фракція містила бажану сполуку. Вихід: 401 мг інтермедіата D16.

Опис D18

5-[(2S)-2-[[[(1,1-Диметилетил)дифенілсиліл]окси]бутил]-N-[3-метокси-5-(трифторметил)феніл]-1-(2-метил-4-піридиніл)-1H-1,2,4-триазол-3-амін (D18)

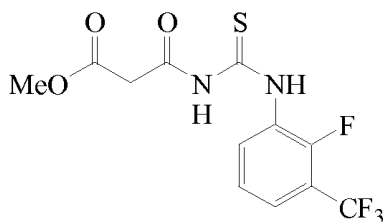


- 20 Хлорид ртуті (II) (5,2 г; 19,1 ммоль) додавали до перемішаного розчину інтермедіата D17 (отриманий згідно опису 9) (11,5 г, 19,1 ммоль) і 4-гідразин-2-метилпіридину (3,1 г, 19,1 ммоль) у DMF (180 мл) при кімнатній температурі. Через 5 хв реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 120 хв. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розподіляли між H<sub>2</sub>O/EtOAc. Водну фазу екстрагували EtOAc (x2) і об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом, висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і фільтрували, з отриманням жовтого масла. Вихід: інтермедіат D18 (41 %).

- 25 Інтермедіат D18 (29 г; кілька об'єднаних порцій) розчиняли в 1,5 літрах EtOAc. Додавали розчин Na<sub>2</sub>S у воді (20 мл), і суміш енергійно перемішували протягом 2 годин. Утворювався чорний нерозчинний осад (HgS). Реакційну суміш фільтрували через дикаліт і знову обробляли розчином Na<sub>2</sub>S. Органічний шар відділяли і промивали розсоллом. Органічний шар висушували над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і обробляли силікагель-S-тіолом (2 × 2 години при 50 °C). Суміш фільтрували через дикаліт і упарювали. Продукт викристалізовувався, коли упарювання було практично завершено. Додавали Et<sub>2</sub>O, і осад фільтрували. Продукт висушували у вакуумній печі при 50 °C. Вихід: 25,70 г інтермедіата D18.

Опис D19

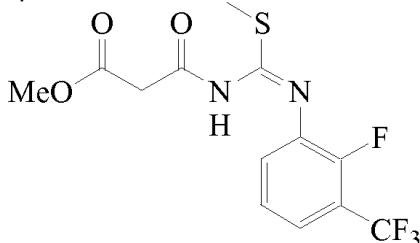
35 Метиловий ефір 3-[[[2-фтор-3-(трифторметил)феніл]аміно]тіоксометил]аміно]-3-оксо-пропанової кислоти (D19)



Метилловий ефір 3-хлор-3-оксо-пропанової кислоти (7,5 г) у MeCN (50 мл) повільно додавали до перемішаного розчину тіоціанату аммонію (4,6 г) у MeCN (400 мл) при кімнатній температурі. Через 1,5 години реакційну суміш охолоджували до 0 °C і повільно додавали розчин 2-фтор-3-(трифторметил)аніліну (9,8 г) в MeCN (50 мл). Через 5-10 хв отриманій реакційній суміші дозволяли нагрітись до кімнатної температури і через 1 годину розчинник видаляли при зниженому тиску, і отриманий залишок розподіляли між H<sub>2</sub>O/DCM і розділяли фази. Водну фазу екстрагували DCM (x2), і об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом, потім висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Фільтрували і концентрували з отриманням сирого матеріалу у вигляді бурштинового масла. Вихід: 17,1 г інтермедіата D19 (60 %).

Опис D20

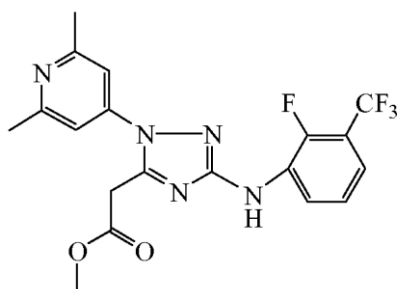
Метилловий ефір 3-[(1Z)-[2-фтор-3-(трифторметил)феніл]аміно](метилтіо) метилен]аміно]-3-оксо-пропанової кислоти



Охолоджуваний льодом розчин інтермедіата D19 (17,1 г) у THF (450 мл) перемішували в атмосфері N<sub>2</sub>. Додавали NaOtBu (1 еквівалент), і через 30 хв додавали по краплях розчин йодметана (3,15 мл) у THF. Після додаткових 30 хв додавали додаткову кількість NaOtBu (1 еквівалент) і вміст перемішували при ~0 °C. Після 45 хв, коли реакція завершилася, додавали насичений розчин NH<sub>4</sub>Cl і реакційну суміш розбавляли EtOAc. Фази розділяли і водну фазу екстрагували EtOAc (x2). Об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом, потім висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням сирого матеріалу у вигляді бурштинового масла. Вихід: 17,2 г інтермедіата D20 (59 %).

Опис D21

Метилловий ефір 1-(2,6-диметил-4-піридиніл)-3-[[2-фтор-3-(трифторметил) феніл]аміно]-1H-1,2,4-триазол-5-оцтової кислоти (D21)

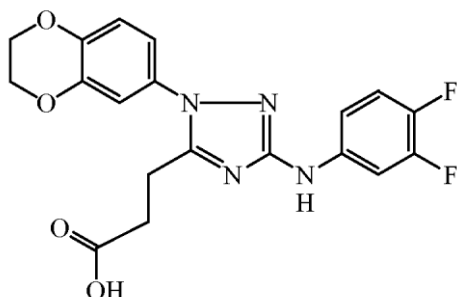


Хлорид ртуті (II) (7 г) додавали до перемішаного розчину інтермедіата D20 (9,1 г) і 2,6-диметил-4-гідразинпіридина HCl (4,48 г) у DMF (200 мл) при кімнатній температурі. Після 5 хв при кімнатній температурі отриману реакційну суміш нагрівали до 70 °C і перемішували при цій температурі протягом ночі (реакція пройшла на 40 %). Вміст охолоджували до кімнатної температури і розчинник видаляли при зниженому тиску. Отриманий залишок розподіляли між H<sub>2</sub>O і EtOAc і фази розділяли. Водну фазу екстрагували EtOAc (x2) і об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом, потім висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Фільтрували і концентрували з отриманням жовтого масла, яке розчиняли в EtOAc, і додавали розчин сульфідру натрію (4 г) в H<sub>2</sub>O (утворювався чорний осад). Отриману реакційну суміш енергійно перемішували при кімнатній температурі протягом декількох годин, потім фільтрували через дикаліт. Фази розділяли і водну фазу екстрагували EtOAc (x2), і об'єднані органічні екстракти промивали H<sub>2</sub>O, потім розсоллом і висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Вміст фільтрували і концентрували, і отримане масло

розчиняли в DCM, і додавали Si-тіол (функціоналізований силікагель). Отриману суспензію енергійно перемішували при кімнатній температурі протягом декількох годин, потім фільтрували і упарювали, з отриманням бурштинового масла, яке очищали флеш-хроматографією, використовуючи систему Biotage, елюент: градієнтне елюювання від 20 % EtOAc: 80 % гептана до 100 % EtOAc (елюювання більшості домішок), потім 10 % MeOH/DCM, аби елювати бажаний продукт у вигляді тягучого жовтого масла. Жовте масло перемішували в DIPE протягом ночі, потім вміст фільтрували, з отриманням блідо-жовтого порошку. Вихід: 814 мг інтермедіата D21 (6 %).

Приклад 1

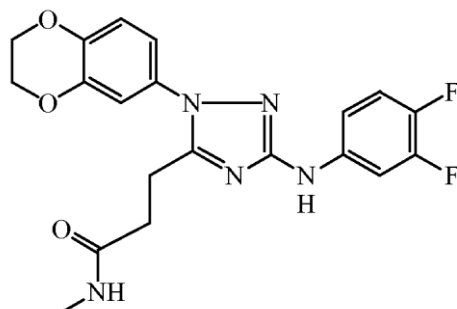
3-[(3,4-Дифторфеніл)аміно]-1-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-пропанова кислота (E1)



LiOH·H<sub>2</sub>O (0,00277 моль) додавали до перемішаного при кімнатній температурі розчину сполуки E114 (отримане згідно опису 14) (0,00158 моль) у THF (9 мл), MeOH (3 мл) і H<sub>2</sub>O (3 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Розчинники упарювали при зниженому тиску. Додавали HCl (2 М, 20 мл) і отриманий осад відфільтровували і висушували. Вихід: 0,570 г сполуки E1 (90 %, сіра тверда речовина).

Приклад 2

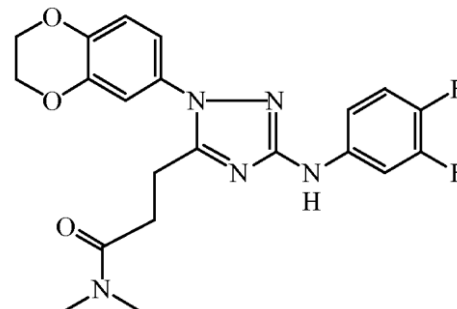
3-[(3,4-Дифторфеніл)аміно]-1-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-N-метил-1H-1,2,4-триазол-5-пропанамід (E2)



Сполуку E114 (отримана згідно опису 14) (0,00019 моль) розчиняли в CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, 2,0 М у THF (1,9 мл; 0,0038 моль), і розчин кип'ятили протягом 12 годин. Приблизно кожні 3 години додавали додаткову порцію CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, 2,0 М у MeOH (1,9 мл; 0,0038 моль) і THF (1 мл). Суміш охолоджували і розчинник упарювали при зниженому тиску. Коричневий твердий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: DCM/(MeOH/NH<sub>3</sub>) від 100/0 до 90/10). Фракції продукту збирали і розчинник упарювали. Вихід: 0,013 г сполуки E2 (16 %).

Приклад 3

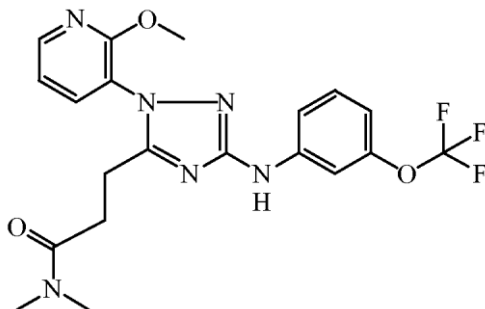
3-[(3,4-Дифторфеніл)аміно]-1-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-N,N-диметил-1H-1,2,4-триазол-5-пропанамід (E3)



Сполуку E1 (отримана згідно прикладу 1) (0,00062 моль) розчиняли в DMF (5 мл). Додавали 1-гідрокси-1H-бензотриазол (0,00186 моль), гідрохлорид (3-диметиламінопропіл)-етилкарбодііміда (1:1) (0,00186 моль) і N-етил-N-(1-метилетил)-2-пропанамін (0,00248 моль), потім додавали гідрохлорид диметиламіна (1:1) (0,00124 моль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали в воду. Суміш екстрагували  $\text{CHCl}_3$ . Органічний шар відділяли, промивали 1 М розчином HCl, потім промивали розсолем і фільтрували через гідрофобну фритту. Розчинники упарювали при зниженому тиску, з отриманням жовтого твердого залишку, який додатково висушували протягом однієї години (у GeneVac®). Залишок зтирали с диетиловим ефіром, відфільтровували і висушували. Вихід: 0,245 г сполуки E3 (92 %).

## Приклад 4

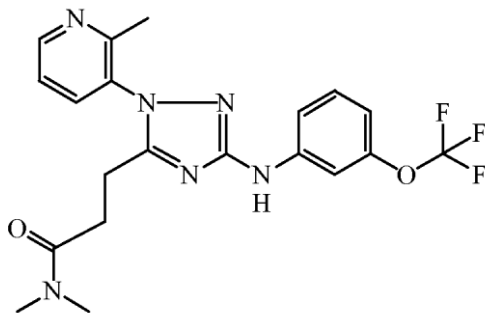
1-(2-Метокси-3-піридиніл)-N, N-диметил-3-[[3-(трифторметокси)феніл]аміно]-1H-1,2,4-триазол-5-пропанамід (E4)



Суміш сполуки E76 (отримана згідно прикладу 3) (0,20 г; 0,0004 моль),  $\text{NaOCH}_3$  у MeOH (1 мл) і MeOH (4 мл) перемішували протягом 30 хв при 100 °C у мікрохвильовій печі. Реакційну суміш упарювали і залишок очищали високоефективною рідинною хроматографією на оберненій фазі (Shandon Hyperprep® C18 BDS (деактивований основою силікагель), 8 мкм, 250 г, I.D. 5 см). Використовували градієнт з 2 рухомими фазами. Фаза А: 0,25 % розчин  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  у воді; фаза В:  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Бажані фракції збирали, упарювали і висушували. Вихід: 38 мг сполуки E4 (21 %).

## Приклад 5

N, N-Диметил-1-(2-метил-3-піридиніл)-3-[[3-(трифторметокси)феніл]аміно]-1H-1,2,4-триазол-5-пропанамід (E5)

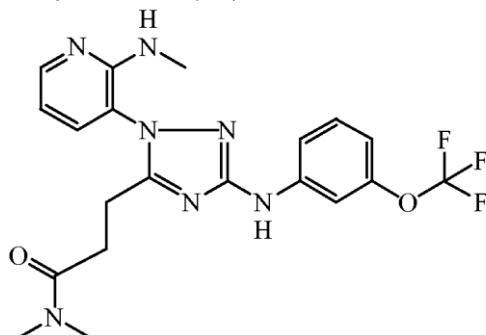


Суміш сполуки E76 (отримана згідно прикладу 3) (0,20 г; 0,0004 моль),  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (0,031 г; 0,0001 моль), THF (5 мл) і 1-метил-2-пірролідінона (1,5 мл) перемішували при кімнатній температурі перед додаванням  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  у  $\text{Et}_2\text{O}$ , 2 М (2 мл) і MeOH (5 мл). Реакційну суміш упарювали і розчиняли в DCM і  $\text{H}_2\text{O}$  і фільтрували через дикаліт. Фільтрат висушували над  $\text{MgSO}_4$  і фільтрували. Фільтрат упарювали. Продукт розчиняли в DIPE/ $\text{H}_2\text{O}$ . Органічний шар відділяли, висушували ( $\text{MgSO}_4$ ) і фільтрували. Фільтрат упарювали і залишок очищали високоефективною рідинною хроматографією на оберненій фазі (Shandon Hyperprep® C18 BDS (деактивований основою силікагель), 8 мкм, 250 г, I.D. 5 см). Використовували градієнт з 2 рухомими фазами. Фаза А: 0,25 % розчин  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  у воді; фаза В:  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Бажані фракції збирали, упарювали і висушували. Вихід: 81 мг сполуки E5 (47 %).



## Приклад 6

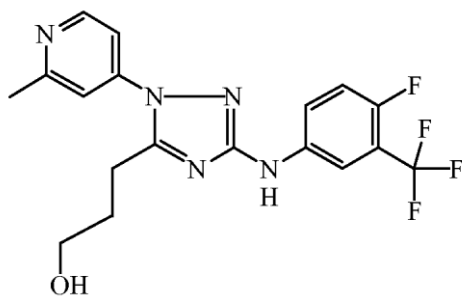
N, N-Диметил-1-[2-(метиламіно)-3-піридиніл]-3-[[3-(трифторметокси) феніл]аміно]-1H-1,2,4-триазол-5-пропанамід (E6)



Суміш сполуки E76 (отримана згідно прикладу 3) (0,20 г, 0,00044 моль),  $\text{CH}_3\text{NH}_2$  (2 г) и EtOH (20 мл) перемішували протягом 16 годин при 160 °С. Потім розчинник упарювали і залишок очищали високоефективною рідинною хроматографією на оберненій фазі (Shandon Hyperprep® C18 BDS (деактивований основою силікагель), 8 мкм, 250 г, I.D. 5 см). Використовували градієнт з 3 рухомими фазами. Фаза А: 0,25 % розчин  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  у воді; фаза В: MeOH; фаза С:  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Чисті фракції збирали і розчинник упарювали. Бажану сполуку висушували. Вихід: 0,091 г сполуки E6 (46 %).

## Приклад 7

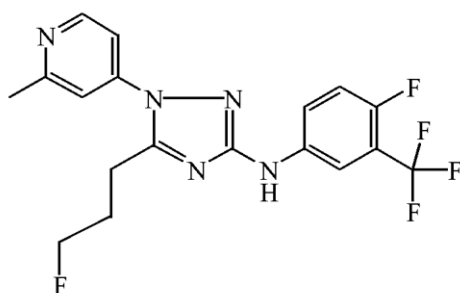
3-[[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]аміно]-1-(2-метил-4-піридиніл)-1H-1,2,4-триазол-5-пропанол (E7)



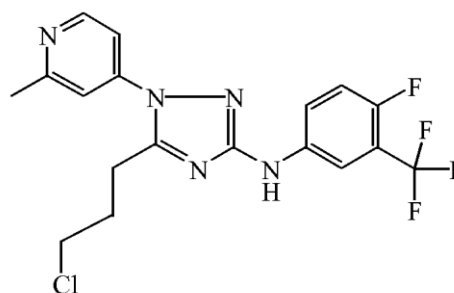
$\text{LiAlH}_4$  (10,5 ммоль) додавали частинами до охолоджуваного льодом і перемішуваному розчину сполуки E113 (отримана згідно опису D14) (6,98 ммоль) у  $\text{Et}_2\text{O}$  (80 мл) в атмосфері  $\text{N}_2$ . Через 5 хв суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури і потім перемішували протягом ночі. Потім реакційну суміш охолоджували до 0 °С і додавали додаткову кількість  $\text{Et}_2\text{O}$  (20,9 ммоль). Через 5 хв реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Додавали додаткову кількість  $\text{LiAlH}_4$  (3 еквіваленти; 21,0 ммоль) до охолодженої реакційної суміші, і суміш перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували і обережно гасили 10 % NaOH. Потім суміші дозволяли нагрітись до кімнатної температури і її фільтрували через подушку діатомової землі. Фільтрат екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом, висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували, з отриманням 0,634 г жовтої твердої речовини (вихід = 23 %). Продукт очищали високоефективною рідинною хроматографією на оберненій фазі (Shandon Hyperprep® C18 BDS (деактивований основою силікагель), 8 мкм, 250 г, I.D. 5 см). Використовували градієнт з 3 рухомими фазами. Фаза А: 90 % 0,5 % розчину  $\text{NH}_4\text{OAc}$  у воді + 10 %  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; фаза В: MeOH; фаза С:  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Бажані фракції збирали, і розчинник упарювали, з отриманням білої твердої речовини. Додавали  $\text{H}_2\text{O}$ , і суміш нейтралізували насиченим  $\text{NaHCO}_3$ . Потім вміст екстрагували DCM. Об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом, висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували, з отриманням білої твердої речовини. Вихід: 0,084 г сполуки E7 (3 %).

## Приклади 8 і 9

5-(3-Фторпропіл)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1-(2-метил-4-піридиніл)-1H-1,2,4-триазол-3-амін (E8) і 5-(3-хлорпропіл)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1-(2-метил-4-піридиніл)-1H-1,2,4-триазол-3-амін (E9)



E8

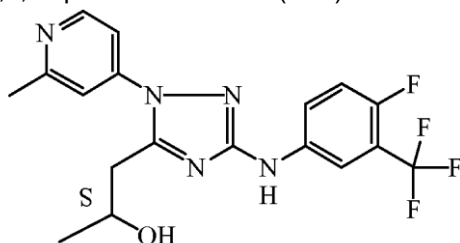


E9

Метансульфонілхлорид (0,986 моль) додавали по краплях до охолоджуємої льодом і перемішуваної суспензії сполуки E7 (отримана згідно прикладу 7) (0,493 ммоль), N-етил-N-(1-метилетил)-2-пропанаміна (0,986 ммоль) і DMAP (0,049 ммоль) у DCM (5 мл). Через 5 хв реакційній суміші дозволяли нагрітись до кімнатної температури. До реакційної суміші додавали насичений розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , потім додавали  $\text{H}_2\text{O}$ . Фази розділяли. Водну фазу екстрагували DCM. Об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом, потім висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували, і розчинник упарювали, з отриманням помаранчевого масла. Дане масло розчиняли в THF (5 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали TBAF (1,0 M у THF) (2,50 ммоль) і через 5-10 хв реакційній суміші дозволяли нагрітись до кімнатної температури. Потім суміш перемішували протягом ночі. Додавали додаткову кількість TBAF (1,0 M у THF) (2,50 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 50 °C протягом 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок розподіляли між  $\text{H}_2\text{O}$  і DCM. Шари розділяли. Водну фазу екстрагували DCM і об'єднані органічні екстракти промивали, висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували, з отриманням помаранчевого масла. Дане масло спочатку очищали флеш-хроматографією (Biotage; колонка 40M; елюент: DCM/MeOH, градієнтне елюювання від 100/0 до 90/10). Отриманий матеріал додатково очищали високоефективною рідинною хроматографією на оберненій фазі (Shandon Hupergrer® C18 BDS (деактивований основою силікагель), 8 мкм, 250 г, I.D. 5 см). Використовували градієнт з 2 рухомими фазами. Фаза А: 0,25 % розчин  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  у воді; фаза В:  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Бажані фракції збирали і обробляли. Вихід: 13 мг сполуки E8 і 36 мг сполуки E9 (6,6 % и 17,7 % відповідно).

