



УКРАЇНА

(19) **UA**  
(51) МПК(11) **114407**(13) **C2**

**C07D 417/12** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/427** (2006.01)  
**A61P 9/06** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2014 03780</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Чехтізкій Вернгард (DE), Вестон Джон (DE), Ракельманн Нільс (DE), Подешва Міхаель (DE), Ардт Петра (DE), Вірт Клаус (DE), Гегеляйн Хайнц (DE), Рітцелер Олаф (DE), Крафт Фолькер (DE), Белльверг Патріс (FR), МакКорт Гарі (FR)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>10.09.2012</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>САНОФІ,</b> 54, rue La Boétie, F-75008 Paris, France (FR)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>12.06.2017</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>11306128.7</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: DATABASE REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, Database accession no. 1279890-12-8, URL: STN, XP002686441 [X] 1-10 * Source: Chemical Catalogue supplied by Abby PharmaTech LLC * * CAS Reg.-Nos. 1279890-09-3; 1279889-90-5; 1279877-68-7; 1279877-62-1; 1279854-03-3; 1279853-98-3; 1279853-96-1; 1279853-94-9; 1279853-92-7; 1279853-89-2; 1279853-83-6; 1279850-74-6; 1279850-69-9; 1279850-63-3; 1279850-59-7; 1279850-55-3; 1279850-49-5; 1279845-94-1; 1279842-97-5; 1279839-59-6; 1279836-51-9; 1279834-79-5; 1279832-35-7; 1279832-01-7; 1279831-64-9; 1279828-61-3; 1279828-55-5; 1279825-35-2; 1279825-18-1; 1279824-73-5; 1279822-04-6; DATABASE REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, Database accession no. 1279038-00-4, URL: STN, XP002687623 [X] 1-10 * Source: Chemical Catalogue supplied by Abby PharmaTech LLC * * CAS Reg.-Nos. 1279036-20-2; 1279036-05-3; 1279035-96-9 * WO 03/006452 A1, 23.01.2003
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>12.09.2011</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>11.08.2014, Бюл.№ 15</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>12.06.2017, Бюл.№ 11</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/EP2012/067622, 10.09.2012</b>	

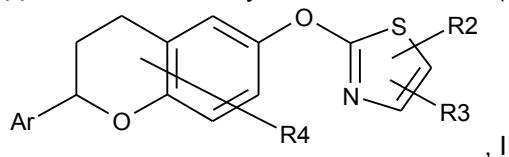
**(54) ЗАМІЩЕНІ 2-(ХРОМАН-6-ІЛОКСИ)ТІАЗОЛИ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЗАСОБІВ**

UA 114407 C2

---

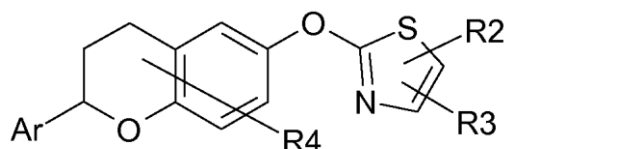
**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується заміщених 2-(хроман-6-ілокси)тіазолів формули I



в якій Ar, R2, R3 і R4 мають значення, як в формулі винаходу. Сполуки формули I є інгібіторами натрій-кальцієвого обміну (NCX), особливо натрій-кальцієвого обміну типу 1 (NCX1), і є придатними для лікування різних порушень, при яких порушений внутрішньоклітинний гомеостаз кальцію, таких як аритмії, серцева недостатність і "удар". Винахід далі стосується способів одержання сполук формули I, їх застосування як фармацевтичних засобів і фармацевтичних композицій, що їх містять.

Даний винахід стосується заміщених 2-(хроман-6-ілокси)тіазолів формули (I)



в якій Ar, R2, R3 і R4 мають значення, вказані нижче. Сполуки формули (I) є інгібіторами натрій-кальцієвого обміну (NCX), особливо натрій-кальцієвого обміну підтипу 1 (NCX1), і є придатними для лікування різноманітних порушень, при яких порушений внутрішньоклітинний кальцієвий гомеостаз, таких як аритмія, серцева недостатність і мозковий крововилив. Винахід далі стосується способів одержання сполук формули (I), їх застосування як фармацевтичних засобів і фармацевтичних композицій, що їх містять.

Протягом останнього десятиріччя основні фармакологічні поліпшення були здійснені в методиці лікування серцевої недостатності (HF) або застійної серцевої недостатності (CHF). Виявлено, що бета-блокатори і інгібітори системи ренін-ангіотензин-альдостерон мають сприятливу дію при CHF відносно летальності і поліпшення симптомів (Dickstein K. et al., Eur. J. Heart Fail. 10 (2008):933-989). Проте, захворюваність і летальність залишалися недопустимо високими. Кількість пацієнтів з CHF і, зокрема, з більш важкими формами CHF росте, зокрема, парадоксально навіть внаслідок успіху цих підходів до лікування. Таким чином, все ж існує потреба в агентах, які можуть допомогти поліпшити результат захворювання CHF і поліпшити якість життя. Блокатори натрій-кальцієвого обміну (NCX), транспортний білок, який бере участь в регуляції клітинних рівнів кальцію і натрію, мають потенціал для поліпшення прогнозу CHF і якості життя.

Функцією NCX є виштовхування кальцію в кардіоміоцитах і інших типах клітин, таких як нейрони. Показано, що при CHF відбувається підвищення рівня регуляції NCX, що тим самим позбавляє клітину кальцію і далі знижує скоротність серцевого м'яза (Flesch M. et al., Circulation 94 (1996):992-1002; Hasenfuss G. et al., Circulation 99 (1999):641-648). Застійна серцева недостатність при CHF зумовлена не тільки необоротними структурними змінами і втратою активності серцевого м'яза, але зумовлена також несприятливими функціональними змінами, що включають в себе порушення внутрішньоклітинного гомеостазу кальцію. Останнє порушення можна лікувати інгібуванням NCX. Описано три підтипи NCX. У серці переважно експресується підтип 1.

За допомогою NCX кальцій обмінюється на натрій, і позаклітинний натрій є рушійною силою для обміну. Стехіометрія обміну є такою, що три іони натрію входять в клітину для витіснення одного іона кальцію. Ця стехіометрія викликає позитивний внутрішній струм, який є деполяризуючим за природою. Деполяризуючий струм, якщо він є струмом достатньої величини, може індукувати подальшу деполяризацію вентрикулярного і передсердного потенціалу дії. Подальші деполяризації є осциляціями електричного потенціалу мембран і можуть мати місце під час (ранні подальші деполяризації, EAD) або після (затримані подальші деполяризації, DAD) потенціалу серцевої дії. Поява EAD пов'язана з потенціалом пролонгованої вентрикулярної дії (видимої як пролонгований інтервал QT на електрокардіограмі (ЕКГ)), що є звичайною ознакою серцевої недостатності. Вважається, що подальші деполяризації є основним провокуючим фактором серцевих аритмій, який тому називають також активністю, що запускається (Bers D. M. et al., Ann. N. Y. Acad. Sci. 1080 (2006): 165-177; Sipido K. R. et al., Pflugers Arch. 430 (1995):871-878; Verkerk A. O. et al., Circulation 104 (2001):2728-2733; Pott C. et al., Current Drug Targets 12 (2011):737-747; Antoons G. et al., Pharmacol. Ther. 134 (2012):26-42). Передчасні скорочення серця, що з'являються внаслідок NCX-індукованих деполяризуючих струмів, можуть викликати більш складні і необоротні аритмії, такі як епізоди тахікардії, тріпотіння шлуночка або вентрикулярної фібриляції.

Пацієнти із застійною серцевою недостатністю або серцевою недостатністю звичайно страждають на аритмії і вмирають від аритмії. Приблизно 50 % серцевої смертності при CHF зумовлене смертністю від аритмії. Блокада NCX, таким чином, є засобом поліпшення стану при застійній серцевій недостатності і пов'язаними з нею симптомами, а також зниження смертності при аритмії. Сучасні позитивні інотропні лікарські засоби пов'язані з проаритмічними діями, які або підвищують смертність, наприклад, у випадку інгібіторів фосфодієстерази, або відмінюють позитивні ефекти, досягнуті поліпшенням симптомів застійної серцевої недостатності

позитивною інотропною дією (Parissis J. T. et al., Curr. Opin. Crit. Care 16 (2010):432-441). З іншого боку, ряд клінічно застосованих антиаритмічних лікарських засобів має негативну інотропну дію на прогресування симптомів застійної серцевої недостатності. Блокатори NCX є терапевтично унікальними в тому, що їх можна застосовувати для вирішення двох основних проблем CHF, застійної серцевої недостатності і аритмій.