## Приклад 10

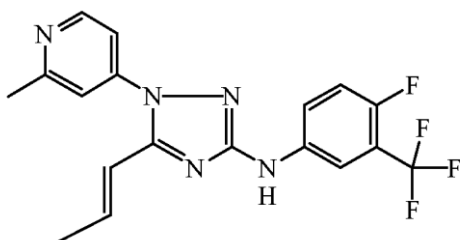
3-[[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]аміно]-альфа-метил-1-(2-метил-4-піридиніл)-(альфаS)-1H-1,2,4-триазол-5-етанол (E10)



TBAF (16,3 мл; 16,3 ммоль; 1,0 M у THF) додавали до охолоджуваної льодом і перемішуваної суспензії інтермедіата D14 (отриманий згідно опису D14) (4,1 г; 6,5 ммоль) у THF (60 мл). Через 5 хв отриманій реакційній суміші дозволили нагрітись до кімнатної температури. Через 170 хв додавали насичений розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , і суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом, висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували, з отриманням помаранчевого масла. Даний матеріал спочатку очищали флеш-хроматографією (Biotage; колонка 40M; елюент: DCM/MeOH, градієнтне елюювання від 100/0 до 90/10). Бажані фракції збирали і розчинник упарювали, з отриманням жовтої маслянистої твердої речовини. Даний матеріал розчиняли в MeOH/DCM. Отриману суміш фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску, із отриманням 1,251 г жовтої маслянистої твердої речовини. Продукт додатково очищали високоефективною рідинною хроматографією на оберненій фазі (Shandon Hupergrer® C18 BDS (деактивований основою силікагель), 8 мкм, 250 г, I.D. 5 см). Використовували градієнт з 2 рухомими фазами. Фаза А: 0,25 % розчин  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  у воді; фаза В:  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Бажані фракції збирали, з отриманням (після упарювання розчинника) кремового порошку. Вихід: 357 мг сполуки E10 (13,9 %).

## Приклад 11

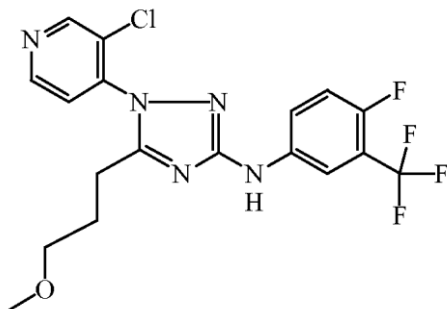
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1-(2-метил-4-піридиніл)-5-[(1E)-1-пропеніл]-1H-1,2,4-триазол-3-амін (E11)



DIAD (0,3 мл; 1,5 ммоль) додавали по краплях до охолоджуваного льодом і перемішуваному розчину сполуки E10 (отримана згідно прикладу 10) (121 мг; 0,3 ммоль), п-нітробензойної кислоти (230,2 мг; 1,4 ммоль) і трифенілфосфіна (401,4 мг; 1,5 ммоль) у THF (6 мл) (в атмосфері N<sub>2</sub>). Реакційній суміші дозволили нагрітись до кімнатної температури протягом 1 години, і потім її перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли при зниженому тиску, з отриманням жовтого масла. Даний матеріал очищали флеш-хроматографією (Biotage; колонка 40M; елюент: DCM/MeOH, градієнтне елюювання від 100/0 до 90/10). Бажані фракції об'єднували, з отриманням блідо-жовтої маслянистої твердої речовини. Даний матеріал перемішували в DIPE протягом декількох годин. Потім суміш фільтрували, і тверду речовину, що осіла, промивали DIPE і DCM, з отриманням дрібного кремового порошку. Вихід: 92 мг сполуки E11 (79,7 %).

#### Приклад 12

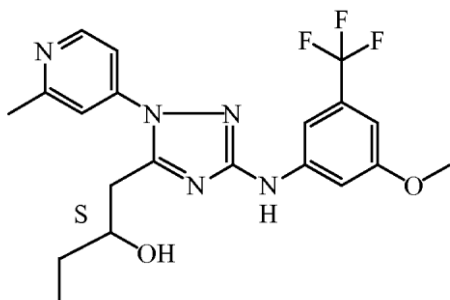
1-(3-Хлор-4-піридиніл)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-5-(3-метоксипропіл)-1H-1,2,4-триазол-3-амін (E12)



Метансульфонілхлорид (0,050 мл; 0,646 ммоль) додавали по краплях до охолоджуваної льодом і перемішуваної суспензії сполуки E14 (отримана згідно прикладу 7) (0,111 г; 0,258 ммоль), N, N-диетилетанаміна (0,090 мл; 0,646 ммоль) і DMAP (0,003 г; 0,026 ммоль) у DCM (2,5 мл). Через 5-10 хв реакційній суміші дозволяли нагрітись до кімнатної температури. Через 2,5 години LCMS показала присутність мезилата і відсутність залишків вихідного матеріалу. До реакційної суміші додавали насичений розчин NH<sub>4</sub>Cl, потім додавали воду. Водну фазу екстрагували DCM і об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом, висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували, з отриманням помаранчевого масла. Масло обробляли NaOMe (5 мл), і отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали додаткову кількість NaOMe (5 мл), і реакційну суміш нагрівали при 50 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували і додавали насичений розчин NH<sub>4</sub>Cl, потім додавали воду і фази розділяли. Водну фазу екстрагували DCM і об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом, потім висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували, з отриманням блідо-жовтого масла. Даний залишок очищали хроматографією на системі Biotage, елюент: від DCM до 10 % MeOH/DCM. Об'єднані відповідні фракції давали жовте масло і були очищені RP-хроматографією з отриманням кремової твердої речовини. Вихід: 22 мг сполуки E12 (100 %).

#### Приклад 137

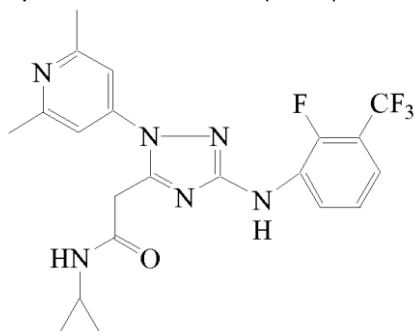
(альфаS)-альфа-етил-3-[[3-метокси-5-(трифторметил)феніл]аміно]-1-(2-метил-4-піридиніл)-1H-1,2,4-триазол-5-етанол (E137)



TBAF (57,4 мл; 57,4 ммоль; 1,0 М у THF) додавали до перемішаного розчину інтермедіата D18 (отриманий згідно опису D18) (12,6 г; 19,1 ммоль) у THF (200 мл). Суміш перемішували протягом 24 годин. Додавали насичений розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і суміш перемішували ще протягом 5-10 хв. Суміш екстрагували EtOAc (x3). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (x5) до видалення більшої частини TBAF, потім промивали розсолем, висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували при зниженому тиску, з отриманням бурштинового масла. Даний матеріал очищали флеш-хроматографією, використовуючи системи Flashmaster і Biotage, елюент: від DCM до 5 %  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{DCM}$ , градієнтне елюювання від 100/0 до 90/10, прийнятні фракції об'єднували з отриманням з них кремового порошку. Вихід: 1,3 г сполуки E137 (16,1 %).

#### Приклад 257

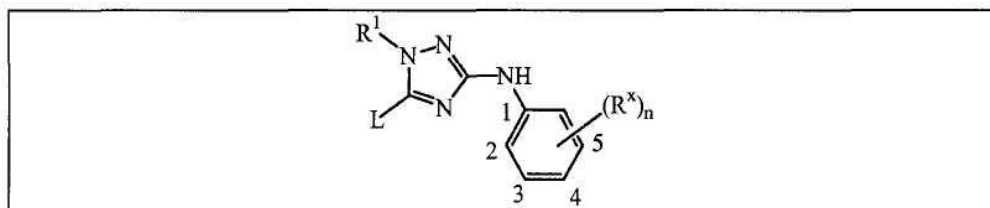
N-Циклопропіл-1-(2,6-диметил-4-піридиніл)-3-[[2-фтор-(трифторметил) феніл]аміно]-1H-1,2,4-триазол-5-ацетамід (E257)



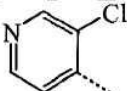

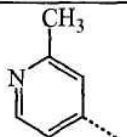

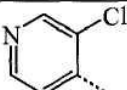

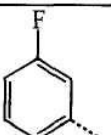
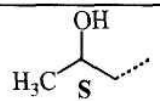
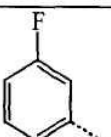
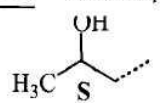
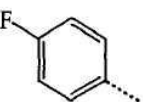
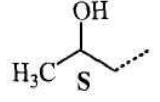
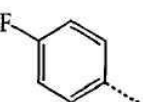
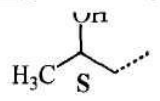
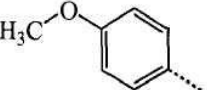
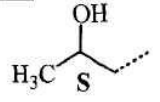
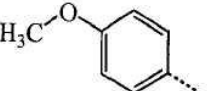
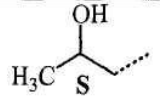
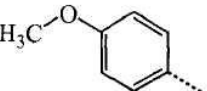
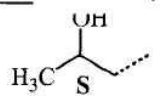
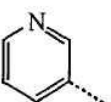
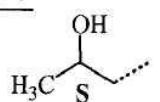
Циклопропіламін (5 мл) додавали до перемішаної суспензії інтермедіата D21 (отриманий згідно D21) (1,41 ммоль) у MeOH (5 мл), і отриману реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, з отриманням білого-жовтого/кремового порошку. Даний матеріал кристалізували з MeCN (продукт розчиняється при 80 °C), потім вміст фільтрували і висушували, з отриманням рихлого білого порошку. Вихід: 527 мг сполуки E257 (83 %).

У Таблицях 1 і 2 перераховані сполуки формули (I), що були отримані згідно одному з наведених вище прикладів.

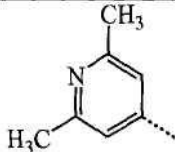
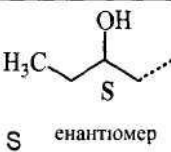
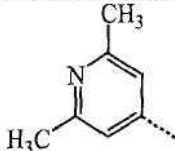
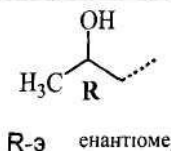
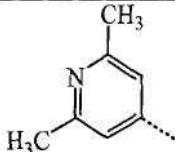
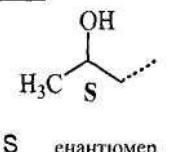
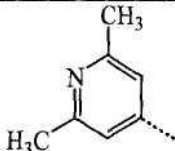
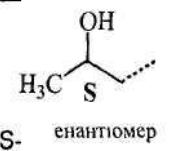
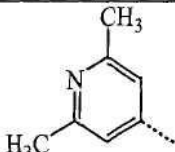
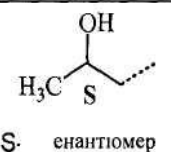
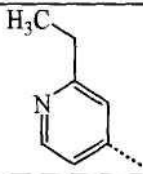
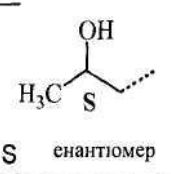
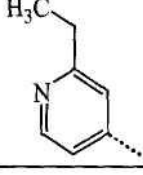
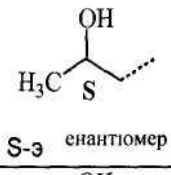
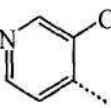
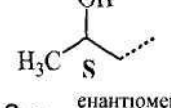
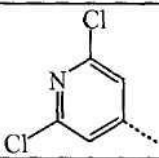
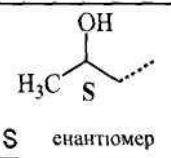
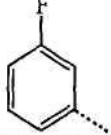
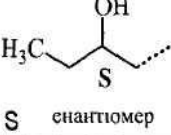
Таблица 1



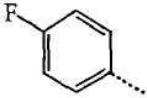
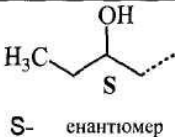
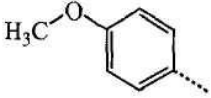
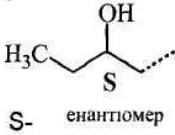
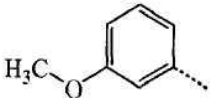
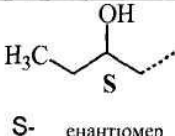
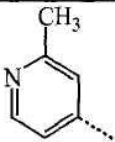
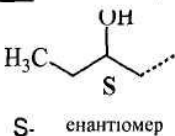
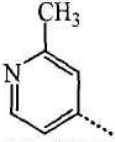
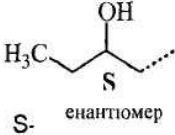
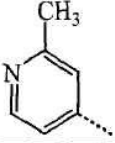
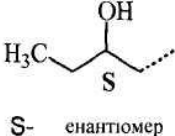
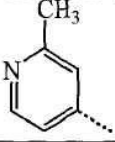
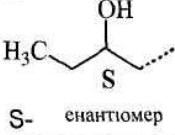
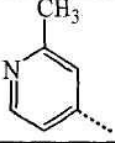
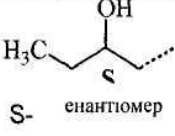
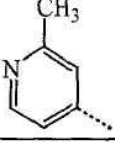

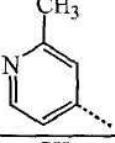
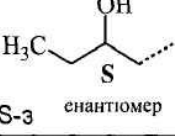
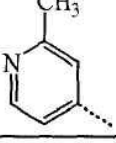
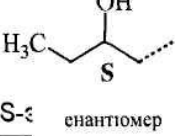
Спол. №	Прик. №	R¹	L	Rˣ
E11	Ex.11			3-CF₃, 4-F
E16	Ex.7			3-CF₃, 4-F
E13	D.14			3-CF₃, 4-F
E9	Ex. 9			3-CF₃, 4-F
E8	Ex.8			3-CF₃, 4-F
E7	Ex.7			3-CF₃, 4-F

Спол. №	Прик. №	R <sup>1</sup>	L	R <sup>x</sup>
E14	Ex.7			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E15	D.14			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E12	Ex.12			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E17	Ex.10		 S-3 енантіомер	3-F, 4-F
E18	Ex.10		 S-3 енантіомер	3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E19	Ex.10		 S-3 енантіомер	3-F, 4-F
E20	Ex.10		 S- енантіомер	3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E21	Ex.10		 S- енантіомер	3-F, 4-F
E22	Ex.10		 S- енантіомер	3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E146	Ex.10		 S- енантіомер	3-OCH <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>
E144	Ex.10		 S-3 енантіомер	3-OCH <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>

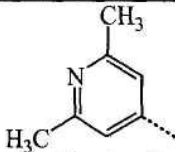
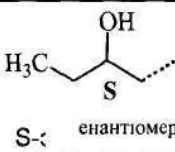
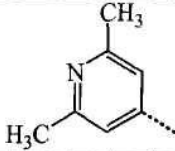
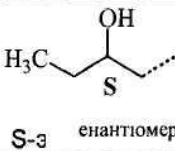
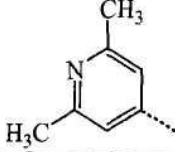
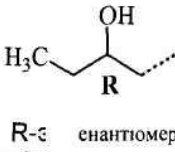
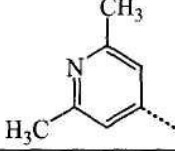
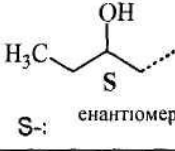
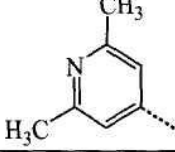
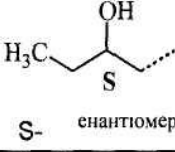
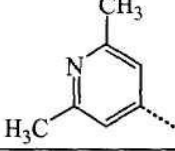
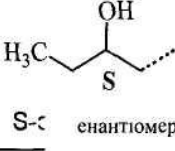
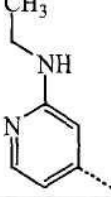
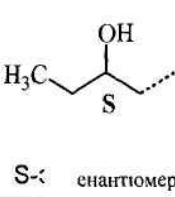
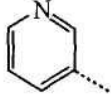
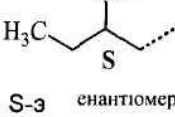
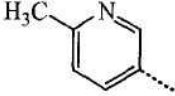
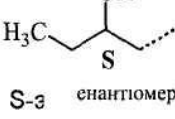
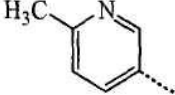
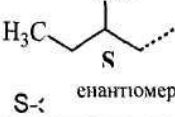
Спол №	Прик №	R <sup>1</sup>	L	R <sup>x</sup>
E143	Ex.10			3-OCH <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>
E23	Ex.10			3-Cl
E24	Ex.10			3-F, 4-F
E198	Ex.10			3-F, 4-F
E10	Ex.10			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E126	Ex.10			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E135	Ex.10			3-CF <sub>3</sub> , 5-OCH <sub>3</sub>
E277	Ex.10			2-F, 3-F, 4-F
E207	Ex.10			3-F, 4-F, 5-F
E141	Ex.10			3-F, 4-F
E197	Ex.10			3-F, 4-F

Спол №	Прик №	R <sup>1</sup>	L	R <sup>2</sup>
E148	Ex.137		 S енантіомер	3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E199	Ex.10		 R-э енантіомер	3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E189	Ex.10		 S енантіомер	2-F, 3-F, 4-F
E194	Ex.10		 S- енантіомер	2-F, 4-F, 5-F
E208	Ex.10		 S- енантіомер	3-F, 4-F, 5-F
E131	Ex.10		 S енантіомер	3-F, 4-F
E133	Ex.10		 S-э енантіомер	3-CF <sub>3</sub> , 5-OCH <sub>3</sub>
E25	Ex.10		 S-э енантіомер	3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E26	Ex.10		 S енантіомер	3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E27	Ex.10		 S енантіомер	3-F, 4-F

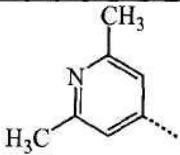
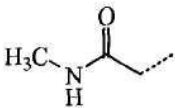
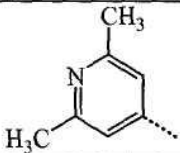
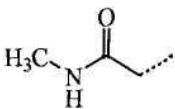
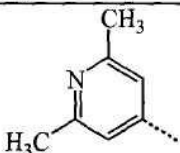
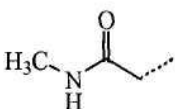
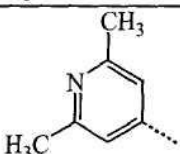
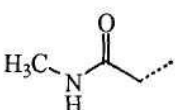
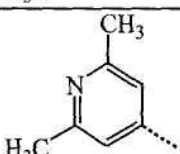
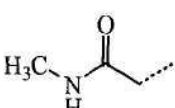
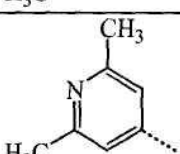
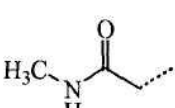
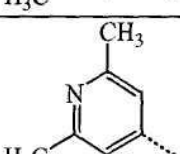
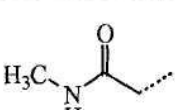
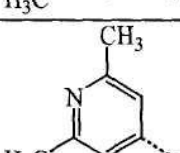
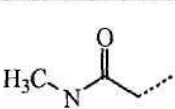
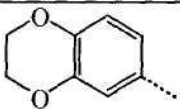
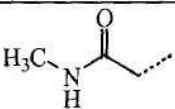
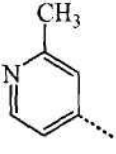
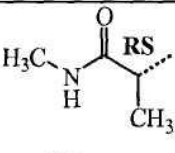