Блокада NCX є особливо важливою для пізніх стадій CHF, подібних класам III і IV NYHA, згідно з функціональною класифікацією серцевої недостатності New York Heart Association, тобто бета-блокатори, інгібітори системи ренін-ангіотензин-альдостерон, діуретики і судинорозширювальні засоби вже повністю використовуються. Немолоді пацієнти, у яких HF розвивається до кінцевої стадії, являють собою нову популяцію, що з'являється. У цій останній стадії ефект судинорозширювального фактора не є більш бажаним для значної частини пацієнтів внаслідок того, що кров'яний тиск вже знижується як наслідок недостатності скорочувальної здатності серця. Інгібітори фосфодіестерази як позитивні інотропні лікарські засоби мають недоліком не тільки те, що вони є проаритмічними, але також те, що вони мають ефект судинорозширювального фактора.

Миготлива аритмія (AF) є найбільш частою аритмією. AF уражає приблизно 6,8 мільйона пацієнтів в США і Європейському Союзі і її переважає стійко збільшується внаслідок старіння популяції і вдалого лікування інфаркту міокарда, ішемічної хвороби серця і застійної серцевої недостатності. AF викликає приблизно 25 % всіх мозкових крововиливів ("ударів") і збільшує смертність. При AF було також показано підвищення рівня регуляції NCX (Schotten U. et al., Cardiovasc. Res. 53 (2002):192-201). Підвищення рівня регуляції NCX може брати участь в індукуванні AF аритмогенною активністю NCX і в її підтриманні і тому блокатори NCX мають терапевтично сприятливі дії при терапії і запобіганні AF. Оскільки AF є захворюванням, що збільшується, у старіючій популяції, і часто пов'язана з серцевою недостатністю у приблизно аж до 45 % пацієнтів (Savelieva I. et al., Europace, 5 Suppl 1 (2004):S5-S19), блокатори NCX можуть бути особливо сприятливими для пацієнтів з AF і CHF.

Оскільки блокатори NCX виявляють також позитивну інотропну дію в передсерді, вони можуть бути особливо сприятливими при діастолічній серцевій недостатності, коли вентрикулярне наповнення є основною проблемою внаслідок вентрикулярної ригідності. Більш енергійне скорочення передсердя може поліпшити вентрикулярне наповнення при діастолічній серцевій недостатності.

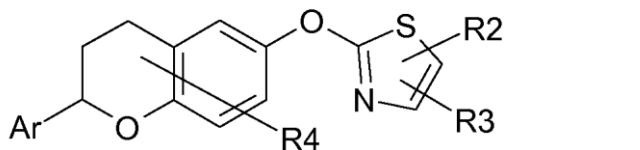
Оскільки знижений серцевий викид надає шкідливі дії на перфузію органів, таких як нирки, головний мозок і серце, інгібування NCX, яке підвищує скоротність серця, здатне поліпшити перфузію головного мозку, серця і нирок для терапії або запобігання мозковому крововиливу, деменції і хворобі Альцгеймера, нирковій недостатності і серцевій ішемії. Оскільки NCX бере також участь в чутливій до солі гіпертензії, його інгібування також є придатним для лікування гіпертензії.

Інгібітори NCX є також придатними для терапії і запобігання небезпечним для життя станам, при яких інотропне підтримання потрібне для підтримання достатнього рівня кровопостачання. Вони включають в себе всі форми шоку, гемодинамічного шоку, кардіогенного шоку і септичного шоку. Інгібітори NCX є особливо придатними для лікування цих станів, оскільки вони надають нейтральну дію на частоту серцевих скорочень і позбавлені проаритмічних або судинорозширювальних або судинозвужувальних властивостей інших інотропних лікарських засобів.

При "ударі" блокатори NCX мають потенціал поліпшення результату лікування, оскільки при нейрональній гіпоксії, яка має місце при "ударі", NCX реверсує напрям перенесення в зворотний тип перенесення і завантажує клітини кальцієм, що приводить до перевантаження кальцієм. Це приводить до прискореної загибелі клітин внаслідок надмірних внутрішньоклітинних концентрацій кальцію. Крім того, низький серцевий викид крові може привести до ішемії головного мозку, сприяючи "удару". Блокатори NCX можуть збільшувати серцевий викид і підвищувати перфузію головного мозку. Отже, блокатори NCX мають потенціал дії при терапії і запобіганні "удару" (Matsuda T. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 298 (2001):249-2569).