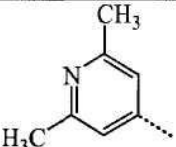
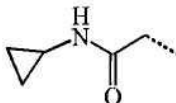
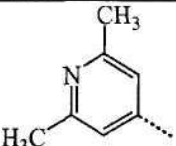
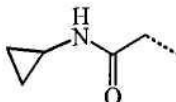
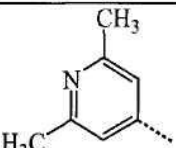
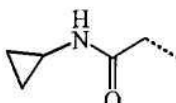
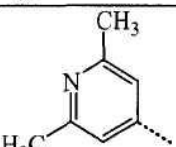
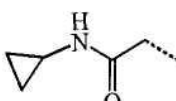
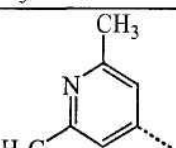
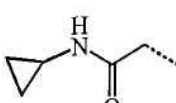
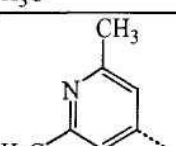
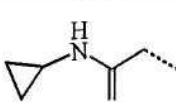
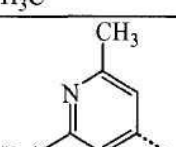
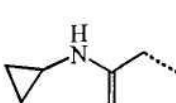
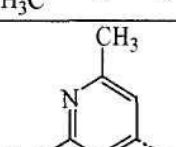
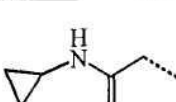
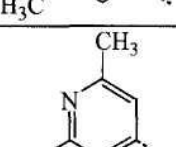
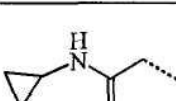
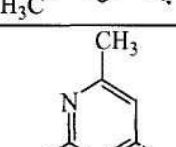
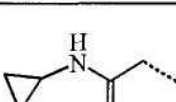
Спол №	Прик №	R <sup>1</sup>	L	R <sup>x</sup>
E28	Ex.10		 S- енантіомер	3-F, 4-F
E29	Ex.10		 S- енантіомер	3-F, 4-F
E149	Ex.10		 S- енантіомер	3-F, 4-F
E139	Ex.10		 S- енантіомер	3-Cl
E204	Ex.137		 S- енантіомер	3-CF <sub>3</sub>
E202	Ex.137		 S- енантіомер	4-OCH <sub>3</sub>
E173	Ex.137		 S- енантіомер	2-F, 3-Cl
E30	Ex.10		 S- енантіомер	3-F, 4-F
E134	Ex.10		 R- енантіомер	3-F, 4-F
E147	Ex.137		 S-3 енантіомер	3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E206	Ex.137		 S-3 енантіомер	3-Cl, 5-OCH <sub>3</sub>

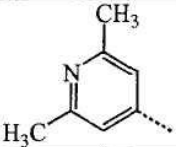
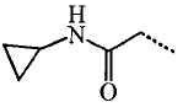
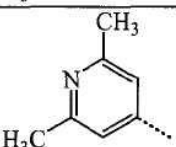
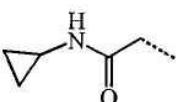
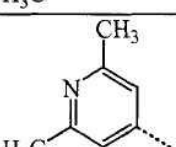
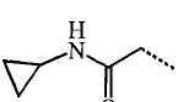
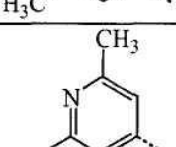
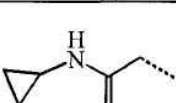
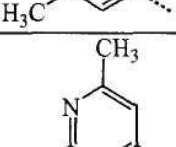
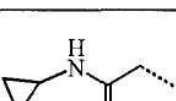
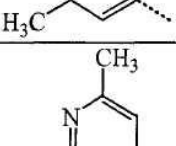
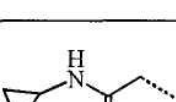
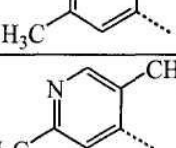
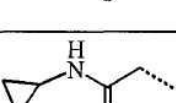
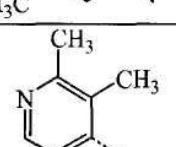
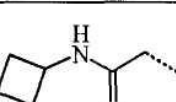
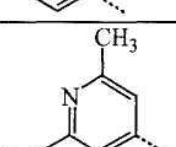
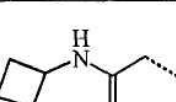
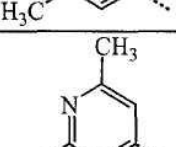
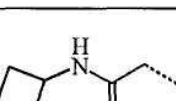
Спол №	Прик №	R <sup>1</sup>	L	R <sup>2</sup>
E186	Ex.137			3-F, 5-OCH <sub>3</sub>
E137	Ex.137			3-CF <sub>3</sub> , 5-OCH <sub>3</sub>
E130	Ex.10			2-F, 3-F, 4-F
E187	Ex.137			3-F, 4-F, 5-F
E138	Ex.10			3-F, 4-F
E220	Ex.137			3-OCH <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>
E129	Ex.10			3-Cl
E203	Ex.137			4-OCH <sub>3</sub>
E172	Ex.137			2-F, 3-Cl
E132	Ex.10			3-F, 4-F

Спол №	Прик №	R <sup>1</sup>	L	R <sup>x</sup>
E205	Ex.137		 S-ε енантіомер	3-Cl, 5-OCH <sub>3</sub>
E190	Ex.137		 S-ε енантіомер	3-F, 5-OCH <sub>3</sub>
E128	Ex.10		 R-ε енантіомер	3-OCH <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>
E276	Ex.10		 S-ε енантіомер	3-OCH <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>
E127	Ex.10		 S-ε енантіомер	2-F, 3-F, 4-F
E188	Ex.137		 S-ε енантіомер	3-F, 4-F, 5-F
E136	Ex.6		 S-ε енантіомер	3-F, 4-F
E145	Ex.137		 S-ε енантіомер	3-F, 4-F
E196	Ex.137		 S-ε енантіомер	3-Cl
E140	Ex.137		 S-ε енантіомер	3-F, 4-F

Спол. №	Прик №	R <sup>1</sup>	L	R <sup>x</sup>
E142	Ex.137		 S-; енантімер	3-OCH <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>
E195	Ex.137		 R-; енантімер	3-OCH <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>
E31	Ex.7		 RS-с суміш	3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E32	D.14			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E33	D.14			3-F, 4-F
E34	D.14			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E35	Ex.2			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E255	Ex.2			2-F, 3-CF <sub>3</sub>
E259	Ex.2			2-F, 5-CF <sub>3</sub>
E249	Ex.2			3-Cl, 4-F
E223	Ex.2			3-CF <sub>3</sub> , 4-F

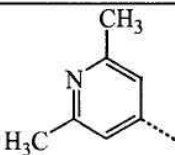
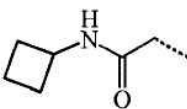
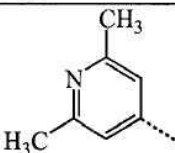
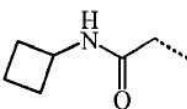
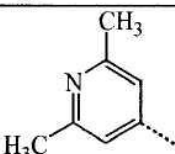
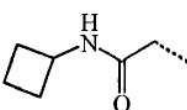
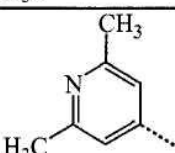
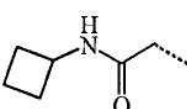
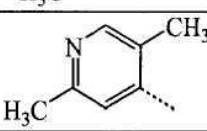
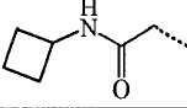
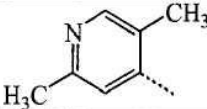
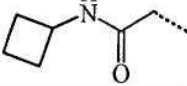
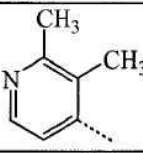
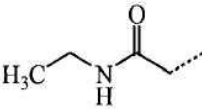
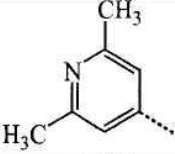
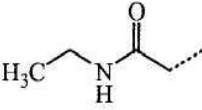
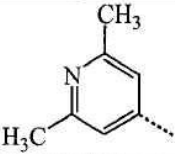
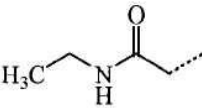
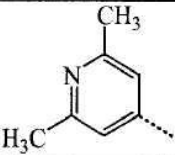
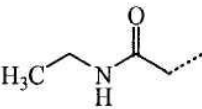
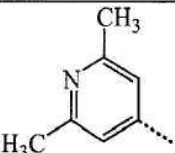
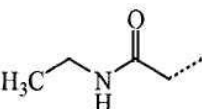
Спол. №	Прик. №	R <sup>1</sup>	L	R <sup>x</sup>
E245	Ex.2			3-Cl, 5-F
E232	Ex.2			3-F, 5-F
E251	Ex.2			3-F, 5-CF <sub>3</sub>
E216	Ex.2			3-Cl, 5-OCH <sub>3</sub>
E243	Ex.2			3-OCH <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>
E227	Ex.2			3-CF <sub>3</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>
E209	Ex.2			2-F, 3-F, 4-F
E240	Ex.2			3-F, 4-F, 5-F
E36	Ex.2			3-F, 4-F
E37	Ex.2		 RS- суміш	3-CF <sub>3</sub> , 4-F

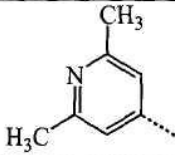
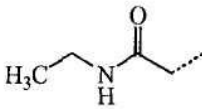
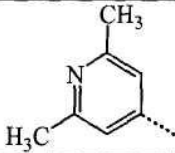
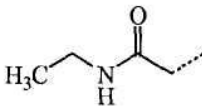
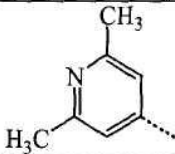
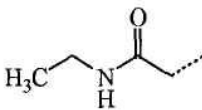
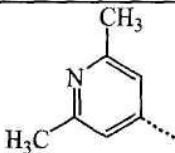
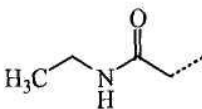
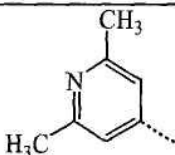
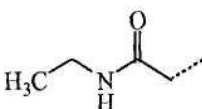
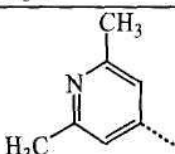
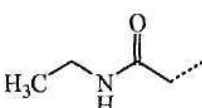
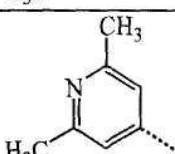
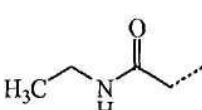
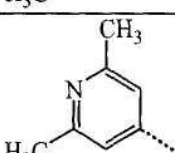
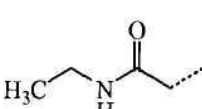
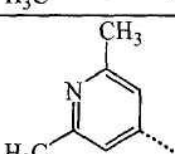
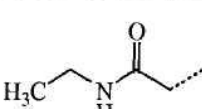
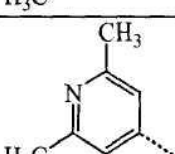
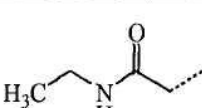
Спол. №	Прик. №	R <sup>1</sup>	L	R <sup>x</sup>
E171	Ex.2			3-CF <sub>3</sub>
E182	Ex.2			3-OCF <sub>3</sub>
E150	Ex.2			2-F, 3-Cl
E257	Ex.2			2-F, 3-CF <sub>3</sub>
E261	Ex.2			2-F, 5-CF <sub>3</sub>
E230	Ex.2			3-Cl, 4-F
E168	Ex.2			3-F, 4-F
E226	Ex.2			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E229	Ex.2			3-CF <sub>3</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>
E247	Ex.2			3-Cl, 5-F

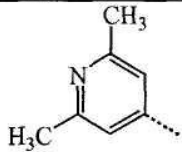
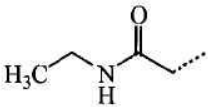
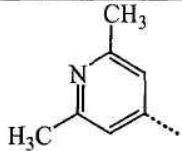
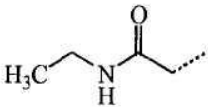
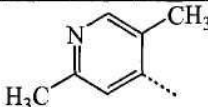
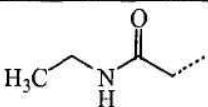
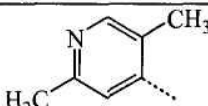
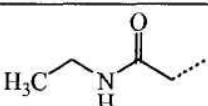
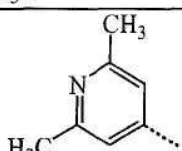
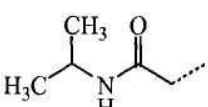
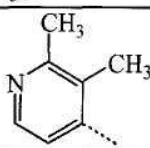
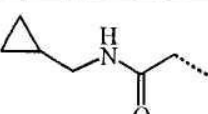
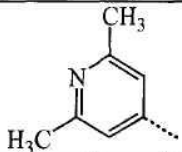
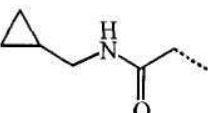
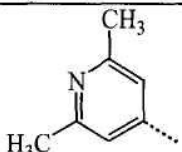
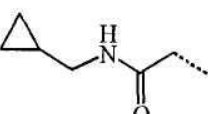
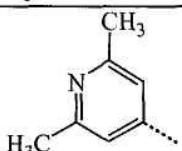
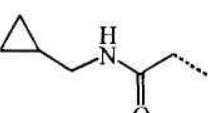
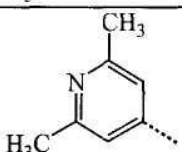
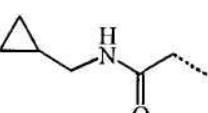
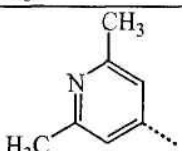
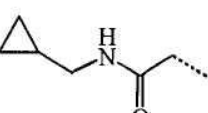
Спол. №	Прик №	R <sup>1</sup>	L	R <sup>*</sup>
E238	Ex.2			3-F, 5-F
E253	Ex.2			3-F, 5-CF <sub>3</sub>
E221	Ex.2			3-Cl, 5-OCH <sub>3</sub>
E217	Ex.2			3-OCH <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>
E211	Ex.2			2-F, 3-F, 4-F
E241	Ex.2			3-F, 4-F, 5-F
E157	Ex.2			2-F, 3-Cl
E192	Ex.2			2-F, 3-Cl
E174	Ex.2			3-CF <sub>3</sub>
E184	Ex.2			3-OCF <sub>3</sub>

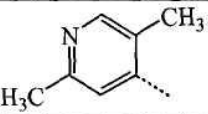
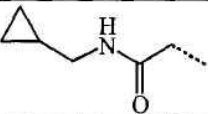
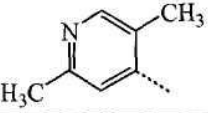
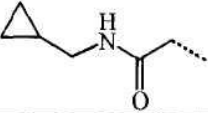
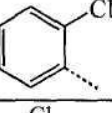
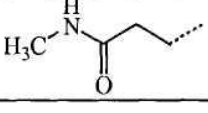
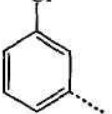
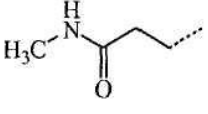
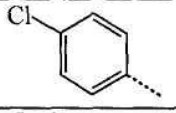
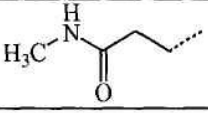
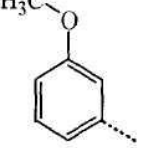
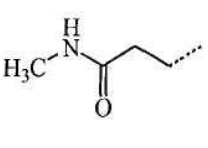
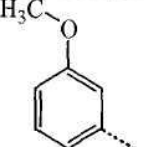
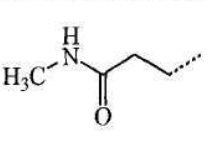
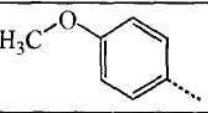
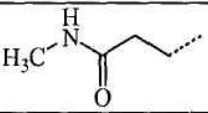
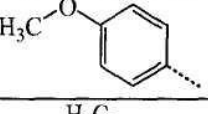
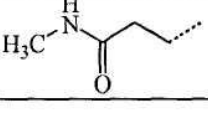
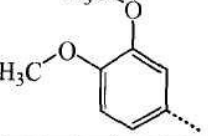
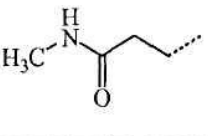
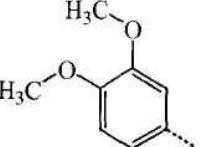
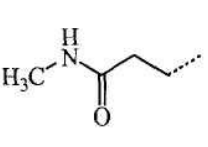
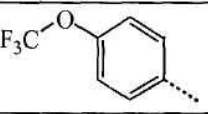
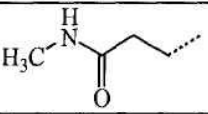
Спол. №	Прик №	R <sup>1</sup>	L	R <sup>x</sup>
E152	Ex.2			2-F, 3-Cl
E258	Ex.2			2-F, 3-CF <sub>3</sub>
E262	Ex.2			2-F, 5-CF <sub>3</sub>
E231	Ex.2			3-Cl, 4-F
E169	Ex.2			3-F, 4-F
E225	Ex.2			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E236	Ex.2			3-CF <sub>3</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>
E248	Ex.2			3-Cl, 5-F
E239	Ex.2			3-F, 5-F
E254	Ex.2			3-F, 5-CF <sub>3</sub>

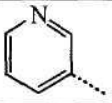
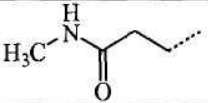
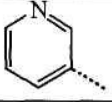
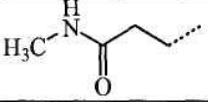
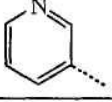
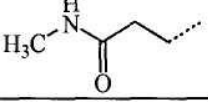
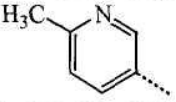
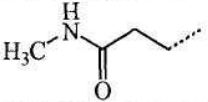
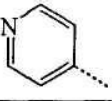
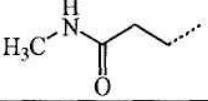
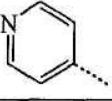
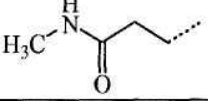
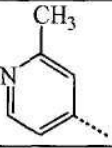
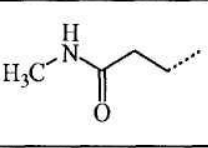
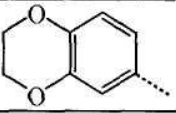
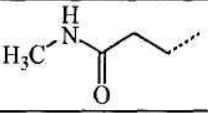
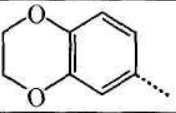
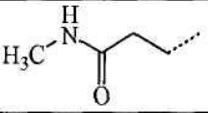
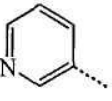
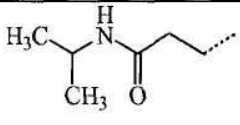
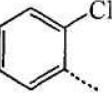
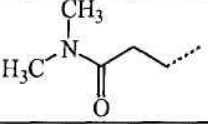
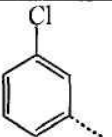
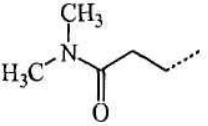
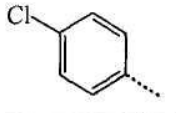
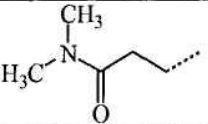


Спол. №	Прик. №	R <sup>1</sup>	L	R <sup>x</sup>
E222	Ex.2			3-Cl, 5-OCH <sub>3</sub>
E244	Ex.2			3-OCH <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>
E212	Ex.2			2-F, 3-F, 4-F
E242	Ex.2			3-F, 4-F, 5-F
E159	Ex.2			2-F, 3-Cl
E162	Ex.2			3-F, 4-F
E191	Ex.2			2-F, 3-Cl
E175	Ex.2			3-CF <sub>3</sub>
E181	Ex.2			3-OCF <sub>3</sub>
E153	Ex.2			2-F, 3-Cl
E256	Ex.2			2-F, 3-CF <sub>3</sub>

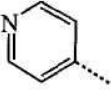
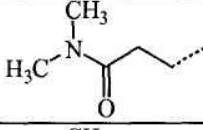
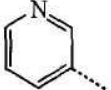
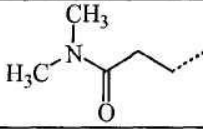
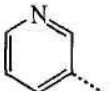
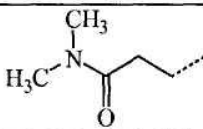
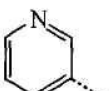
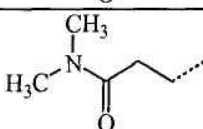
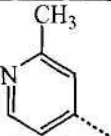
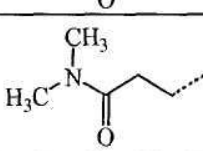
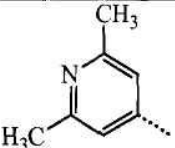
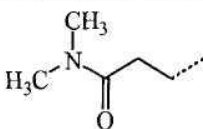
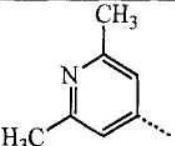
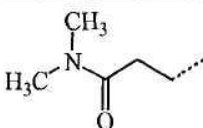
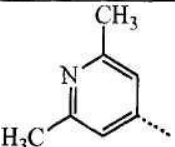
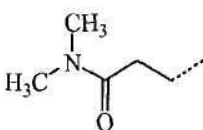
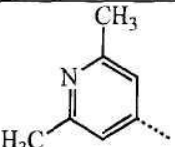
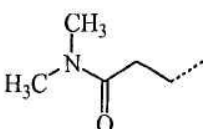
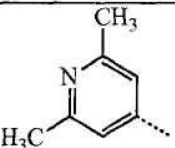
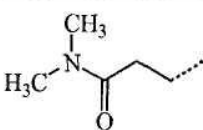
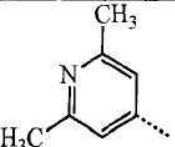
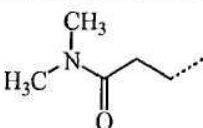
Спол. №		Прик №	R <sup>1</sup>	L	R <sup>x</sup>
E260	Ex.2				2-F, 5-CF <sub>3</sub>
E250	Ex.2				3-Cl, 4-F
E167	Ex.2				3-F, 4-F
E224	Ex.2				3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E228	Ex.2				3-CF <sub>3</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>
E246	Ex.2				3-Cl, 5-F
E237	Ex.2				3-F, 5-F
E252	Ex.2				3-F, 5-CF <sub>3</sub>
E219	Ex.2				3-Cl, 5-OCH <sub>3</sub>
E218	Ex.2				3-OCH <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>