Деякі сполуки, здатні інгібувати NCX, вже були описані, наприклад, в EP 0978506, JP 2008/189592, WO 2004/000813, WO 2004/063191, WO 03/006452, WO 02/32883, WO 97/09306. Однак, все ж існує потреба в додаткових сполуках, які інгібують NCX і є придатними для застосування як лікарських засобів при лікуванні вказаних патологічних станів. Тепер виявлено, що сполуки формули (I) є чудовими інгібіторами натрій-кальцієвого обміну (NCX), особливо натрій-кальцієвого обміну підтипу 1 (NCX1), і мають придатний профіль властивостей для такого застосування.

Таким чином, об'єктом винаходу є сполуки формули (I) в будь-якій з їх стереоізомерних форм і суміші стереоізомерних форм в будь-якому відношенні і їх фармацевтично прийнятні солі



5 в якій

Ar вибраний з групи, що складається з фенілу і 5-членного або 6-членного моноциклічного ароматичного гетероциклу, всі з яких є незаміщеними або заміщеними одним або декількома однаковими або різними замісниками R1, де гетероцикл містить 1 або 2 однакові або різні гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, і зв'язаний за допомогою атома вуглецю кільця;

R1 вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, фенілу, Het1, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-O-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O-, феніл-O-, Het1-O- і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-S(O)<sub>n</sub>-, і дві групи R1, зв'язані з сусідніми атомами вуглецю кільця в Ar, разом з атомами вуглецю, зв'язаними з ними, можуть утворювати від 5-членного до 7-членного мононенасиченого кільця, яке містить 0, 1 або 2 однакові або різні гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, і яке є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

R2 вибраний з групи, що складається з R5-N(R6)-C(O)-, R5-N(R6)-CH<sub>2</sub>-, R7-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>- і R7-S(O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-;

R3 вибраний з групи, що складається з водню, галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O-;

R4 являє собою водень або один або декілька однакових або різних замісників, вибраних з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O-;

R5 і R6 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-біциклоалкілу, фенілу, Het1 і Het2, де (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R10, і всі з (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-біциклоалкілу і Het2 є незаміщеними або заміщеними одним або декількома однаковими або різними замісниками R11,

або групи R5 і R6 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 4-10-членний моноциклічний або біциклічний, насичений або частково ненасичений гетероцикл, який крім атома азоту, що має замісники R5 і R6, містить 0 або 1 додатковий гетероатом кільця, вибраний з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, і який є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R12;

R7 вибраний з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, фенілу, Het2 і Het3, де всі з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і Het2 є незаміщеними або заміщеними одним або декількома однаковими або різними замісниками R10, і всі з фенілу і Het3 є незаміщеними або заміщеними одним або декількома однаковими або різними замісниками R13;

R10 вибраний з групи, що складається з R14, фтору, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-S(O)<sub>n</sub>-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- і R16-N(R17)-S(O)<sub>2</sub>-;

R11 і R12 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, R16-N(R17)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, R19-O-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, R14, фтору, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-S(O)<sub>n</sub>-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- і R16-N(R17)-S(O)<sub>2</sub>-;

R13 вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O- і R16-N(R17)-, і два замісники R13, зв'язані з сусідніми атомами вуглецю кільця в R7, разом з атомами вуглецю, зв'язаними з R13, можуть утворювати 5-7-членне мононенасичене кільце, яке містить 0, 1 або 2 однакові гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, і яке є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

R14 являє собою 3-10-членне моноциклічне або біциклічне кільце, яке є насиченим, частково ненасиченим або ароматичним і містить 0, 1, 2, 3 або 4 однакові або різні гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, і яке є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R20;

5 R15 і R18 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з  $(C_1-C_6)$ -алкілу,  $(C_3-C_7)$ -циклоалкілу,  $(C_3-C_7)$ -циклоалкіл- $(C_1-C_4)$ -алкіл-, феніл- $(C_1-C_4)$ -алкіл- і Het1- $(C_1-C_4)$ -алкіл-;