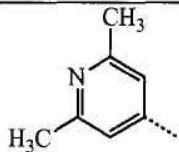
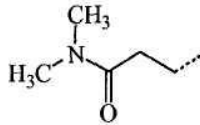
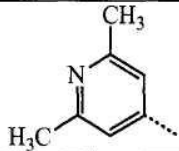
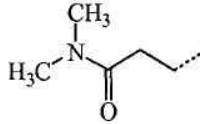
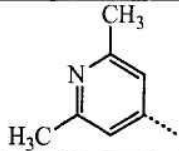
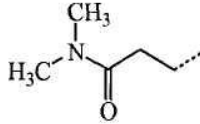
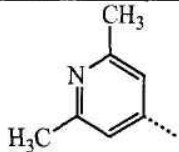
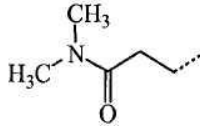
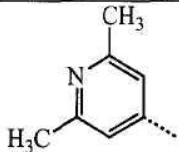
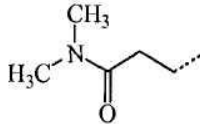
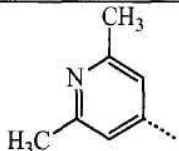
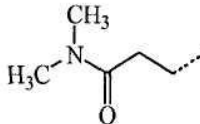
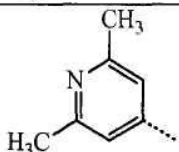
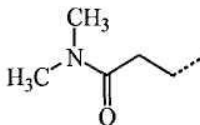
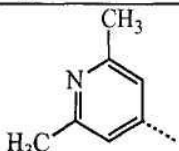
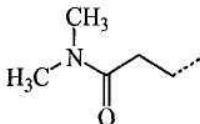
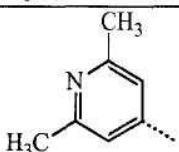
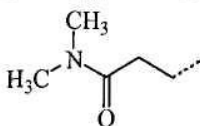
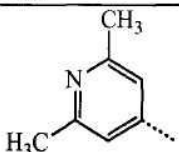
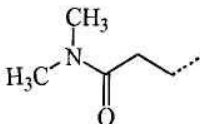
Спол. №	Прик №	R <sup>1</sup>	L	R <sup>x</sup>
E210	Ex.2			2-F, 3-F, 4-F
E215	Ex.2			3-F, 4-F, 5-F
E156	Ex.2			2-F, 3-Cl
E164	Ex.2			3-F, 4-F
E213	Ex.2			2-F, 3-F, 4-F
E193	Ex.2			2-F, 3-Cl
E177	Ex.2			3-CF <sub>3</sub>
E165	Ex.2			3-OCF <sub>3</sub>
E154	Ex.2			2-F, 3-Cl
E185	Ex.2			3-F, 4-F
E214	Ex.2			2-F, 3-F, 4-F

Спол. №	Прик №	R <sup>1</sup>	L	R <sup>x</sup>
E158	Ex.2			2-F, 3-Cl
E166	Ex.2			3-F, 4-F
E38	Ex.2			3-F, 4-F
E39	Ex.2			3-F, 4-F
E40	Ex.2			3-F, 4-F
E41	Ex.2			3-OCF <sub>3</sub>
E42	Ex.2			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E43	Ex.3			3-F, 4-F
E44	Ex.3			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E45	Ex.3			3-F, 4-F
E46	Ex.3			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E47	Ex.3			3-F, 4-F

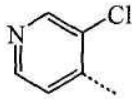
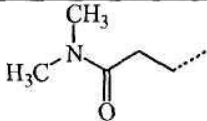
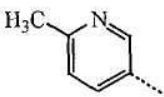
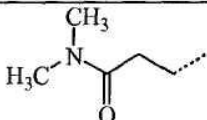
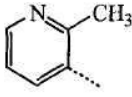
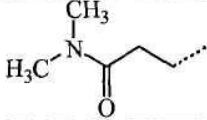
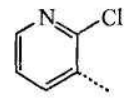
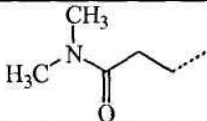
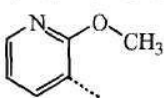
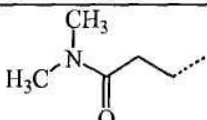
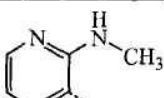
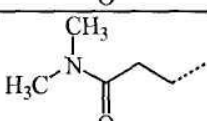
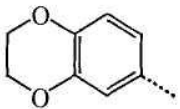
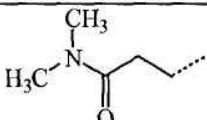
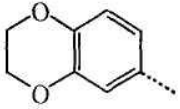
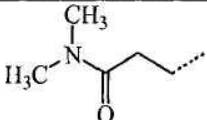
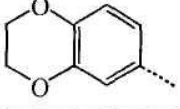
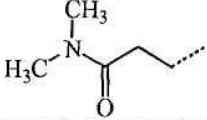
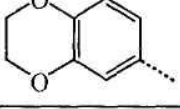
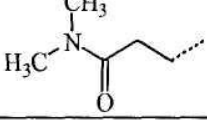
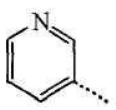
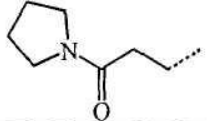
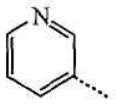
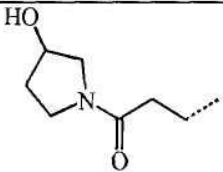
Спол. №	Прик. №	R <sup>1</sup>	L	R <sup>*</sup>
E48	Ex.3			3-F, 4-F
E49	Ex.3			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E50	Ex.3			3-OCF <sub>3</sub>
E51	Ex.2			3-OCF <sub>3</sub>
E52	Ex.3			3-F, 4-F
E53	Ex.3			3-OCF <sub>3</sub>
E54	Ex.2			3-OCF <sub>3</sub>
E2	Ex.2			3-F, 4-F
E55	Ex.2			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E56	Ex.3			3-OCF <sub>3</sub>
E57	Ex.3			3-F, 4-F
E58	Ex.3			3-F, 4-F
E59	Ex.3			3-F, 4-F

Спол. №	Прик №	R <sup>1</sup>	L	R <sup>x</sup>
E60	Ex.3			3-OCF <sub>3</sub>
E61	Ex.3			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E183	Ex.3			3-OCF <sub>3</sub>
E62	Ex.3			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E63	Ex.3			3-F, 4-F
E155	Ex.3			3-Br, 4-F, 5-F
E64	Ex.3			3-F, 4-F
E65	Ex.3			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E66	Ex.3			3-F, 4-F
E67	Ex.3			3-F, 4-F
E68	Ex.3			3-CF <sub>3</sub> , 4-F

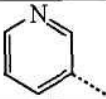
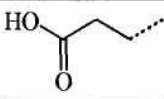
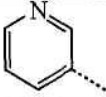
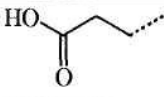
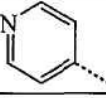
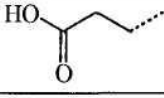
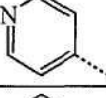
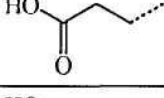
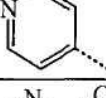
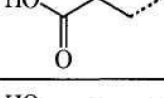
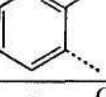
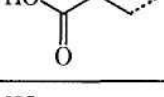
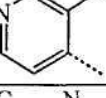
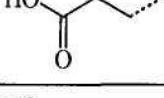
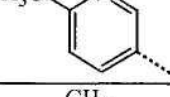
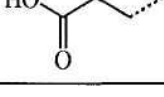
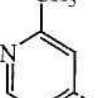
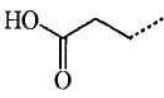
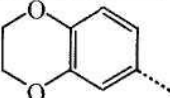
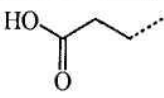
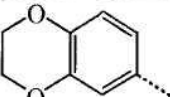
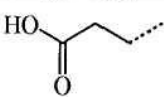
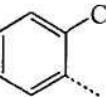
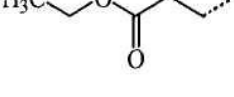
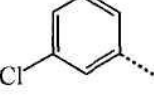

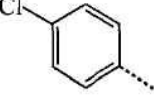
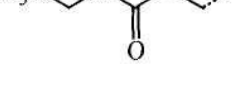
Спол №	Прик №	R <sup>1</sup>	L	R <sup>*</sup>
E69	Ex.3			3-OCF <sub>3</sub>
E70	Ex.3			3-F, 4-F
E71	Ex.3			3-OCF <sub>3</sub>
E72	Ex.3			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E73	Ex.3			3-OCF <sub>3</sub>
E266	Ex.3			3-CF <sub>3</sub>
E267	Ex.3			3-OCF <sub>3</sub>
E265	Ex.3			2-F, 3-Cl
E279	Ex.3			2-F, 5-CF <sub>3</sub>
E273	Ex.3			3-Cl, 4-F
E234	Ex.3			3-F, 4-F

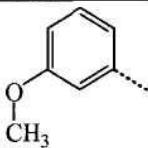
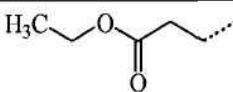
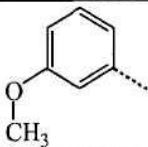
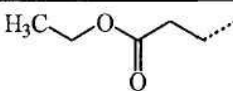
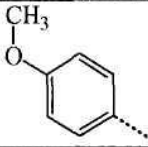
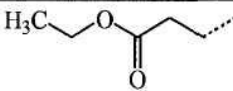
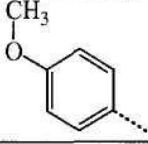
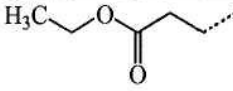
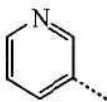
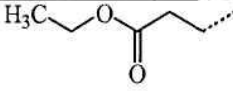
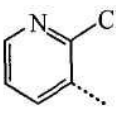
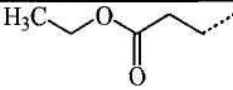
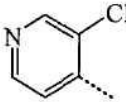
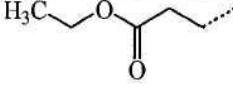
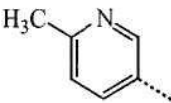
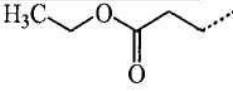
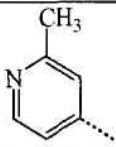
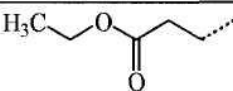
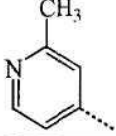
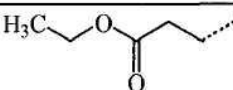
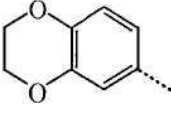
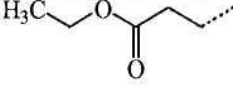
Спол. №	Прик №	R <sup>1</sup>	L	R <sup>x</sup>
E233	Ex.3			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E272	Ex.3			3-CF <sub>3</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>
E268	Ex.3			3-F, 5-Cl
E271	Ex.3			3-F, 5-F
E270	Ex.3			3-Cl, 5-OCH <sub>3</sub>
E274	Ex.3			3-F, 5-CF <sub>3</sub>
E269	Ex.3			3-OCH <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>
E263	Ex.3			2-F, 3-F, 4-F
E278	Ex.3			2-F, 3-CF <sub>3</sub> , 5-OCH <sub>3</sub>
E264	Ex.3			3-F, 4-F, 5-F

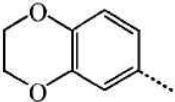
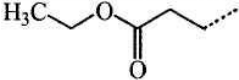


Спол. №	Прик №	R <sup>1</sup>	L	R <sup>x</sup>
E74	Ex.3			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E75	Ex.3			3-OCF <sub>3</sub>
E5	Ex.5			3-OCF <sub>3</sub>
E76	Ex.3			3-OCF <sub>3</sub>
E4	Ex.4			3-OCF <sub>3</sub>
E6	Ex.6			3-OCF <sub>3</sub>
E3	Ex.3			3-F, 4-F
E77	Ex.3			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E151	Ex.3			3-Br, 4-F, 5-F
E170	Ex.3			3-OCF <sub>3</sub>
E78	Ex.3			3-OCF <sub>3</sub>
E79	Ex.3			3-OCF <sub>3</sub>

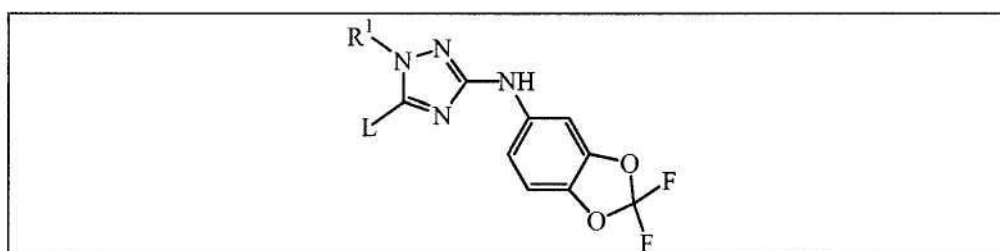
Спол №	Прик №	R <sup>1</sup>	L	R <sup>2</sup>
E80	Ex.1			3-F, 4-F
E81	Ex.1			3-F, 4-F
E82	Ex.1			3-F, 4-F
E83	Ex.1			3-OCF <sub>3</sub>
E84	Ex.1			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E85	Ex.1			3-F, 4-F
E86	Ex.1			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E87	Ex.1			3-F, 4-F
E88	Ex.1			3-F, 4-F
E89	Ex.1			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E90	Ex.1			3-OCF <sub>3</sub>

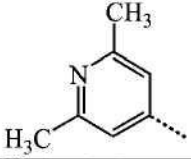
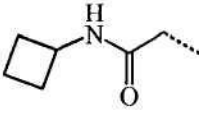
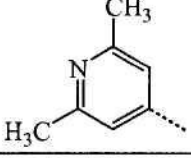
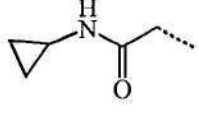
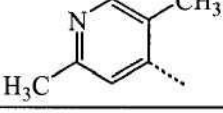
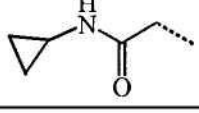
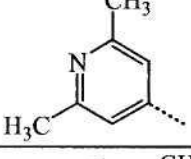
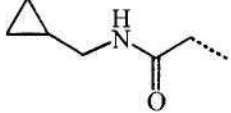
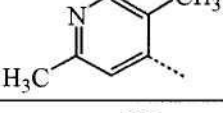
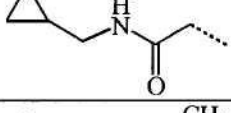
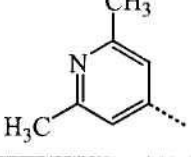
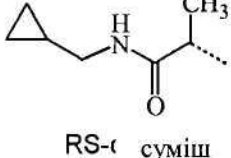
Спол. №	Прик. №	R <sup>1</sup>	L	R <sup>x</sup>
E91	Ex.1			3-F, 4-F
E92	Ex.1			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E93	Ex.1			3-OCF <sub>3</sub>
E94	Ex.1			3-F, 4-F
E95	Ex.1			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E96	Ex.1			3-OCF <sub>3</sub>
E97	Ex.1			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E98	Ex.1			3-OCF <sub>3</sub>
E99	Ex.1			3-OCF <sub>3</sub>
E1	Ex.1			3-F, 4-F
E100	Ex.1			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E101	D.14			3-F, 4-F
E102	D.14			3-F, 4-F
E103	D.14			3-F, 4-F

Спол. №	Прик №	R <sup>1</sup>	L	R <sup>x</sup>
E104	D.14			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E105	D.14			3-OCF <sub>3</sub>
E106	D.14			3-F, 4-F
E107	D.14			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E108	D.14			3-OCF <sub>3</sub>
E109	D.14			3-OCF <sub>3</sub>
E110	D.14			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E111	D.14			3-OCF <sub>3</sub>
E112	D.14			3-OCF <sub>3</sub>
E113	D.14			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
E114	D.14			3-F, 4-F

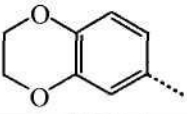
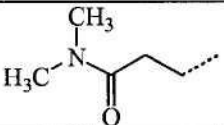
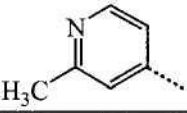
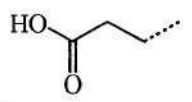
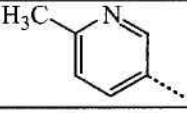
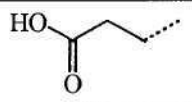
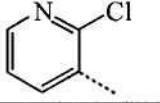
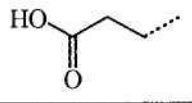
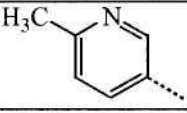
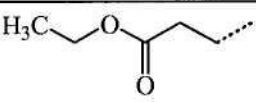
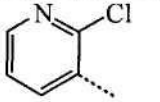
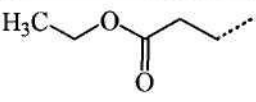
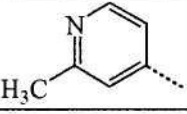
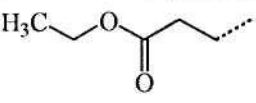
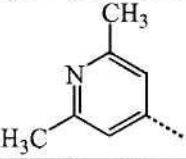
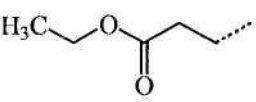
Спол. №	Прик №	R <sup>1</sup>	L	R <sup>x</sup>
E115	D.14			3-CF <sub>3</sub> , 4-F

Таблиця 2



Спол. №	Приклад №	R <sup>1</sup>	L
E179	Ex.257		
E180	Ex.257		
E160	Ex.257		
E201	Ex.257		
E161	Ex.257		
E281	Ex.257		 RS-ε суміш

Спол. №	Приклад №	R <sup>1</sup>	L
E282	Ex.257		 R- енантіомер
E283	Ex.257		 S- енантіомер
E200	Ex.257		
E275	Ex.257		 RS-с суміш
E163	Ex.257		
E178	Ex.2		
E116	Ex.4		
E117	Ex.3		
E118	Ex.3		
E119	Ex.3		
E235	Ex.2		

Спол. №	Приклад №	R <sup>1</sup>	L
E176	Ex.2		
E122	Ex.1		
E120	Ex.1		
E121	Ex.1		
E123	D.14		
E124	D.14		
E125	D.14		
E280	D.14		

## Аналітична частина

## LCMS

## 5 LCMS, загальна методика А

HPLC-виміри проводили, використовуючи систему Alliance HT 2790 (Waters), що включає насос для чотирьохкомпонентних сумішей з дегазатором, автоматичний пробовідбірник, колонкову піч (налагоджена на 40 °C, якщо інше не вказане), діодний матричний детектор (DAD) і колонку, як описано у відповідних методиках нижче. Потік з колонки розщеплювали перед подачею в MS-спектрометр. MS-детектор був сконфігурований з електророзпилювачем як джерело іонізації. Мас-спектри отримували скануванням від 100 до 1000 за 1 секунду, використовуючи час перебування 0,1 секунди. Напруга капілярної голки складала 3 кВ, а температуру джерела підтримували при 140 °C. Азот використовували як розпилюючий газ. Збір даних здійснювали, використовуючи систему даних Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

## 15 LCMS, загальна методика В

HPLC-виміри проводили, використовуючи модуль Agilent 1100, що включає насос, діодний матричний детектор (DAD) з автоматичним пробовідбірником Gilson 215 і колонку, як описано у відповідних методиках нижче. Потік з колонки розщеплювали перед подачею в MS-спектрометр. Спосіб іонізації був або електророзпилюванням, або APCI (хімічна іонізація при атмосферному тиску) залежно від типу сполуки. Типові умови електророзпилювання використовують напругу на капілярній голці 3,5 кВ, кінцеву напругу 25 В, а температуру джерела підтримували в діапазоні 120-150 °C (точна температура визначалася залежно від конкретної сполуки). Типові умови APCI використовують струм коронного розряду 17 мкА, кінцеву напругу 25 В, температуру видалення розчинника 350 °C, а температуру джерела підтримували при температурі в діапазоні 140-160 °C (точна температура визначалась залежно від конкретної сполуки). Мас-

спектри отримували скануванням від 100 до 650 або 1000 за потреби для зразка за 1 секунду, використовуючи час перебування 0,1 секунди. Азот використовували як розпилюючий газ.

#### LCMS, загальна методика C

HPLC-виміри проводили, використовуючи насос Waters 1512 з діодним матричним детектором (DAD) Waters з автоматичним пробовідбірником Gilson 215 і колонку, як описано у відповідних методиках нижче. Потік з колонки розщеплювали перед подачею в MS-спектрометр. Спосіб іонізації був або електророзпилюванням, або APCI (хімічна іонізація при атмосферному тиску) залежно від типу сполуки. Типові умови електророзпилювання використовують напругу на капілярній голці 3,5 кВ і кінчну напругу 25 В. Температуру джерела підтримували при температурі в діапазоні 120-150 °C (точна температура визначалася залежно від конкретної сполуки). Типові умови APCI використовують струм коронного розряду 17 мкА, кінчну напругу 25 В, температуру видалення розчинника 350 °C, а температуру джерела підтримували при температурі в діапазоні 140-160 °C (точна температура визначалася залежно від конкретної сполуки). Мас-спектри отримували скануванням від 100 до 650 або 1000 за потреби для зразка за 1 секунду, використовуючи час перебування 0,1 секунди. Азот використовували як розпилюючий газ.

#### LCMS, загальна методика D

LC-виміри проводили, використовуючи систему Acquity UPLC (Waters), що включає насос для двокомпонентних сумішей, органайзер зразків, нагрівач колонки (налагоджений на 55 °C), діодний матричний детектор (DAD) і колонку, як описано у відповідних методиках нижче. Потік з колонки розщеплювали перед подачею в MS-спектрометр. MS-детектор був сконфігурований з електророзпилювачем як джерело іонізації. Мас-спектри отримували скануванням від 100 до 1000 за 0,18 секунди, використовуючи час перебування 0,02 секунди. Напруга капілярної голки складала 3,5 кВ, а температуру джерела підтримували при 140 °C. Азот використовували як розпилюючий газ. Збір даних здійснювали, використовуючи систему даних Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

#### LCMS, загальна методика E

HPLC-виміри проводили, використовуючи систему HP 1100 (Agilent Technologies), що включає насос (для чотирьохкомпонентних або двокомпонентних сумішей) з дегазатором, автоматичний пробовідбірник, колонкову піч, діодний матричний детектор (DAD) і колонку, як описано у відповідних методиках нижче. Потік з колонки розщеплювали перед подачею в MS-спектрометр. MS-детектор був сконфігурований або з електророзпилювачем як джерелом іонізації, або з джерелом подвійної іонізації ESCI (електророзпилювання, об'єднане з хімічною іонізацією при атмосферному тиску). Азот використовували як розпилюючий газ. Температуру джерела підтримували при 140 °C. Збір даних здійснювали, використовуючи програмне забезпечення MassLynx-Openlynx.

#### LCMS, загальна методика F

Виміри UPLC (надвисокоєфективна рідинна хроматографія) проводили, використовуючи систему Acquity UPLC (Waters), що включає органайзер зразків, насос для двокомпонентних сумішей з дегазатором, піч для чотирьох колонок, діодний матричний детектор (DAD) і колонку, як описано у відповідних методиках нижче. Потік з колонки використовували без розщеплювання перед подачею в MS-детектор. MS-детектор був сконфігурований з джерелом подвійної іонізації ESCI (електророзпилювання, об'єднане з хімічною іонізацією при атмосферному тиску). Азот використовували як розпилюючий газ. Температуру джерела підтримували при 140 °C. Збір даних здійснювали, використовуючи програмне забезпечення MassLynx-Openlynx.

#### LCMS, загальна методика G

LC-виміри проводили, використовуючи систему Acquity UPLC (Waters), що включає насос для двокомпонентних сумішей, органайзер зразків, нагрівач колонки (налагоджений на 55 °C), діодний матричний детектор (DAD) і колонку, як описано у відповідних методиках нижче. Потік з колонки розщеплювали перед подачею в MS-спектрометр. MS-детектор був сконфігурований з електророзпилювачем як джерело іонізації. Мас-спектри отримували скануванням від 100 до 1000 за 0,18 секунди, використовуючи час перебування 0,02 секунди. Напруга капілярної голки складала 3,5 кВ, а температуру джерела підтримували при 140 °C. Азот використовували як розпилюючий газ. Збір даних здійснювали, використовуючи систему даних Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

#### LCMS – методика 1

На додаток до загальної методики A: HPLC на оберненій фазі проводили на колонці Xterra MS C18 (3,5 мкм, 4,6 × 100 мм) при швидкості потоку 1,6 мл/хв. Три рухомі фази (рухома фаза A: 95 % 25 mM ацетату аммонію + 5 % ацетонітрила; рухома фаза B: ацетонітрил; рухома фаза



С: метанол) використовували, щоб задати градієнтні умови від 100 % А до 1 % А, 49 % В і 50 % С при 6,5 хв, до 1 % А і 99 % В при 1 хв і підтримувати дані умови протягом 1 хв і повторно зрівноважити 100 % А протягом 1,5 хв. Використовували об'єм вприскування 10 мкл. Конічна напруга складала 10 В для режиму позитивної іонізації і 20 В для режиму негативної іонізації.

5 LCMS – методика 2

На додаток до загальної методики А: Нагрівач колонки настроювали на 60 °С. HPLC на оберненій фазі проводили на колонці Xterra MS C18 (3,5 мкм, 4,6 × 100 мм) при швидкості потоку 1,6 мл/хв. Три рухомі фази (рухома фаза А: 95 % 25 мМ ацетату аммонію + 5 % CH<sub>3</sub>CN; рухома фаза В: CH<sub>3</sub>CN; рухома фаза С: MeOH) використовували, аби задати градієнтні умови від 100 % А до 50 % В і 50 % С при 6,5 хв, до 100 % В при 0,5 хв і підтримувати дані умови протягом 1 хв і повторно зрівноважити 100 % А протягом 1,5 хв. Використовували об'єм вприскування 10 мкл. Конічна напруга складала 10 В для режиму позитивної іонізації і 20 В для режиму негативної іонізації.

LCMS – методика 3

15 На додаток до загальної методики А: Нагрівач колонки настроювали на 45 °С. HPLC на оберненій фазі проводили на колонці Xterra MS C18 (3,5 мкм, 4,6 × 100 мм) при швидкості потоку 1,6 мл/хв. Три рухомі фази (рухома фаза А: 0,1 % мурашина кислота в H<sub>2</sub>O/метанол 95/5; рухома фаза В: ацетонітрил; рухома фаза С: метанол) використовували, аби задати градієнтні умови від 100 % А до 1 % А, 49 % В і 50 % С при 7 хв і підтримувати дані умови протягом 1 хв. Використовували об'єм вприскування 10 мкл. Конічна напруга складала 10 В для режиму позитивної іонізації.

LCMS – методика 4

25 На додаток до загальної методики В: HPLC на оберненій фазі проводили на колонці Phenomenex Luna 5μ C18 (2) (4,6 × 100 мм; плюс запобіжний картридж) при швидкості потоку 2 мл/хв. Дві рухомі фази (рухома фаза А: вода з 0,1 % мурашиної кислоти; рухома фаза В: CH<sub>3</sub>CN з 0,1 % (об./об.) мурашиної кислоти) використовували, аби задати градієнтні умови від 95 % А до 95 % В при швидкості потоку 2 мл/хв при 3,5 хв і підтримувати їх протягом 2 хв. Типово, використовували об'єми вприскування від 2 мкл до 7 мкл включно.

LCMS – методика 5

30 На додаток до загальної методики С: HPLC на оберненій фазі проводили на колонці Waters Xterra MS 5μ C18 (4,6 × 100 мм; плюс запобіжний картридж) при швидкості потоку 2 мл/хв. Дві рухомі фази (рухома фаза А: вода з 10 мМ бікарбонату аммонію; рухома фаза В: CH<sub>3</sub>CN) використовували, аби задати градієнтні умови від 95 % А до 95 % В при швидкості потоку 2 мл/хв при 3,5 хв і підтримувати їх протягом 2 хв. Типово, використовували об'єми вприскування від 2 мкл до 7 мкл включно.

LCMS – методика 6

40 На додаток до загальної методики А: Нагрівач колонки настроювали на 45 °С. HPLC на оберненій фазі проводили на колонці Atlantis C18 (3,5 мкм, 4,6(100 мм) при швидкості потоку 1,6 мл/хв. Дві рухомі фази (рухома фаза А: 70 % MeOH+30 % H<sub>2</sub>O; рухома фаза В: 0,1 % мурашина кислота в H<sub>2</sub>O/метанол 95/5) використовували, аби задати градієнтні умови від 100 % В до 5 % В+95 % А при 9 хв і підтримувати дані умови протягом 3 мин. Використовували об'єм вприскування 10 мкл. Конічна напруга складала 10 В для режиму позитивної іонізації і 20 В для режиму негативної іонізації.

LCMS – методика 7

45 На додаток до загальної методики D: UPLC (надвисокоєфективна рідинна хроматографія) на оберненій фазі проводили на гібридній колонці зшитого з силікагелім етилсилоксана (BEH) C18 (1,7 мкм, 2,1 × 50 мм; Waters Acquity) при швидкості потоку 0,8 мл/хв. Дві рухомі фази (рухома фаза А: 0,1 % мурашина кислота в H<sub>2</sub>O/MeOH 95/5; рухома фаза В: MeOH) використовували, аби задати градієнтні умови від 95 % А і 5 % В до 5 % А і 95 % В при 1,3 хв і підтримувати їх протягом 0,2 хв. Використовували об'єм вприскування 0,5 мкл. Конічна напруга складала 10 В для режиму позитивної іонізації і 20 В для режиму негативної іонізації.

LCMS – методика 8

55 На додаток до загальної методики А: HPLC на оберненій фазі проводили на колонці Atlantis C18 (3,5 мкм, 4,6 × 100 мм) при швидкості потоку 1,6 мл/хв. Дві рухомі фази (рухома фаза А: 70 % MeOH+30 % H<sub>2</sub>O; рухома фаза В: 0,1 % мурашина кислота в H<sub>2</sub>O/MeOH 95/5) використовували, аби задати градієнтні умови від 100 % В до 5 % В+95 % А при 12 хв. Використовували об'єм вприскування 10 мкл. Конічна напруга складала 10 В для режиму позитивної іонізації і 20 В для режиму негативної іонізації.

LCMS – методика 9

На додаток до загальної методики A: HPLC на оберненій фазі проводили на колонці Chromolith (4,6 × 25 мм) при швидкості потоку 3 мл/хв. Три рухомі фази (рухома фаза A: 95 % 25 мМ ацетату аммонію + 5 % CH<sub>3</sub>CN; рухома фаза B: CH<sub>3</sub>CN; рухома фаза C: MeOH) використовували, аби задати градієнтні умови від 96 % A, 2 % B і 2 % C до 49 % B і 49 % C при 0,9 хв, до 100 % B при 0,3 хв і підтримувати їх протягом 0,2 хв. Використовували об'єм вприскування 2 мкл. Конічна напруга складала 10 В для режиму позитивної іонізації і 20 В для режиму негативної іонізації.

#### LCMS – методика 10

На додаток до загальної методики A: Нагрівач колонки настроювали на 60 °C. HPLC на оберненій фазі проводили на колонці Xterra MS C18 (3,5 мкм, 4,6 × 100 мм) при швидкості потоку 1,6 мл/хв. Три рухомі фази (рухома фаза A: 95 % 25 мМ ацетату аммонію + 5 % ацетонітрила; рухома фаза B: ацетонітрил; рухома фаза C: метанол) використовували, аби задати градієнтні умови від 100 % A до 50 % B і 50 % C при 6,5 хв, до 100 % B при 0,5 хв і підтримувати дані умови протягом 1 хв і повторно зрівноважити 100 % A протягом 1,5 хв. Використовували об'єм вприскування 10 мкл. Конічна напруга складала 10 В для режиму позитивної іонізації і 20 В для режиму негативної іонізації.

#### LCMS – методика 11

На додаток до загальної методики E: HPLC на оберненій фазі проводили на колонці Sunfire-C18 (2,5 мкм, 2,1 × 30 мм) від Waters при швидкості потоку 1,0 мл/хв при 60 °C. Використані градієнтні умови є наступні: 95 % A (розчин ацетату аммонію 0,5 г/л + 5 % ацетонітрила), 2,5 % B (ацетонітрил), 2,5 % C (метанол) до 50 % B, 50 % C при 6,5 хв, підтримувати до 7,0 хв і урівноважені до початкових умов при 7,3 хв до 9 хв. Об'єм вприскування 2 мкл. Мас-спектри високого дозволу (часопролітний TOF-детектор) отримували скануванням від 100 до 750 за 0,5 секунд, використовуючи час перебування 0,3 секунди. Напруга капілярної голки складала 2,5 кВ для режиму позитивної іонізації і 2,9 кВ для режиму негативної іонізації. Конічна напруга складала 20 В для режимів позитивної і негативної іонізації. Стандартною речовиною для калібрування маси був лейцин-енкефалін.

#### LCMS – методика 12

На додаток до загальної методики F: UPLC на оберненій фазі проводили на колонці BEH-C18 (1,7 мкм, 2,1 × 50 мм) від Waters при швидкості потоку 0,8 мл/хв при 60 °C без розщеплювання перед подачею в MS-детектор. Використані градієнтні умови є наступні: 95 % A (розчин ацетату аммонію 0,5 г/л + 5 % ацетонітрила), 5 % B (суміш ацетонітрил/метанол, 1/1) до 20 % A, 80 % B при 4,9 хв до 100 % B при 5,3 хв, підтримувати до 5,8 хв і врівноважені до початкових умов при 6,0 хв до 7,0 хв. Об'єм вприскування 0,5 мкл. Мас-спектри низького дозволу (квадрупольний SQD-детектор) отримували скануванням від 100 до 1000 за 0,1 секунди, використовуючи міжканальну затримку 0,08 секунди. Напруга капілярної голки складала 3 кВ. Конічна напруга складала 20 В для режиму позитивної іонізації і 30 В для режиму негативної іонізації.

#### LCMS – методика 13

На додаток до загальної методики D: UPLC (надвисокоєфективна рідинна хроматографія) на оберненій фазі проводили на гібридній колонці зшитого з силікагелієм етилсилоксана (BEH) C18 (1,7 мкм, 2,1(50 мм; Waters Acquity) при швидкості потоку 0,8 мл/хв. Дві рухомі фази (рухома фаза A: 25 мМ ацетат аммонія в H<sub>2</sub>O/ацетонітрил 95/5; рухома фаза B: ацетонітрил) використовували, аби задати градієнтні умови від 95 % A і 5 % B до 5 % A і 95 % B при 1,3 хв і підтримувати їх протягом 0,3 хв. Використовували об'єм вприскування 0,5 мкл. Конічна напруга складала 10 В для режиму позитивної іонізації і 20 В для режиму негативної іонізації.

#### Температури плавлення

Для ряду сполук температури плавлення визначали за допомогою DSC823e від Mettler-Toledo. Температури плавлення вимірювали при градієнті температури 30 °C/хв. Значення є піковими значеннями.

Таблиця 3

Аналітичні дані – Час утримування ( $R_t$  у хвиликах), пік (MH)<sup>+</sup>, методика LCMS і температури плавлення (температура плавлення позначна як т.пл.

Спол. №	$R_t$	[M+H] <sup>+</sup>	Методика LCMS	т.пл. (°C)
E1	3.46	403	4	
E2	3.34	416	4	
E3	3.52	430	4	
E4	5.43	451	2	166.7
E5	5.14	435	2	
E6	5.31	450	2	212.8
E7	1.17	396	7	197.6
E8	1.26	398	7	191.5
E9	1.32	414	7	182.8
E10	1.18	396	7	192.7
E11	1.32	378	7	226.3
E12	6.49	430	3	105.3
E13	1.23	396	7	170.4
E14	1.26	416	7	152.9
E15	1.27	410	7	141.4
E16	1.13	382	7	
E17	8.37	349	6	177.1
E18	8.75	399	6	161.0
E19	8.19	349	6	178.0
E20	8.61	399	6	170.4
E21	8.19	361	6	181.4
E22	8.64	411	6	188.7
E23	7.18	344	6	185.0
E24	1.02	346	7	212.0
E25	8.27	416	6	150.3
E26	9.23	450	6	162.9
E27	8.64	363	6	158.1
E28	8.49	363	6	157.3
E29	8.47	375	6	117.6
E30	1.10	360	7	171.1
E31	1.20	396	7	181.9
E32	1.27	424	7	
E34	1.29	438	7	
E35	1.12	409	7	272.9
E36	1.20	402	7	
E37	7.45	423	8	284.2

Спол. №	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Методика LCMS	т.пл. (°C)
E38	1.21	392	7	
E39	5.95	392	1	
E40	1.30	392	7	177.3
E41	5.68	436	2	139.4
E42	5.99	438	1	170.9
E43	3.31	388	4	
E44	3.36	438	5	
E45	3.16	418	4	
E46	3.24	468	5	
E47	3.73	442	4	
E48	2.78	359	4	
E49	3.07	409	4	
E50	3.13	407	4	
E51	5.48	421	1	
E52	2.41	359	4	
E53	2.69	407	4	
E54	1.13	421	7	153.7
E55	3.56	466	4	
E56	3.21	435	5	
E57	1.26	406	7	179.6
E58	5.82	406	2	165.4
E59	5.80	406	2	145.1
E60	6.21	450	1	133.5
E61	5.71	452	2	173.6
E62	3.55	452	5	
E63	3.39	402	5	
E64	3.16	432	4	
E65	3.58	482	4	
E66	3.70	456	5	
E67	1.04	373	7	
E68	2.81	423	4	
E69	2.82	421	4	
E70	2.86	373	5	
E71	3.32	421	4	
E72	3.23	423	4	
E73	1.15	435	7	215.4

Спол. №	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Методика LCMS	т.пл. (°C)
E74	6.09	457	3	181.7
E75	5.38	435	2	174.3
E76	5.37	455	2	145.7
E77	3.75	480	4	
E78	3.25	447	5	
E79	2.96	463	4	
E84	0.86	425	9	
E85	3.46	375	4	
E86	3.68	425	4	
E87	3.85	429	4	
E88	3.30	405	4	
E89	3.53	455	4	
E90	3.28	394	4	
E91	2.94	346	4	
E92	3.21	396	4	
E93	2.86	394	4	
E94	2.54	346	4	
E95	2.84	396	4	
E100	3.67	453	4	
E104	1.07	453	9	
E105	1.09	451	9	
E106	3.97	403	4	
E107	4.17	453	4	
E108	3.81	422	4	
E110	1.39	458	7	
E113	5.87	438	3	
E114	1.33	431	7	
E116	5.35	431	1	151.7
E117	1.24	431	7	
E118	1.25	451	7	195.8
E119	5.51	431	1	141.1
E122	0.80	404	9	
E123	0.99	432	9	
E124	1.01	452	9	
E125	1.00	432	9	
E126	7.64	396	6	192.9

Спол. №	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Методика LCMS	т.пл. (°C)
E127	5.99	392	1	
E128	7.60	436	6	138.8
E129	6.93	372	6	154.6
E130	5.68	378	1	
E131	7.36	360	6	168.0
E132	6.64	374	6	180.6
E133	8.22	422	6	156.2
E134				175.8
E135	7.86	408	6	196.3
E136	5.57	389	1	
E137	8.10	422	6	174.1
E138	7.77	374	6	169.4
E139	7.61	358	6	126.7
E140				127.5
E141	6.23	360	6	225.7
E142	8.25	422	6	154.7
E143	8.03	408	6	137.5
E144	7.84	394	6	145.5
E145	7.52	346	6	144.2
E146	8.51	423	6	135.4
E147	8.01	435	6	146.8
E148	7.21	410	6	224.9
E149	8.57	375	6	144.1
E150	6.77	415	6	248.8
E151	3.74	508	12	
E152	7.39	429	6	234.0
E153	6.7	403	6	231.4
E154	7.17	429	6	
E155	3.76	480	12	
E156	7.61	403	6	186.5
E157	7.63	415	6	192.6
E158	7.92	429	6	
E159	7.96	429	6	
E160	1.24	443	7	248.3
E161	1.29	457	7	227.2
E162	1.2	413	7	244.1

Спол. №	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Методика LCMS	т.пл. (°C)
E163	1.24	431	7	
E164	1.13	387	7	230.2
E165	7.45	461	6	247.5
E166	1.2	413	7	211.2
E167	6.19	387	6	296.8
E168	6.40	399	6	279.3
E169	6.90	413	6	
E170	3.67	478	11	
E171	1.11	431	7	270.0
E172	7.16	390	6	
E173	7.73	376	6	127.9
E174	1.18	445	7	276.3
E175	1.1	419	7	283.6
E176	3.63	474	12	
E177	1.17	445	7	260.9
E178	3.68	446	12	
E179	7.41	457	6	291.3
E180	7.05	443	6	292.6
E181	7.28	435	6	277.5
E182	7.33	447	6	282.2
E183	4.76	450	11	
E184	7.71	461	6	264.4
E185	6.68	413	6	278.7
E186	7.05	372	6	
E187	7.82	378	6	177.4
E188	7.52	392	6	176.6
E189	6.48	378	6	138.0
E190	1.04	386	7	
E191	7.49	403	6	
E192	7.87	429	6	187.9
E193	7.84	429	6	
E194	5.64	378	1	177.7
E195	8.23	422	6	151.9
E196	7.86	358	6	110.4
E197	6.24	360	6	225.1
E198	6.71	346	6	210.3

Спол. №	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Методика LCMS	т.пл. (°C)
E199	7.17	410	6	224.4
E200	7.01	431	6	280.9
E201	7.36	457	6	270.3
E202	4.93	354	1	133.2
E203	4.77	368	10	
E204	5.40	392	10	
E205	7.33	402	6	
E206	1.26	388	7	
E207	7.68	364	6	200.2
E208	7.08	378	6	199.6
E212	7.11	431	6	249.4
E213	6.84	419	6	252.1
E214	7.06	431	6	213.7
E215	7.09	405	6	296.1
E217	1.29	461	7	281.4
E218	7.34	449	6	278.8
E219	6.95	415	6	254.0
E220	8.19	436	6	
E221	7.01	427	6	264.4
E222	0.99	441	12	257.8
E223	7.02	423	6	264.2
E224	7.23	437	6	256.2
E225	7.65	463	6	248.8
E226	7.26	449	6	
E227	6.42	435	6	263.0
E228	6.53	389	6	284.5
E229	6.69	461	6	265.7
E230	6.89	415	6	287.4
E231	7.3	429	6	273.9
E232	1.01	373	7	282.1
E233	1.14	451	7	184.0
E234	0.99	401	7	200.2
E235	1.12	445	7	178.0
E236	7.11	475	6	268.7
E237	0.9	387	13	289.0
E238	0.91	399	13	289.2



Спол. №	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Методика LCMS	т.пл. (°C)
E239	0.97	413	13	286.7
E240	6.81	391	6	297.4
E241	7.14	417	6	295.7
E242	7.56	431	6	291.9
E243	7.12	435	6	284.6
E244	7.71	475	6	278.4
E245	7.02	389	6	280.7
E246	1.17	403	7	290.2
E247	1.18	415	7	289.3
E248	1.07	429	13	287.0
E249	6.67	449	6	256.5
E250	6.83	403	6	283.2
E251	7.45	423	6	286.2
E252	7.67	437	6	284.5
E253	7.72	449	6	286.3
E254	8.06	463	6	291.8
E255	6.95	423	6	232.7
E256	7.19	437	6	231.8
E257	7.28	449	6	244.4
E258	7.68	463	6	233.2
E259	6.98	423	6	241.9
E260	7.24	437	6	
E261	7.3	449	6	241.0
E262	7.69	463	6	246.8
E263				154.9
E264	1.12	419	7	
E265	1.11	417	7	
E270				140.5
E271				205.9
E273				207.4
E275	7.39	445	6	244.0
E277	5.41	364	1	131.4
E280	1.25	432	7	
E281	5.89	471	1	223.6
E282	5.88	471	1	221.7
E283	5.90	471	1	222.4

Таблиця 4

Аналітичні дані – Час утримування ( $R_t$  у хвиликах), пік (МН)-, методика LCMS і температури плавлення (температура плавлення позначна як т.пл.