R16 і R17 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з водню,  $(C_1-C_6)$ -алкілу,  $(C_3-C_7)$ -циклоалкілу,  $(C_3-C_7)$ -циклоалкіл- $(C_1-C_4)$ -алкіл-, феніл- $(C_1-C_4)$ -алкіл- і Het1- $(C_1-C_4)$ -алкіл-;

10 або групи R16 і R17 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 4-7-членний моноциклічний насичений гетероцикл, який крім атома азоту, зв'язаного з R16 і R17, містить 0 або 1 додатковий гетероатом кільця, вибраний з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, і який є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору і  $(C_1-C_4)$ -алкілу;

15 R19 вибраний з групи, що складається з водню,  $(C_1-C_6)$ -алкілу,  $(C_3-C_7)$ -циклоалкілу,  $(C_3-C_7)$ -циклоалкіл- $(C_1-C_4)$ -алкіл-, феніл- $(C_1-C_4)$ -алкіл- і Het1- $(C_1-C_4)$ -алкіл-;

20 R20 вибраний з групи, що складається з галогену,  $(C_1-C_4)$ -алкілу, HO- $(C_1-C_4)$ -алкілу,  $(C_3-C_7)$ -циклоалкілу, HO-, оксо,  $(C_1-C_6)$ -алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-,  $(C_1-C_6)$ -алкіл-S(O)<sub>n</sub>-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R18-O-C(O)-N(R17)-, NC-, R18-C(O)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- і R16-N(R17)-S(O)<sub>2</sub>-;

25 Het1 являє собою 5-членний або 6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикл, що містить 1 або 2 однакові або різні гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, який є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену,  $(C_1-C_4)$ -алкілу і  $(C_1-C_4)$ -алкіл-O-;

Het2 являє собою 4-10-членний моноциклічний або біциклічний, насичений або частково ненасичений гетероцикл, що містить 1 або 2 однакові або різні гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки;

30 Het3 являє собою 5-10-членний моноциклічний або біциклічний ароматичний гетероцикл, що містить 1 або 2 однакові або різні гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки;

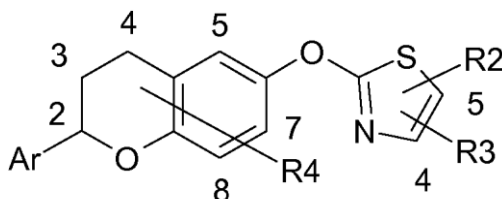
n дорівнює числу, вибраному з групи, що складається з 0, 1 і 2, де всі числа n є незалежними одне від одного;

35 де всі фенільні групи, якщо не указано інакше, є незаміщеними або заміщеними одним або декількома однаковими або різними замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену,  $(C_1-C_4)$ -алкілу і -O- $(C_1-C_4)$ -алкілу;

40 де всі циклоалкільні і біциклоалкільні групи, незалежно від будь-яких інших замісників, які можуть бути присутніми у циклоалкільній або біциклоалкільній групі, можуть бути заміщені одним або декількома однаковими замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору і  $(C_1-C_4)$ -алкілу;

де всі алкільні групи, незалежно від будь-яких інших замісників, які можуть бути присутніми у алкільній групі, можуть бути заміщені одним або декількома атомами фтору.

45 Групи R2 і R3 в сполуках формули I у всіх інших сполуках, у яких є групи R2 і R3, і у відповідних формулах не зв'язані з певним атомом кільця, можуть бути зв'язані з будь-яким з двох атомів вуглецю системи кільця тіазолу, зображеного в формулі I, яка має вільне для зв'язування положення, тобто з атомами вуглецю в положеннях 4 і 5 системи кільця тіазолу, як показано зв'язками, що відходять від R2 і R3, які не направлені до певного атома вуглецю. Одна з груп R2 і R3 зв'язана з атомом вуглецю в положенні 4 системи кільця тіазолу, і інша з груп R2 і R3 зв'язана з атомом вуглецю в положенні 5 кільця системи кільця тіазолу. Це ж застосовне для інших груп в сполуках, що указуються в контексті, положення зв'язування яких не фіксоване в їх формулах, таких як, наприклад, група Y в сполуках формул III і IV



Таким же чином, групи R4 в сполуках формули I і всіх інших сполуках, у яких присутні групи R4, які є відмінними від атома водню, можуть бути зв'язані з будь-якими атомами вуглецю системи кільця хроману, показаної, наприклад, в формулі I, яка має вільне для зв'язування положення, тобто з атомами вуглецю в положеннях кільця 2, 3, 4, 5, 7 і 8 системи кільця хроману, як показано зв'язком, що відходить від R4, який не направлений до певного атома вуглецю кільця хроману. У всіх вільних для зв'язування положеннях атомів вуглецю в положеннях кільця 2, 3, 4, 5, 7 і 8 системи кільця хроману, які не зайняті групами R4, відмінними від водню, присутні атоми водню, тобто, якщо в сполуці формули I не присутня група R4, яка є відмінною від водню, атоми вуглецю в положеннях кільця 2, 5, 7 і 8 системи кільця хроману містять один атом водню, і атоми вуглецю в положеннях 3 і 4 системи кільця хроману містять два атоми водню. Якщо присутні замісники R4, тобто атоми або групи, що представляють R4, які є відмінними від водню, то один або декілька вказаних атомів водню замінені замісниками R4.

Якщо структурні елементи, такі як, наприклад, групи, замісники або числа, можуть бути присутніми в сполуках формули I декілька разів, вони всі є незалежними один від одного і можуть в кожному випадку мати будь-яке з вказаних значень, і вони можуть бути в кожному випадку однаковими або відмінними від будь-якого іншого такого елемента. У діалкіламіногрупі, наприклад, алкільні групи можуть бути однаковими або різними.

Алкільні групи, тобто насичені вуглеводневі залишки, можуть бути нерозгалуженими (ланцюг нормальної будови) або розгалуженими. Це також застосовне у випадках, коли ці групи є заміщеними або є частиною іншої групи, наприклад групи алкіл-О- (алкілоксигрупа, алкоксигрупа) або HO-заміщеної алкільної групи (HO-алкіл-, гідроксіалкільна група). Залежно від відповідного визначення, числом атомів вуглецю в алкільній групі може бути 1, 2, 3, 4, 5 або 6 або 1, 2, 3 або 4, або 1, 2 або 3, або 1 або 2, або 1. Прикладами алкілу є метил, етил, пропіл, включаючи н-пропіл і ізопропіл, бутил, включаючи н-бутил, втор-бутил, ізобутил і трет-бутил, пентил, включаючи н-пентил, 1-метилбутил, ізопентил, неопентил і трет-пентил, і гексил, включаючи н-гексил, 3,3-диметилбутил і ізогексил. Прикладами груп алкіл-О- є метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, трет-бутокси, н-пентокси. Прикладами груп алкіл-S(O)<sub>n</sub>- є метилсульфаніл- (CH<sub>3</sub>-S-), метансульфініл- (CH<sub>3</sub>-S(O)-), метансульфоніл (CH<sub>3</sub>-S(O)<sub>2</sub>-), етилсульфаніл- (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-S-), етансульфініл- (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)-), етансульфоніл (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-), 1-метилетилсульфаніл- ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-S-), 1-метилетансульфініл- ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-S(O)-), 1-метилетансульфоніл ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-S(O)<sub>2</sub>-). В одному варіанті здійснення число n вибране з групи, що складається з 0 і 2, де всі числа n є незалежними одне від одного і можуть бути однаковими або різними. В іншому варіанті здійснення число n в будь-якому з його випадків, незалежно від його значення в інших випадках, дорівнює 0. В іншому варіанті здійснення число n в будь-якому з його випадків, незалежно від його значення в інших випадках, дорівнює 2.