Спол. №	$R_t$	[M-H] <sup>+</sup>	Методика LCMS	т.пл. (°C)
E209	6.15	389	6	
E210	6.49	403	6	241.5
E216	0.88	399	13	246.2
E211	6.55	415	6	237.3

#### Оптичне обертання

- Для деяких сполук оптичне обертання вимірювали, використовуючи поляриметр Perkin Elmer 341 (результати наведені в Таблиці 5).  $[\alpha]_D^{20}$  вказує на оптичне обертання, виміряне з використанням світла з довжиною хвилі 589 нм або 365 нм при температурі 20 °C. Довжина шляху кювети складає 1 дм. За фактичним значенням вказана концентрація розчину, яку використовували для виміру оптичного обертання. Усі виміри проводили в метанолі, за винятком сполук № E282 і E283. Для вимірів у разі сполук № E282 і E283 як розчинник використовували DMF.

Таблиця 5

#### Оптичне обертання

Спол. №	$[\alpha]_D^{20}$	Довж. хвилі (нм)	Концентрація (мас./об.%)
E24	-69.33°	365	0.1428
E30	+10.15°	589	0.2068
E17	+13.74°	589	0.2402
E21	+12.18°	589	0.3858
E19	+18.58°	589	0.3714
E20	+17.10°	589	0.4270
E18	+12.90°	589	0.4652
E22	+11.19°	589	0.4112
E26	+7.32°	589	0.4374
E25	+17.01°	589	0.4468
E28	+16.86°	589	0.4924
E27	+12.00°	589	0.4250

Спол. №	$[\alpha]_D^{20}$	Довж. хвилі (нм)	Концентрація (мас./об.%)
E29	+12.23°	589	0.4906
E23	+15.64°	589	0.4412
E126	-11.93°	589	0.3940
E128	-12.14°	589	0.3542
E129	+14.83°	589	0.4720
E131	+10.84°	589	0.3966
E132	+12.07°	589	0.4392
E133	+10.20°	589	0.4214
E134	-10.41°	589	0.3746
E137	+11.59°	589	0.3968
E138	+8.35°	589	0.4310
E139	+10.63°	589	0.4702

Спол. №	$[\alpha]_D^{20}$	Довж. хвилі (нм)	Концентрація (мас./об.%)
E149	+15.52°	589	0.4060
E148	+14.58°	589	0.4048
E146	+13.4°	589	0.2612
E145	+19.76°	589	0.5062
E140	+15.31°	589	0.3658
E144	+19.6°	589	0.3826
E142	+14.14°	589	0.4384
E196	+15.53°	589	0.4056
E195	-14.44°	589	0.4294
E198	-13.01°	589	0.3844
E197	-14.85°	589	0.3502

Спол. №	$[\alpha]_D^{20}$	Довж. хвилі (нм)	Концентрація (мас./об.%)
E199	-12.63°	589	0.3562
E189	+11.53°	589	0.2342
E172	+13.46°	589	0.327
E173	+11.85°	589	0.3206
E188	+13.39°	589	0.433
E187	+11.28°	589	0.3812
E207	+13.72°	589	0.532
E208	+15.34°	589	0.4888
E282	-24.61°	365	0.4064
E283	+26.05°	365	0.3916

## ЯМР

- Для ряду сполук реєстрували  $^1\text{H}$ -ЯМР спектри за допомогою спектрометрів Bruker DPX-360 або Bruker DPX-400 із стандартною послідовністю імпульсів, що працюють при 360 МГц і 400 МГц відповідно, використовуючи як розчинник  $\text{DMSO-d}_6$ . Хімічні зрушення ( $\delta$ ) наведені в мільйонних долях (м.д.) відносно тетраметилсилана (TMS), який використовували як внутрішньозонний стандарт.

## Сполука E137:

- $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 0,89 (т,  $J=7,4$  Гц, 3H), 1,37-1,50 (м, 1 H), 1,51-1,63 (м, 1 H), 2,57 (с, 3 H), 2,93 (дд,  $J=15,1$ , 7,8 Гц, 1 H), 3,00 (дд,  $J=15,1$ , 4,8 Гц, 1 H), 3,81 (с, 3 H), 3,90 (кв.т,  $J=7,4$ , 5,0 Гц, 1 H), 4,90 (д,  $J=5,2$  Гц, 1 H), 6,70 (т,  $J=1,8$  Гц, 1 H), 7,47 (т,  $J=1,7$  Гц, 1 H), 7,54 (дд,  $J=5,6$ , 2,1 Гц, 1 H), 7,56 (т,  $J=2,1$  Гц, 1 H), 7,60 (д,  $J=2,0$  Гц, 1 H), 8,61 (д,  $J=5,4$  Гц, 1 H), 9,82 (с, 1 H)

- $^{13}\text{C}$ -ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 9,79 (с, 1 C), 24,17 (с, 1 C), 29,58 (с, 1 C), 33,99 (с, 1 C), 55,33 (з, 1 C), 70,22 (з, 1 C), 101,07 (кв.,  $J=3,7$  Гц, 1 C), 105,05-105,28 (м, 2 C), 115,08 (с, 1 C), 116,85 (с, 1 C), 124,14 (кв.,  $J=272,1$  Гц, 1 C), 130,46 (кв.,  $J=31,5$  Гц, 1 C), 143,30 (с, 1 C), 144,17 (с, 1 C), 150,33 (с, 1 C), 153,91 (с, 1 C), 159,19 (с, 1 C), 159,73 (с, 1 C), 160,30 (с, 1 C).

## Сполука E190:

- $^1\text{H}$ -ЯМР (360 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 0,88 (т,  $J=7,3$  Гц, 3 H), 1,35-1,48 (м, 1 H), 1,48-1,60 (м, 1 H), 2,52 (с, 6 H), 2,89 (дд,  $J=15,0$ , 7,7 Гц, 1 H), 2,97 (дд,  $J=15,0$ , 5,1 Гц, 1 H), 3,73 (с, 3 H), 3,88 (кв.т,  $J=7,4$ , 5,1 Гц, 1 H), 4,91 (д,  $J=5,3$  Гц, 1 H), 6,29 (дт,  $J=11,0$ , 2,3 Гц, 1 H), 7,00-7,05 (м, 2 H), 7,38 (с, 2 H), 9,66 (с, 1 H).

## Сполука E205:

- $^1\text{H}$ -ЯМР (360 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 0,88 (т,  $J=7,4$  Гц, 3 H), 1,34-1,48 (м, 1 H), 1,48-1,60 (м, 1 H), 2,51 (с, 6 H), 2,89 (дд,  $J=15,0$ , 7,7 Гц, 1 H), 2,96 (дд,  $J=15,0$ , 4,8 Гц, 1 H), 3,74 (с, 3 H), 3,87 (кв.т,  $J=7,4$ , 5,1 Гц, 1 H), 4,90 (д,  $J=5,5$  Гц, 1 H), 6,49 (т,  $J=2,0$  Гц, 1 H), 7,18 (т,  $J=1,9$  Гц, 1 H), 7,23 (т,  $J=2,1$  Гц, 1 H), 7,38 (с, 2 H), 9,67 (с, 1H).

## Сполука E187:

- $^1\text{H}$ -ЯМР (360 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 0,89 (т,  $J=7,4$  Гц, 3 H), 1,37-1,61 (м, 1 H), 1,37-1,61 (м, 1 H), 2,57 (с, 3 H), 2,91 (дд,  $J=15,0$ , 8,1 Гц, 1 H), 2,99 (дд,  $J=15,0$ , 4,8 Гц, 1 H), 3,88 (кв.т,  $J=7,5$ , 5,0 Гц, 1 H), 4,94 (д,  $J=5,2$  Гц, 1 H), 7,42 (дд,  $J=11,0$ , 6,2 Гц, 2 H), 7,56 (дд,  $J=5,4$ , 2,1 Гц, 1 H), 7,61 (д,  $J=2,0$  Гц, 1 H), 8,61 (д,  $J=5,4$  Гц, 1 H), 9,95 (с, 1 H).

## Сполука E200:

- $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 0,99 (т,  $J=7,3$  Гц, 3 H), 2,50 (с, 6 H), 3,07 (кв.д.,  $J=7,2$ , 5,5 Гц, 2 H), 3,84 (с, 2 H), 7,26 (дд,  $J=8,8$ , 2,0 Гц, 1 H), 7,30 (д,  $J=8,8$  Гц, 1 H), 7,36 (с, 2 H), 7,69 (д,  $J=2,0$  Гц, 1 H), 8,28 (т,  $J=5,5$  Гц, 1 H), 9,68 (с, 1 H)

## Сполука E180:

<sup>1</sup>H-ЯМР (360 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,31-0,40 (м, 2 Н), 0,56-0,65 (м, 2 Н), 2,50 (с, 6 Н), 2,53-2,63 (м, 1 Н), 3,81 (с, 2 Н), 7,26 (дд, J=8,8, 2,2 Гц, 1 Н), 7,31 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 7,35 (с, 2 Н), 7,69 (д, J=2,2 Гц, 1 Н), 8,39 (д, J=4,1 Гц, 1 Н), 9,72 (с, 1Н).

Сполука E182:

5 <sup>1</sup>H-ЯМР (360 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,32-0,37 (м, 2 Н), 0,59-0,65 (м, 2 Н), 2,50 (с, 6 Н), 2,54-2,63 (м, 1 Н), 3,83 (с, 2 Н), 6,78-6,83 (м, 1 Н), 7,33 (с, 2 Н), 7,38 (т, J=8,2 Гц, 1 Н), 7,51 (дд, J=8,2, 2,1 Гц, 1 Н), 7,64-7,69 (м, 1 Н), 8,41 (д, J=4,1 Гц, 1 Н), 9,82 (с, 1 Н).

Сполука E153:

10 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,99 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 2,50 (с, 6 Н), 3,07 (кв.д., J=7,2, 5,5 Гц, 1 Н), 3,85 (с, 2 Н), 7,06 (ддд, J=8,1,6,5, 1,6 Гц, 1 Н), 7,16 (тд, J=8,2, 1,5 Гц, 1 Н), 7,36 (с, 2 Н), 8,09 (тд, J=8,4, 1,5 Гц, 1 Н), 8,30 (т, J=5,5 Гц, 1 Н), 9,29 (с, 1 Н).

Сполука E188:

15 <sup>1</sup>H-ЯМР (360 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,88 (т, J=7,4 Гц, 3 Н), 1,36-1,60 (м, 1 Н), 1,36-1,60 (м, 1 Н), 2,52 (с, 6 Н), 2,89 (дд, J=15,0, 7,7 Гц, 1 Н), 2,97 (дд, J=15,0, 4,8 Гц, 1 Н), 3,88 (т.кв, J=7,4, 5,0 Гц, 1 Н), 4,91 (д, J=5,3 Гц, 1 Н), 7,41 (дд, J=11,0, 6,2 Гц, 2 Н), 7,40 (с, 2 Н), 9,93 (с, 1 Н).

Сполука E186:

20 <sup>1</sup>H-ЯМР (360 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,89 (т, J=7,4 Гц, 3 Н), 1,37-1,61 (м, 1 Н), 1,37-1,61 (м, 1 Н), 2,57 (с, 3 Н), 2,91 (дд, J=15,0, 7,7 Гц, 1 Н), 2,99 (дд, J=15,0, 4,9 Гц, 1 Н), 3,73 (с, 3 Н), 3,89 (т.кв, J=7,4, 5,1 Гц, 1 Н), 4,94 (д, J=5,2 Гц, 1 Н), 6,30 (дт, J=11,1, 2,2 Гц, 1 Н), 7,01-7,06 (м, 1 Н), 7,02 (д, J=2,3 Гц, 1 Н), 7,55 (дд, J=5,4, 2,1 Гц, 1 Н), 7,60 (д, J=2,0 Гц, 1 Н), 8,60 (д, J=5,4 Гц, 1 Н), 9,70 (с, 1 Н).

Сполука E127:

25 <sup>1</sup>H-ЯМР (360 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,88 (т, J=7,4 Гц, 3 Н), 1,36-1,59 (м, 1 Н), 1,36-1,59 (м, 1 Н), 2,51 (с, 6 Н), 2,89 (дд, J=15,0, 7,9 Гц, 1 Н), 2,97 (дд, J=15,0, 4,8 Гц, 1 Н), 3,88 (т.кв, J=7,5, 5,0 Гц, 1 Н), 4,92 (д, J=5,2 Гц, 1 Н), 7,21-7,31 (м, J=10,0, 10,0, 8,5, 2,4 Гц, 1 Н), 7,39 (с, 2 Н), 7,86-7,94 (м, J=9,2, 9,2, 5,3, 2,5 Гц, 1 Н), 9,31 (с, 1 Н).

Сполука E235:

30 <sup>1</sup>H-ЯМР (360 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 2,53 (с, 6 Н), 2,79 (с, 3 Н), 2,88 (т, J=6,5 Гц, 2 Н), 2,99 (с, 3 Н), 3,08 (т, J=6,5 Гц, 2 Н), 7,26 (дд, J=8,8, 2,1 Гц, 1 Н), 7,30 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 7,39 (с, 2 Н), 7,69 (д, J=2,0 Гц, 1 Н), 9,69 (с, 1 Н).

Сполука E234:

<sup>1</sup>H-ЯМР (360 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 2,79 (с, 3 Н), 2,87 (т, J=6,5 Гц, 2 Н), 2,99 (с, 3 Н), 3,08 (т, J=6,5 Гц, 2 Н), 7,25-7,37 (м, 2 Н), 7,38 (с, 2 Н), 7,64 (ддд, J=13,8, 7,3, 2,3 Гц, 1 Н), 9,69 (с, 1 Н).

Сполука E130:

35 <sup>1</sup>H-ЯМР (360 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,88 (т, J=7,4 Гц, 3 Н), 1,35-1,48 (м, 1 Н), 1,47-1,60 (м, 1 Н), 2,56 (с, 3 Н), 2,90 (дд, J=15,0, 8,1 Гц, 1 Н), 2,98 (дд, J=15,0, 4,4 Гц, 1 Н), 3,88 (кв.т, J=7,6, 4,9 Гц, 1 Н), 4,95 (д, J=5,2 Гц, 1 Н), 7,21-7,32 (м, 1 Н), 7,60 (д, J=2,0 Гц, 1 Н), 7,55 (дд, J=5,4, 2,1 Гц, 1 Н), 7,87-7,94 (м, 1 Н), 8,59 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 9,36 (с, 1 Н).

Сполука E167:

40 <sup>1</sup>H-ЯМР (360 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,99 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 2,50 (с, 6 Н), 3,07 (кв.д., J=7,2, 5,4 Гц, 2 Н), 3,84 (с, 2 Н), 7,25-7,38 (м, 4 Н), 7,64 (ддд, J=13,6, 7,2, 2,6 Гц, 1 Н), 8,31 (т, J=5,5 Гц, 1 Н), 9,72 (с, 1 Н).

Сполука E189:

45 <sup>1</sup>H-ЯМР (360 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,16 (д, J=6,2 Гц, 3 Н), 2,51 (с, 6 Н), 2,86-2,98 (м, 2 Н), 4,07-4,18 (м, 1 Н), 4,94 (д, J=4,8 Гц, 1 Н), 7,22-7,31 (м, J=10,0, 10,0, 8,4, 2,3 Гц, 1 Н), 7,37 (с, 2 Н), 7,85-7,93 (м, J=9,2, 9,2, 5,3, 2,5 Гц, 1 Н), 9,32 (с, 1 Н).

SFC-MS

Для деяких сполук проводили SFC-MS-виміри (способом хроматографії в надкритичному флюїді – мас-спектрометрії) за допомогою аналітичної SFC-системи від Berger Instruments (Ньюарк, Делавер, США), що включає керуючий модуль подвійного насоса (FCM-1200) для доставки діоксиду вуглецю (CO<sub>2</sub>), і модифікатор, модуль термоконтроля для нагрівання колонки (TCM2100) з контролем температури в діапазоні 1-150 °C і клапани вибору колонки (Valco, VICI, Х'юстон, Техас, США) для шести різних колонок. Фотодіодний матричний детектор (Agilent 1100, Вальдбронн, Німеччина) обладнаний проточною кюветою високого тиску (аж до 400 бар) і сконфігурований з автоматичним пробовідбірником CTC LC Mini PAL (Leap Technologies, Каррборо, Північна Кароліна, США). ZQ-масс-спектрометр (Waters, Мілфорд, Массачусетс, США) з ортогональною поверхнею Z-електророзпилювача спарений з SFC-системою. Інструментальний контроль, збір даних і обробку проводили за допомогою інтегрованої платформи, що складається з програмного забезпечення SFC ProNTo і програмного забезпечення Masslynx.

Для сполуки № E24 при скринінгу з використанням 4 різних колонок (Chiralcel OJ-H, Chiralpak AD-H, Chiralcel OD-H і Chiralpak AS-H; 500(4,6 мм; Daicel Chemical Industries Ltd) і 3 різних розчинників (MeOH, EtOH, 2-пропанол; розчинник містить 0,2 % 2-пропіламіна) було виявлено, що енантіомерний надлишок складає 100 %. SFC-MS проводили на одній з вищезазначених колонок при швидкості потоку 3 мл/хв. Дві рухомі фази (рухома фаза А: CO<sub>2</sub>; рухома фаза В: один з вищезазначених розчинників, що містять 0,2 % 2-пропіламіна) використовували, щоб задати умови від 10 % В до 40 % В при 18,75 хв. Потім використовували градієнт від 40 % В до 50 % В при 2 хв і підтримували протягом 3,6 хв. Температуру колонки встановлювали при 50 °С.

Ті ж умови для SFC-MS, що і в разі сполуки № E24, використовували для SFC-MS-вимірювань у разі сполук № E10, E17, E19, E20, E18, E22, E126, E208, E207, E144, E198, E197, E199 і E189. Для всіх цих сполук було знайдено, що в умовах скринінгу енантіомерний надлишок складає 100 %.

Для сполуки № E30 було знайдено, що енантіомерна чистота складає 97,48 % у разі проведення SFC-MS на колонці Chiralcel OJ-H (500(4,6 мм) (Daicel Chemical Industries Ltd) при швидкості потоку 3 мл/хв. Дві рухомі фази (рухома фаза А: CO<sub>2</sub>; рухома фаза В: EtOH, що містить 0,2 % 2-пропіламіна) використовували, щоб задати умови від 10 % В до 40 % В при 18,75 хв. Потім використовували градієнт від 40 % В до 50 % В при 2 хв і підтримували протягом 3,6 хв. Температуру колонки встановлювали при 50 °С.

Ті ж умови для SFC-MS, що і в разі сполуки № E30, використовували для SFC-MS-вимірювань у разі сполуки № E137. Ті ж умови також використовували для SFC-MS-вимірювань у разі сполуки № E139. У цих умовах знаходили, що енантіомерна чистота складає 93,57 %. Ті ж умови також використовували для SFC-MS-вимірювань у разі сполуки № E172. У цих умовах знаходили, що енантіомерна чистота складає 97,73 %. Ті ж умови також використовували для SFC-MS-вимірювань у разі сполуки № E173. У цих умовах знаходили, що енантіомерна чистота складає 97,29 %. Ті ж умови також використовували для SFC-MS-вимірювань у разі сполуки № E145. У цих умовах знаходили, що енантіомерна чистота складає 99,01 %.

Для сполуки № E129 було знайдено, що енантіомерна чистота складає 96,83 % у разі проведення SFC-MS на колонці Chiralcel OJ-H (500(4,6 мм) (Daicel Chemical Industries Ltd) при швидкості потоку 3 мл/хв. Дві рухомі фази (рухома фаза А: CO<sub>2</sub>; рухома фаза В: MeOH, що містить 0,2 % 2-пропіламіна) використовували, щоб задати умови від 10 % В до 40 % В при 18,75 хв. Потім використовували градієнт від 40 % В до 50 % В при 2 хв і підтримували протягом 3,6 хв. Температуру колонки встановлювали при 50 °С.

Для сполуки № E21 було знайдено, що енантіомерна чистота складає 99,40 % у разі проведення SFC-MS на колонці Chiralcel OD-H (500(4,6 мм) (Daicel Chemical Industries Ltd) при швидкості потоку 3 мл/хв. Дві рухомі фази (рухома фаза А: CO<sub>2</sub>; рухома фаза В: MeOH, що містить 0,2 % 2-пропіламіна) використовували, щоб задати умови від 10 % В до 40 % В при 18,75 хв. Потім використовували градієнт від 40 % В до 50 % В при 2 хв і підтримували протягом 3,6 хв. Температуру колонки встановлювали при 50 °С.

Ті ж умови для SFC-MS, що і в разі сполуки № E21, використовували для SFC-MS-вимірювань у разі сполуки № E25. У цих умовах знаходили, що енантіомерна чистота складає 99,76 %.

Для сполуки № E26 було знайдено, що енантіомерна чистота складає 99,36 % у разі проведення SFC-MS на колонці Chiralcel OD-H (500 × 4,6 мм) (Daicel Chemical Industries Ltd) при швидкості потоку 3 мл/хв. Дві рухомі фази (рухома фаза А: CO<sub>2</sub>; рухома фаза В: EtOH, що містить 0,2 % 2-пропіламіна) використовували, аби задати умови від 10 % В до 40 % В при 18,75 хв. Потім використовували градієнт від 40 % В до 50 % В при 2 хв і підтримували протягом 3,6 хв. Температуру колонки встановлювали при 50 °С.

Для сполуки № E28 було знайдено, що енантіомерна чистота складає 97,52 % в разі проведення SFC-MS на колонці Chiralpak AD-H (500 × 4,6 мм) (Daicel Chemical Industries Ltd) при швидкості потоку 3 мл/хв. Дві рухомі фази (рухома фаза А: CO<sub>2</sub>; рухома фаза В: метанол, що містить 0,2 % 2-пропіламіна) використовували, щоб задати умови від 10 % В до 40 % В при 18,75 хв. Потім використовували градієнт від 40 % В до 50 % В при 2 хв і підтримували протягом 3,6 хв. Температуру колонки встановлювали при 50 °С.

Ті ж умови для SFC-MS, що і в разі сполуки № E28, використовували для SFC-MS-вимірювань в разі сполуки № E133. У цих умовах знаходили, що енантіомерна чистота складає 98,34 %. Ті ж умови також використовували для SFC-MS-вимірювань у разі сполуки № E187. У цих умовах знаходили, що енантіомерна чистота складає 97,87 %.

Для сполуки № E27 було знайдено, що енантіомерна чистота складає 98,69 % в разі проведення SFC-MS на колонці Chiralpak AD-H (500 × 4,6 мм) (Daicel Chemical Industries Ltd) при швидкості потоку 3 мл/хв. Дві рухомі фази (рухома фаза А: CO<sub>2</sub>; рухома фаза В: EtOH, що

містить 0,2 % 2-пропіламіна) використовували, аби задати умови від 10 % В до 40 % В при 18,75 хв. Потім використовували градієнт від 40 % В до 50 % В при 2 хв і підтримували протягом 3,6 хв. Температуру колонки встановлювали при 50 °С.

Ті ж умови для SFC-MS, що і в разі сполуки № E27, використовували для SFC-MS-вимірювань у випадку сполуки № E128. У цих умовах знаходили, що енантіомерна чистота складає 99,30 %. Ті ж умови також використовували для SFC-MS-вимірювань у випадку сполуки № E132. У цих умовах знаходили, що енантіомерна чистота складає 97,11 %. Ті ж умови також використовували для SFC-MS-вимірювань у разі сполуки № E138. У цих умовах знаходили, що енантіомерна чистота складає 96,77 %. Ті ж умови також використовували для SFC-MS-вимірювань у разі сполуки № E148. У цих умовах знаходили, що енантіомерна чистота складає 99,25 %. Ті ж умови також використовували для SFC-MS-вимірювань у разі сполуки № E149. У цих умовах знаходили, що енантіомерна чистота складає 99,11 %.

Для сполуки № E29 було знайдено, що енантіомерна чистота складає 97,89 % у разі проведення SFC-MS на колонці Chiralpak AD-H (500 × 4,6 мм) (Daicel Chemical Industries Ltd) при швидкості потоку 3 мл/хв. Дві рухомі фази (рухома фаза А: CO<sub>2</sub>; рухома фаза В: 2-пропанол, що містить 0,2 % 2-пропіламіна) використовували, щоб задати умови від 10 % В до 40 % В при 18,75 хв. Потім використовували градієнт від 40 % В до 50 % В при 2 хв і підтримували протягом 3,6 хв. Температуру колонки встановлювали при 50 °С.

Для сполуки № E131 було знайдено, що енантіомерна чистота складає 99,60 % у разі проведення SFC-MS на колонці Chiralpak AD-H (500 × 4,6 мм) (Daicel Chemical Industries Ltd) при швидкості потоку 3 мл/хв. Дві рухомі фази (рухома фаза А: CO<sub>2</sub>; рухома фаза В: MeOH, що містить 0,2 % 2-пропіламіна) використовували, аби задати умови від 10 % В до 40 % В при 18,75 хв. Потім використовували градієнт від 40 % В до 50 % В при 2 хв і підтримували протягом 3,6 хв. Температуру колонки встановлювали при 50 °С.

Ті ж умови для SFC-MS, що і в разі сполуки № E131, використовували для SFC-MS-вимірювань у разі сполуки № E146. У цих умовах знаходили, що енантіомерна чистота складає 99,55 %. Ті ж умови також використовували для SFC-MS-вимірювань у разі сполуки № E142. У цих умовах знаходили, що енантіомерна чистота складає 99,09 %.

Для сполуки № E282 було знайдено, що енантіомерна чистота складає 100 % у разі проведення SFC-MS на колонці Chiralpak AD-H (500(4,6 мм) (Daicel Chemical Industries Ltd) при швидкості потоку 3 мл/хв. Використовували дві рухомі фази (рухома фаза А: CO<sub>2</sub>; рухома фаза В: метанол, що містить 0,2 % 2-пропіламіна). Спочатку 15 % В підтримували протягом 17,16 хв. Потім використовували градієнт від 15 % В до 50 % В при 7 хв і підтримували протягом 1,34 хв. Температуру колонки встановлювали при 50 °С. Даний вимір порівнювали з рацемічною сумішшю.

Для сполуки № E196 було знайдено, що енантіомерна чистота складає 93,73 % у разі проведення SFC-MS на колонці Chiralpak AS-H (500 × 4,6 мм) (Daicel Chemical Industries Ltd) при швидкості потоку 3 мл/хв. Використовували дві рухомі фази (рухома фаза А: CO<sub>2</sub>; рухома фаза В: етанол, що містить 0,2 % 2-пропіламіна). Спочатку 15 % В підтримували протягом 18 хв. Потім використовували градієнт від 15 % В до 50 % В при 3,5 хв і підтримували протягом 3,1 хв. Температуру колонки встановлювали при 50 °С.

Для сполуки № E195 було знайдено, що енантіомерна чистота складає 99,51 % у разі проведення SFC-MS на колонці Chiralpak AS-H (500 × 4,6 мм) (Daicel Chemical Industries Ltd) при швидкості потоку 3 мл/хв. Дві рухомі фази (рухома фаза А: CO<sub>2</sub>; рухома фаза В: етанол, що містить 0,2 % 2-пропіламіна) використовували, аби задати умови від 10 % В до 40 % В при 18,75 хв. Потім використовували градієнт від 40 % В до 50 % В при 2 хв і підтримували протягом 3,6 хв. Температуру колонки встановлювали при 50 °С.

#### Д. Фармакологічні приклади

##### Приклад D.1a: візуалізація потоку Ca<sup>2+</sup> (FLIPR) (протокол А)

Стабільна експресія у клітинах ссавців, загалом, і в щурячих клітинах GH4C1, зокрема, клонів кДНК, що кодують людську α7-послідовність дикого типу (hα7-wt nAChR) і в яких кодуєча область розташована по ходу за промотором, має результатом появу функціональних α7-nAChR на поверхні клітин ссавців. Дана методика забезпечила потужний спосіб оцінки функції α7-білка дикого типу. Приймаючи до уваги той факт, що катіонна проникність нікотинового α7-рецептора бажано сприяє кальцію, флуоресцентну візуалізацію потоку Ca<sup>2+</sup> через hα7-wt nAChR, що стабільно експресує в клітинній лінії GH4C1, використовували як перший спосіб аналізу модулюючої активності сполук за даним винаходом.

#### Матеріали

##### а) Буфер для аналізу

Буферний фізіологічний розчин по Хенксу (HBSS, Invitrogen, Бельгія), що містить добавку 10 мМ HEPES (Invitrogen, Бельгія),  $\text{CaCl}_2$  до кінцевої концентрації 5 мМ, 0,1 % бичачого сироваткового альбуміну (Sigma-Aldrich NV, Бельгія), 2,5 мМ пробенецид (Sigma-Aldrich NV, Бельгія).

5 б) Чутливий до кальцію барвник Fluo-4AM

Fluo-4AM (Molecular Probes, США) розчиняли в DMSO, що містить 10 % плуронової кислоти (Molecular Probes, США), отримуючи вихідний розчин, який ділили на аліквоти і зберігали при  $-20^\circ\text{C}$  до подальшого використання. За день до експерименту вихідний розчин Fluo-4AM розморожували і розводили в DMEM/F12 (Invitrogen, Бельгія), отримуючи кінцеву концентрацію 4 мкМ.

10 с) 96-лункові планшети

96-лункові чорні/прозорі планшети BD Bioscoat, з покриттям полі-D-лізіна (BD Biosciences, Бельгія)

15 d) Вимір потоку кальцію

Планшет-рідер для флуориметрической візуалізації (FLIPR, Molecular Devices Corporation, Саннівейл, США) використовували для виміру сигналів внутрішньоклітинного потоку вільного кальцію.

Спосіб проведення аналізу

Моношари клітин, що експресують  $\text{h}\alpha 7\text{-wt nAChR}$ , вирощували в багатолункових планшетах, зокрема в 96-лункових планшетах з чорними боками і прозорим дном, покритих полі-D-лізином, протягом 24 годин перед навантаженням флуоресцентним індикатором на кальцій, у конкретному варіанті здійснення навантаженням Fluo-3 або Fluo-4AM протягом аж до 90 хв, у бажаному варіанті здійснення навантаженням Fluo-4AM протягом аж до 90 хв і в найбажанішому варіанті здійснення навантаженням Fluo-4AM протягом аж до 60 хв.

Активність РАМ детектували в реальному часі, застосовуючи сполуки, що підлягають випробуванню, до навантажених клітин разом з агоністом нікотинного  $\alpha 7$ -рецептора при постійному моніторингу клітинної флуоресценції в FLIPR. Сполуки, що дають максимальні флуоресцентні відповіді, більші, ніж відповідь, обумовлена одним агоністом, розглядали як РАМ для  $\alpha 7\text{-nAChR}$ . У конкретному варіанті здійснення агоністом нікотинного  $\alpha 7$ -рецептора був холін, у бажанішому варіанті здійснення холін застосовували в субмаксимальній концентрації 100 мкМ. У додатковому варіанті здійснення даного винаходу сполуки, що підлягають випробуванню, застосовували до введення агоніста нікотинного  $\alpha 7$ -рецептора, у конкретному варіанті здійснення не більше ніж за 20 хв до введення агоніста, у більш бажаному варіанті здійснення не більше ніж за 10 хв до введення агоніста і в ще більш бажаному варіанті здійснення за 10 хв до введення агоніста.

Контрольну відповідь на холін розраховували для кожного планшета з різниці в максимумі флуоресценції в лунках, в які додавали або холін, або лише буфер для аналізу. Сполуки за даним винаходом випробовували в діапазоні концентрацій від 0,1 мкМ до 50 мкМ. Сполуки розглядали як такі, що мають перспективну активність, коли їх ефективність складала щонайменше 500 % у разі випробування при концентрації, при якій вони є максимально ефективними, типово в діапазоні від 0,1 мкМ до 50 мкМ (ефективність 100 мкМ холіну визначали як 100 % у відсутності РАМ). Сполуки також мають потенціюючий ефект на відповідь до холіну при проведенні електрофізіологічних вимірів методом фіксації напруги в конфігурації цілої клітини на клітинах GH4C1, стабільно гіперекспресуючих людський  $\alpha 7$ -рецептор дикого типу.

45 Приклад D.1b: візуалізація потоку  $\text{Ca}^{2+}$  (FDSS) (протокол B)

Матеріали

а) Буфер для аналізу

Буферний фізіологічний розчин по Хенксу (HBSS, Invitrogen, Бельгія), що містить добавку 10 мМ HEPES (Invitrogen, Бельгія),  $\text{CaCl}_2$  до кінцевої концентрації 5 мМ, 0,1 % бичачого сироваткового альбуміну (Sigma-Aldrich NV, Бельгія).

б) Чутливий до кальцію барвник Fluo-4AM

Fluo-4AM (Molecular Probes, США) розчиняли в DMSO, що містить 10 % плуронової кислоти (Molecular Probes, США), отримуючи вихідний розчин, який розводили в буфері для аналізу, що містить добавку 5 мМ пробенецида (Sigma-Aldrich NV, Бельгія), до кінцевої концентрації 2 мкМ.

с) 384-лункові планшети

384-лункові чорні/прозорі планшети, заздалегідь покриті PDL (Corning Incorporated, США)

д) Вимір потоку кальцію

Для виміру сигналів внутрішньоклітинного потоку вільного кальцію використовували функціональну систему лікарського скринінгу (FDSS, Hamamatsu).

## Спосіб проведення аналізу

Моношари клітин, експресуючих  $\alpha 7$ -wt nAChR, вирощували в багатолункових планшетах, зокрема в 384-лункових планшетах з чорними боками і прозорим дном, покритих полі-D-лізином, протягом 24 годин перед навантаженням флуоресцентним індикатором на кальцій, у конкретному варіанті здійснення перед навантаженням Fluo-4AM протягом аж до 120 хв.

Активність РАМ детектували в реальному часі, застосовуючи сполуки, що підлягають випробуванню, до навантажених клітин разом з агоністом нікотинового  $\alpha 7$ -рецептора при постійному моніторингу клітинної флуоресценції в FDSS. Сполуки, що дають максимальні флуоресцентні відповіді, більші, ніж відповідь, обумовлену одним агоністом, розглядали як РАМ для  $\alpha 7$ -nAChR. У конкретному варіанті здійснення агоністом нікотинового  $\alpha 7$ -рецептора був холін, у більш бажаному варіанті здійснення холін застосовували в субмаксимальній концентрації 100 мкМ. У додатковому варіанті здійснення даного винаходу сполуки, що підлягають випробуванню, застосовували до введення агоніста нікотинового  $\alpha 7$ -рецептора, у конкретному варіанті здійснення не більше ніж за 10 хв до введення агоніста.

Контрольну відповідь на холін розраховували для кожного планшета з різниці в максимумі флуоресценції в лунках, в які додавали або холін, або лише буфер для аналізу. Сполуки за даним винаходом випробовували в діапазоні концентрацій від 0,01 мкМ до 30 мкМ. Сполуки розглядали як такі, що мають перспективну активність, коли вони потенціювали сигнал холіну щонайменше на 500 % при випробуванні з концентрацією 30 мкМ (ефективність 100 мкМ холіну визначали як 100 % у відсутності РАМ). Сполуки також мають потенціюючий ефект на відповідь до холіну при проведенні електрофізіологічних вимірів методом фіксації напруги в конфігурації цілої клітини на клітинах GH4C1, що стабільно гіперекспресують людський  $\alpha 7$ -рецептор дикого типу.

## Приклад D.2: Реєстрація струму при фіксації напруги

Реєстрація при фіксації напруги стосовно клітин ссавців надала потужний спосіб оцінки функції мембранозв'язаних білків, для яких передбачається, що вони є субодиницями лігандзалежних іонних каналів. Активація таких білків ендogenousними або екзогенними лігандами викликає відкриття пори, пов'язаної з рецептором, через яку іони течуть по своєму електрохімічному градієнту. У разі рекомбінатної клітинної лінії GH4C1, що експресує  $\alpha 7$ -wt nAChR, бажана проникність даного рецептора відносно кальцію означає, що кальцій втікає в клітину після активації, що викликається ACh, холіном і іншими нікотиновими лігандами, викликаючи кальцієвий тік. Оскільки даний рецептор швидко десенсибілізується у присутності агоніста, важливо використовувати систему введення, яка здатна до вельми швидкого перемикання розчинів (<100 мс), аби запобігти частковій або повній десенсибілізації рецепторних відповідей, співпадаючих з часом введення агоніста. Отже, друга зручна методика оцінки підвищення нікотинової ефективності є реєстрацією при фіксації напруги на клітинах GH4C1, що експресують  $\alpha 7$ -wt nAChR, у поєднанні з системою швидкого введення.

## Матеріали

## а) Буфер для аналізу

Зовнішній розчин для реєстрації складався з 152 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 1 мМ  $MgCl_2$ , 1 мМ кальцію, 10 мМ HEPES; pH 7,3. Внутрішній розчин для реєстрації складався з 140 мМ CsCl, 10 мМ HEPES, 10 мМ EGTA, 1 мМ  $MgCl_2$ , pH 7,3.

б) Реєстрацію при фіксації напруги проводили, використовуючи петч-кламп-підсилювач (Multiclamp 700A, Axon Instruments, Каліфорнія, США). Для клітин GH4C1, що експресують  $\alpha 7$ -wt nAChR, вимір при фіксації напруги проводили в конфігурації цілої клітини (Hamill у соавт., 1981), використовуючи боросилікатний скляний електрод з напругою на наконечнику 1,5-3 МОм при заповненні внутрішнім розчином для реєстрації. Реєстрацію проводили на клітинах з мембранним опором >500 МОм і, бажаніше, 1 ГОм і з послідовним опором <15 МОм при компенсації щонайменше 60 % послідовного опору. Мембранний потенціал фіксували при -70 мВ.

## с) Агоністи

ACh, холін купували в Sigma-Aldrich NV, Бельгія.

## д) Введення сполук

16-канальну мікрорідинну систему Dynflow DF-16 (Celletricon, Швеція) для швидкого перемикання розчинів (дозвільний час перемикання <100 мс) використовували для введення контролю, агоніста і РАМ-сполук у клітини GH4C1, що експресують  $\alpha 7$ -wt nAChR.

## Спосіб проведення аналізу

Клітини GH4C1, що експресують  $\alpha 7$ -wt nAChR, висівали в зовнішньому розчині для реєстрації в перфузійній камері Dynaflo і дозволяли їм осісти протягом аж до 20 хв.



Індивідуальні клітини в конфігурації цілої клітини прикріплювали до петч-піпетки і з її використанням обережно піднімали з дна камери, переносячи в безперервний перфузійний потік (12 мкл/хв) зовнішнього розчину для реєстрації. Активність РАМ детектували в реальному часі, заздалегідь застосовуючи сполуки, що підлягають випробуванню, до навантажених клітин з подальшим введенням агоніста нікотинового  $\alpha 7$ -рецептора при постійному моніторингу струму через клітинну мембрану. Сполуки, що дають струмові відповіді, більші, ніж відповідь, обумовлену одним агоністом, розглядали як РАМ для  $\alpha 7$ -nAChR. У конкретному варіанті здійснення агоніст нікотинового  $\alpha 7$ -рецептора активували неселективним нікотиновим агоністом, у більш бажаному варіанті здійснення агоністом був холін, і в ще більш бажаному варіанті здійснення холін застосовували в субмаксимальній концентрації 1 мМ. У додатковому варіанті здійснення даного винаходу сполуки, що підлягають випробуванню, застосовували до введення агоніста нікотинового  $\alpha 7$ -рецептора, у більш бажаному варіанті здійснення не більше ніж за 30 секунд до введення агоніста і, конкретніше, за 5 секунд до введення агоніста. Контрольну відповідь розраховували за площею під кривою струму, викликаного в кожній клітині у відповідь на застосування субмаксимальної концентрації холіну протягом 250 мс. Площа під кривою є інтегруванням повного струму за часом і є звичайним представленням сумарного іонного потоку через канал. Збільшення ефективності агоніста, викликане позитивним аллостеричним модулятором, розраховували як відсоток потенціювання "площі під кривою" (AUC) відповіді агоніста. Потенціювання, більше ніж контрольна AUC, викликане сполуками за винаходом, вказує на те, що для них можна чекати появи корисної терапевтичної активності. Значення  $EC_{50}$  (активність), максимальний ефект (% ефективності) і нахили по Хіллу оцінювали підгонкою даних до логістичного рівняння, використовуючи GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., Сан-Дієго, Каліфорнія).

Типи РАМ визначені вище на сторінках 19 і 20 даного опису.

$EC_{50}$  (або  $pEC_{50}$ ) визначали як концентрацію, що відноситься до половини максимального ефекту, коли отримували чітку сигмоїдальну криву з плато.  $EC_{50}$  (або  $pEC_{50}$ ) визначали як концентрацію, меншу, ніж максимальна концентрація у випадку, коли активність сполуки не досягала верхнього плато при максимальній концентрації (вказана в Таблиці 6 як "<5").

Таблиця 6

Активність (pEC<sub>50</sub>) (згідно прикладу D2) і % ефективність (згідно прикладу D1b) для ряду сполук

Ідентифікатор	pEC <sub>50</sub>	% ефективності	Тип РАРМ
E2	5.99	1392	3
E3	7.36	1938	4
E4	5.42	1546	
E5	5.93	2144	4
E6	6.07	2581	
E7	6.00	1625	2
E8	6.29	1345	0
E9	6.36	1200	
E10	5.98	3262	2
E11	6.86	341	
E12	5.65	1299	
E13	6.62	2300	0
E14	5.40	1067	
E15	6.96	1650	0
E16	6.28	1925	
E17	5.45	1286	
E18	5.48	1460	
E19	5.52	445	
E20	5.35	1474	
E21	5.75	1613	1
E22	6.07	1717	0
E23	5.66	3608	
E25	5.32	7623	2
E27	5.72	2669	1
E28	5.72	1850	1
E29	5.94	4058	1
E30	6.17	2922	2
E31	5.65	1449	2
E35	5.93	2345	3
E36	5.76	1910	4
E38	5.51	253	
E39	5.59	673.5	
E40	5.72	495	

Ідентифікатор	pEC <sub>50</sub>	% ефективності	Тип РАМ
E42	5.56	5135	
E43	5.70	1675	2
E44	6.18	3432	
E46	5.99	1455	
E47	5.82	697.5	
E48	<5		
E52	<4.52		
E54	5.64	2602	2
E55	6.28	1772	4
E57	5.97	3236	3
E58	6.47	4420	
E59	6.61	2752	4
E60	6.55	2717	0
E61	7.07	3349	
E62	7.52	4157	4
E63	7.22	1917	4
E64	6.28	3401	4
E65	7.15	2905	4
E66	6.62	3710	4
E67	6.35	3318	4
E68	6.98	4466	
E69	6.49	6312	
E71	6.21	2223	4
E72	6.47	4948	
E73	6.87	2850	4
E74	7.14	3825	4
E75	6.73	5421	4
E76	6.39	2294	
E77	7.40	3385	4
E78	6.51	5581	
E79	5.90	2450	
E108	5.87	2048	
E114	6.82	3808	
E115	6.80	3934	
E116	5.53	3861	
E117	6.72	2547	4

Ідентифікатор	pEC <sub>50</sub>	% ефективності	Тип РАМ
E118	6.16	2576	
E119	6.97	2536	4
E126	5.73	2331	2
E127	6.57	2696	2
E128	6.90	994	4
E129	6.61	1307	2
E130	6.57	5521	2
E131	5.86	3760	2
E132	6.62	4284	2
E133	6.44	4328	4
E134	5.98	2526	2
E135	6.26	4874	4
E136	6.81	4015	3
E137	6.98	2415	4
E138	6.53	3859	2
E139	6.49	3462	2
E140	5.79	2873	2
E141	5.86	961	2
E142	6.74	2094	4
E143	6.04	1367	4
E144	5.53	4417	
E145	5.61	2103	
E146	~6.44	2051	
E147	6.72	2825	3
E148	6.28	4247	
E149	5.86	1765	
E150	6.38	1947	2
E151	7.42	2064	4
E152	6.61	1665	2
E153	6.25	1790	2
E154	6.66	1824	2
E155	7.54	3139	1
E157	5.42	492	2
E158	5.86	328.5	1
E159	5.76	592.5	1
E160	5.67	1612	2

Ідентифікатор	pEC <sub>50</sub>	% ефективності	Тип РАМ
E161	5.88	1095	2
E162	5.54	623	1
E163	5.60	1202	4
E165	6.68	1373	1
E166	5.63	589	1
E167	6.21	1682	2
E168	6.29	1260	2
E169	6.53	1154	2
E170	7.40	1768	4
E171	6.30	1652	4
E172	6.52	2517	2
E173	6.39	3328	2
E174	6.79	1996	2
E175	6.26	1924	4
E176	7.57	2773	4
E177	6.66	1444	2
E178	7.44	1217	4
E179	7.01	1760	1
E180	6.52	2262	2
E181	6.29	2075	2
E182	6.48	1176	2
E183	7.57	717.5	1
E184	6.59	1324	2
E185	6.33	3341	2
E186	5.99	3867	4
E187	6.65	2023	2
E188	6.65	2505	2
E189	6.20	2035	2
E190	6.40	2937	2
E192	5.80	397	1
E193	~5.52	327	
E194	5.30	1191	
E195	5.44	1856	
E196	6.04	1286	2
E197	5.75	1803	2
E198	5.73	808	2

Ідентифікатор	pEC <sub>50</sub>	% ефективності	Тип РАРМ
E199	5.97	2128	2
E200	6.39	1920	2
E201	6.52	2069	2
E202	5.56	2039	2
E203	5.87	1972	2
E204	6.25	1557	0
E205	6.81	2862	2
E206	6.77	2964	4
E207	5.88	1885	2
E208	6.13	1792	2
E209	6.14	1463	2
E210	6.38	1337	2
E211	6.43	1259	2
E212	6.60	1143	2
E213	6.33	909	2
E214	6.88	730.5	2
E215	6.67	658	2
E216	6.22	576.5	4
E217			4
E218			4
E219	6.57	702.5	4
E220	5.69	645.5	
E221	6.68	620	4
E222	7.08	440	1
E223	6.50	603	
E224	6.69	599.5	1
E225	7.00	659.5	0
E226	6.92	711	1
E227	6.34	653.5	4
E228	6.69	489	
E229	6.87	680	4
E230	6.85	417	
E231	7.24	606.5	
E232	6.06	289	
E233	~7.53		
E234	7.21	459	

Ідентифікатор	pEC <sub>50</sub>	% ефективності	Тип РАМ
E235	7.54	419	
E236	6.92	391	
E237	6.39	522	
E238	6.24	382	
E239	6.90	372	
E240	6.31	628	
E241	6.86	653	
E242	7.02	675.5	
E243	6.69	802	
E244	7.50	701	
E245	6.40	614	
E246	6.56	494	
E247	6.67	663	
E248	6.97	421	
E249	6.95	418	4
E250	6.98	545.5	
E251	6.58	658	
E252	6.71	930	
E253	7.04	950	
E254	7.12	662	
E264	~7.54		
E265	7.43	616.5	
E275	5.98	1704	2
E277	5.20	2237	

#### Е. Приклади композицій

5 Термін "активний інгредієнт", використаний в описі даних прикладів, відноситься до кінцевої сполуки формули (I), її фармацевтично прийнятним солям, сольватам і стереохімічно ізомерним формам.

Типові приклади прописів для складання рецептури винаходу наведені нижче:

##### 1. Таблетки

Активний інгредієнт від 5 до 50 мг

Дикальційфосфат 20 мг

Лактоза 30 мг

Тальк 10 мг

Стеарат магнію 5 мг

Картопляний крохмаль до 200 мг

10 У даному прикладі активний інгредієнт може бути замінений тією ж кількістю будь-якої із сполук за даним винаходом, зокрема тією ж кількістю будь-якої з проілюстрованих сполук.

##### 2. Суспензія

Готували водну суспензію для перорального введення, так що кожен 1 мл містить від 1 до 5 мг однієї з активних сполук, 50 мг натрій-карбоксиметилцелюлози, 1 мг бензоату натрію, 500 мг сорбіту і воду до 1 мл

15 3. Форма, що ін'єкується

Парентеральну композицію готували, перемішуючи 1,5 % по масі активного інгредієнта за даним винаходом у 10 % за об'ємом пропіленгліколя у воді.

4. Мазь

Активний інгредієнт	від 5 до 1000 мг
Стеариловий спирт	3 г
Ланолін	5 г
Біла нафта	15 г
Вода	до 100 г

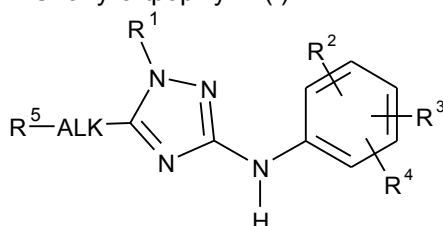
5 У даному прикладі активний інгредієнт може бути замінений тією ж кількістю будь-якої із сполук за даним винаходом, зокрема тією ж кількістю будь-якої з проілюстрованих сполук.

Прийнятні варіанти не повинні розглядатись як вихід за межі обсягу винаходу. Буде очевидно, що в описаний таким чином винахід фахівцями в даній галузі можуть бути внесені різні варіанти.

10

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



15 або її стереоізомерна форма, де

R<sup>1</sup> є незаміщеним фенілом; незаміщеним бензодіоксан-6-ілом; незаміщеним піридинілом або фенілом, або піридинілом, заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, трифторметилу, трифторметокси, C<sub>1-3</sub>алкілу, C<sub>1-3</sub>алкілокси, C<sub>1-3</sub>алкілоксіC<sub>1-3</sub>алкілу, C<sub>1-3</sub>алкіламіно, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, C<sub>3-6</sub>циклоалкілокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкіламіно, (C<sub>3-6</sub>циклоалкіл)C<sub>1-3</sub>алкілу, (C<sub>3-6</sub>циклоалкіл)C<sub>1-3</sub>алкілокси і (C<sub>3-6</sub>циклоалкіл)C<sub>1-3</sub>алкіламіно;

20

R<sup>2</sup> є воднем, галогеном, C<sub>1-3</sub>алкілом, C<sub>1-3</sub>алкілокси або трифторметокси;

R<sup>3</sup> є воднем, галогеном або трифторметилом;

R<sup>4</sup> є воднем або галогеном;

R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> можуть утворювати радикал -OCF<sub>2</sub>-O-;

25

Alk є лінійним або розгалуженим C<sub>1-6</sub>алкандіїлом або C<sub>2-6</sub>алкендіїлом;

R<sup>5</sup> є воднем, гідрокси, C<sub>1-3</sub>алкілокси, галогеном, R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-C(=O)- або R<sup>8</sup>-O-C(=O)-;

R<sup>6</sup> є C<sub>1-3</sub>алкілом, C<sub>3-6</sub>циклоалкілом або (C<sub>3-6</sub>циклоалкіл)C<sub>1-3</sub>алкілом;

R<sup>7</sup> є воднем або C<sub>1-3</sub>алкілом; або

R<sub>6</sub> і R<sub>7</sub> утворюють піролідиніл або піперидиніл, кожен необов'язково заміщений гідроксилом;

30

R<sub>8</sub> є воднем або C<sub>1-4</sub>алкілом;

або її фармацевтично прийнятна адитивна сіль або гідрат, або сольват.

2. Сполука формули (I) за п. 1, яка **відрізняється** тим, що

R<sup>1</sup> є незаміщеним фенілом; незаміщеним бензодіоксан-6-ілом; незаміщеним піридинілом або фенілом, або піридинілом, заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, трифторметокси, C<sub>1-3</sub>алкілу, C<sub>1-3</sub>алкілокси, C<sub>1-3</sub>алкілоксіC<sub>1-3</sub>алкілу, C<sub>1-3</sub>алкіламіно, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, C<sub>3-6</sub>циклоалкілокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкіламіно, (C<sub>3-6</sub>циклоалкіл)C<sub>1-3</sub>алкілу, (C<sub>3-6</sub>циклоалкіл)C<sub>1-3</sub>алкілокси і (C<sub>3-6</sub>циклоалкіл)C<sub>1-3</sub>алкіламіно;

35

R<sup>2</sup> є галогеном, C<sub>1-3</sub>алкілом, C<sub>1-3</sub>алкілокси або трифторметокси;

R<sup>3</sup> є воднем, галогеном або трифторметилом;

40

R<sup>4</sup> є воднем або галогеном;

R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> можуть утворювати радикал -OCF<sub>2</sub>-O-;

Alk є лінійним або розгалуженим C<sub>1-6</sub>алкандіїлом або C<sub>2-6</sub>алкендіїлом;

R<sup>5</sup> є воднем, гідрокси, C<sub>1-3</sub>алкілокси, галогеном, R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-C(=O)- або R<sup>8</sup>-O-C(=O)-;

R<sup>6</sup> є C<sub>1-3</sub>алкілом, C<sub>3-6</sub>циклоалкілом або (C<sub>3-6</sub>циклоалкіл)C<sub>1-3</sub>алкілом;

45

R<sup>7</sup> є воднем або C<sub>1-3</sub>алкілом; або

R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> утворюють піролідиніл або піперидиніл, кожен необов'язково заміщений гідроксилом;

R<sup>8</sup> є воднем або C<sub>1-4</sub>алкілом;

або її фармацевтично прийнятна адитивна сіль або гідрат, або сольват.

3. Сполука формули (I) за п. 1, яка **відрізняється** тим, що



- $R^1$  є незаміщеним фенілом; незаміщеним бензодіоксан-6-ілом; незаміщеним піридинілом або фенілом, або піридинілом, заміщеним 1 або 2 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, трифторметокси,  $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{1-3}$ алкілокси,  $C_{1-3}$ алкілокси $C_{1-3}$ алкілу і  $C_{1-3}$ алкіламіно;  
 $R^2$  є воднем, галогеном, метилом, метокси або трифторметокси;  
 5  $R^3$  є воднем, галогеном або трифторметилом;  
 $R^4$  є воднем або галогеном;  
 $R^2$  і  $R^3$  можуть утворювати радикал  $-OCF_2-O-$  у 3,4-положенні;  
 Alk є лінійним або розгалуженим  $C_{1-6}$ алкандіїлом або  $C_{2-6}$ алкендіїлом;  
 $R^5$  є воднем, гідрокси,  $C_{1-3}$ алкілокси, галогеном,  $R^6R^7N-C(=O)-$  або  $R^8-O-C(=O)-$ ;  
 10  $R^6$  є  $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{3-6}$ циклоалкілом або  $(C_{3-6}$ циклоалкіл) $C_{1-3}$ алкілом;  
 $R^7$  є воднем або  $C_{1-3}$ алкілом; або  
 $R^6$  і  $R^7$  утворюють піролідиніл, необов'язково заміщений гідроксилом;  
 $R^8$  є воднем або  $C_{1-4}$ алкілом;  
 або її фармацевтично прийнятна адитивна сіль або гідрат, або сольват.  
 15 4. Сполука формули (I) за п. 1, яка **відрізняється** тим, що  
 $R^1$  є незаміщеним бензодіоксан-6-ілом; незаміщеним піридинілом або піридинілом, заміщеним 1 або 2 замісниками, вибраними з групи, що складається з хлору, метилу, етилу, метоксиметилу і етиламіно;  
 $R^2$  є воднем, галогеном, метилом, метокси або трифторметокси;  
 20  $R^3$  є воднем, галогеном або трифторметилом;  
 $R^4$  є воднем або галогеном;  
 $R^2$  і  $R^3$  можуть утворювати радикал  $-OCF_2-O-$  у 3,4-положенні;  
 Alk є лінійним або розгалуженим  $C_{1-6}$ алкандіїлом;  
 $R^5$  є гідроксилом або  $R^6R^7N-C(=O)-$ ;  
 25  $R^6$  є метилом, етилом, циклопропілом, циклобутилом або (циклопропіл)метилом;  
 $R^7$  є воднем або метилом;  
 або її фармацевтично прийнятна адитивна сіль або гідрат, або сольват.  
 5. Сполука за п. 1, вибрана з  
 (альфаS)-альфа-етил-3-[[3-метокси-5-(трифторметил)феніл]аміно]-1-(2-метил-4-піридиніл)-1H-  
 30 1,2,4-триазол-5-етанолу;  
 3-[(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)аміно]-1-(2,6-диметил-4-піридиніл)-N-етил-1H-1,2,4-  
 триазол-5-ацетаміду;  
 N-циклопропіл-3-[(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)аміно]-1-(2,6-диметил-4-піридиніл)-1H-1,2,4-  
 триазол-5-ацетаміду;  
 35 (альфаS)-альфа-етил-1-(2-метил-4-піридиніл)-3-[(2,3,4-трифторфеніл)аміно]-1H-1,2,4-триазол-5-  
 етанолу;  
 (альфаS)-1-(2,6-диметил-4-піридиніл)-альфа-етил-3-[(2,3,4-трифторфеніл)аміно]-1H-1,2,4-  
 триазол-5-етанолу;  
 (альфаS)-1-(2,6-диметил-4-піридиніл)-альфа-метил-3-[(2,3,4-трифторфеніл)аміно]-1H-1,2,4-  
 40 триазол-5-етанолу;  
 3-[(3,4-дифторфеніл)аміно]-1-(2,6-диметил-4-піридиніл)-N-етил-1H-1,2,4-триазол-5-ацетаміду;  
 N-циклопропіл-1-(2,6-диметил-4-піридиніл)-3-[[3-(трифторметокси)феніл]аміно]-1H-1,2,4-  
 триазол-5-ацетаміду;  
 3-[(3-хлор-2-фторфеніл)аміно]-1-(2,6-диметил-4-піридиніл)-N-етил-1H-1,2,4-триазол-5-  
 45 ацетаміду;  
 (альфаS)-1-(2,6-диметил-4-піридиніл)-альфа-етил-3-[(3,4,5-трифторфеніл)аміно]-1H-1,2,4-  
 триазол-5-етанолу;  
 (альфаS)-альфа-етил-1-(2-метил-4-піридиніл)-3-[(3,4,5-трифторфеніл)аміно]-1H-1,2,4-триазол-5-  
 етанолу;  
 50 (альфаS)-альфа-етил-3-[(3-фтор-5-метоксифеніл)аміно]-1-(2-метил-4-піридиніл)-1H-1,2,4-  
 триазол-5-етанолу;  
 (альфаS)-1-(2,6-диметил-4-піридиніл)-альфа-етил-3-[(3-фтор-5-метоксифеніл)аміно]-1H-1,2,4-  
 триазол-5-етанолу;  
 (альфаS)-3-[(3-хлор-5-метоксифеніл)аміно]-1-(2,6-диметил-4-піридиніл)-альфа-етил-1H-1,2,4-  
 55 триазол-5-етанолу;  
 3-[(3,4-дифторфеніл)аміно]-1-(2,6-диметил-4-піридиніл)-N,N-диметил-1H-1,2,4-триазол-5-  
 пропанаміду і  
 3-[(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)аміно]-1-(2,6-диметил-4-піридиніл)-N,N-диметил-1H-1,2,4-  
 триазол-5-пропанаміду;  
 60 і їх кислих адитивних солей і сольватів.

6. Застосування сполуки для одержання лікарського засобу для запобігання або лікування психотичних порушень, порушень або захворювань, пов'язаних з розумовими розладами, або запальних захворювань або порушень, в якому сполука є сполукою за будь-яким з пп. 1-5.
7. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-5.
8. Спосіб одержання композиції за п. 7, який **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятний носій ретельно змішаний з терапевтично ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-5.
9. Продукт, що містить
- (а) сполуку формули (I) і
- (б) агоніст нікотинового  $\alpha 7$ -рецептора, вибраний з:
- моногідрохлориду 4-бромфенілового ефіру 1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбонової кислоти (SSR180711 A);
- (-)-спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,5'-оксазолідин]-2'-ону;
- дигідрохлориду 3-[(2,4-диметокси)бензиліден]анабазину (GTS-21);
- PNU-282987 [гідрохлориду N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-4-хлорбензаміду];
- нікотину;
- варенікліну;
- MEM3454;
- AZD-0328 і
- MEM63908;
- у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування для запобігання або лікування захворювань, що включають хворобу Альцгеймера, деменцію при хворобі тілець Леві, порушення, що характеризується дефіцитом уваги і гіперактивністю, тривогу, шизофренію, манію, біполярну депресію, хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона, синдром Туретта, травму мозку або інші неврологічні, дегенеративні або психіатричні порушення, при яких є втрата холінергічних синапсів, включаючи порушення добового ритму, пристрасть до нікотину, біль.

---

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

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