Заміщена алкільна група може бути заміщена в будь-якому положенні, за умови, що відповідна сполука є достатньо стабільною і є придатною як фармацевтично активна сполука. Необхідну умову, що конкретна група і сполука формули I є достатньо стабільними і придатними як фармацевтично активна сполука, застосовують звичайно для визначень всіх груп в сполуках формули I. Як приклади заміщених алкільних груп, особливо HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкільних груп, можна указати, наприклад, гідроксиметил, 1-гідроксіетил, 2-гідроксіетил, 1-гідроксипропіл, 2-гідроксипропіл, 3-гідроксипропіл, 1-гідрокси-1-метилетил, 2-гідрокси-1-метилетил, 1-гідроксибутил, 4-гідроксибутил, 2-гідрокси-1-метилпропіл або 2-гідрокси-1-метилпропіл. Алкільна група, яка незалежно від будь-яких інших замісників може бути заміщеною одним або декількома атомами фтору, може бути незаміщеною атомами фтору, тобто не має замісників атомів фтору, або є заміщеною, наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або 11 атомами фтору або 1, 2, 3, 4 або 5 атомами фтору, або 1, 2 або 3 атомами фтору, які можуть бути розташовані в будь-яких положеннях. Наприклад, у фторзаміщеній алкільній групі одна або кожна з декількох метильних груп може бути заміщена трьома атомами фтору і може бути присутньою як трифторметильна група, і/або одна або кожна з декількох метиленових груп (CH<sub>2</sub>) може бути заміщена двома атомами фтору і може бути присутньою як дифторметиленова група. Пояснення відносно заміщення групи фтором застосовують також, якщо група додатково має інші замісники і/або є частиною іншої групи, наприклад групи алкіл-О-. Прикладами фторзаміщених алкільних груп є трифторметил, 2-фторетил, 1-фторетил, 1,1-дифторетил, 2,2,2-трифторетил, пентафторетил, 3,3,3-трифторпропіл, 2,2,3,3,3-пентафторпропіл, 4,4,4-трифторбутил і гептафторізопропіл. Прикладами фторзаміщених груп алкіл-О- є трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси, пентафторетокси і 3,3,3-трифторпропокси. Прикладами фторзаміщених груп алкіл-S(O)<sub>n</sub>- є трифторметилсульфаніл- (CF<sub>3</sub>-S-), трифторметансульфініл- (CF<sub>3</sub>-S(O)-) і трифторметансульфоніл- (CF<sub>3</sub>-S(O)<sub>2</sub>-). Що стосується всіх груп або замісників в

сполуках формули I, які можуть бути алкільною групою, яка може містити один або декілька атомів фтору, як приклад груп або замісників, що містять фторзаміщений алкіл, які можуть бути включені у визначення такої групи або замісника, можна указати групу  $\text{CF}_3$  (трифторметил) або відповідні групи, такі як  $\text{CF}_3\text{-O-}$  або  $\text{CF}_3\text{-S-}$ .

Наведені вище пояснення до алкільних груп застосовують відповідно для алкільних груп, які у визначенні групи в сполуках формули I зв'язані з двома сусідніми групами або зв'язані з двома групами і можуть розглядатися як двовалентні алкільні групи (алкандіїльні групи), як у випадку алкільної частини заміщеної алкільної групи. Таким чином, такі групи можуть також бути нерозгалуженими або розгалуженими, зв'язки до сусідніх груп можуть бути розташовані в будь-яких положеннях і можуть починатися від одного і того ж атома вуглецю або від різних атомів вуглецю, і вони можуть бути незаміщеними або заміщеними атомами фтору, незалежно від будь-яких інших замісників. Прикладами таких двовалентних алкільних груп є  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2-$ . Прикладами фторзаміщених алкандіїльних груп, які можуть бути заміщені 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомами фтору, є, наприклад,  $-\text{CHF}-$ ,  $-\text{CF}_2-$ ,  $-\text{CF}_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CF}_2-$ ,  $-\text{CF}_2\text{-CF}_2-$ ,  $-\text{CF}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{CF}_3)_2-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CF}_2-$ ,  $-\text{CF}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2-$ .

Число атомів вуглецю кільця в  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -циклоалкільній групі може дорівнювати 3, 4, 5, 6 або 7. Прикладами циклоалкілу є циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил. Число атомів вуглецю кільця в  $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ -біциклоалкільній групі може дорівнювати 6, 7, 8, 9 або 10. Два цикли в біциклоалкільній групі можуть мати загальні для циклів один, два або більше атомів вуглецю і можуть бути конденсованими або утворюють місточковий біцикл або спіроцикл. Прикладами біциклоалкілу є біцикло[2.1.1]гексил, біцикло[2.2.1]гептил, біцикло[3.1.1]гептил, біцикло[2.2.2]октил, біцикло[3.2.1]октил, біцикло[3.2.2]ноніл і біцикло[4.4.0]децил. Біциклоалкільні групи можуть бути зв'язані через будь-який атом вуглецю кільця. Циклоалкільні і біциклоалкільні групи, незалежно від будь-яких інших замісників, можуть бути заміщені одним або декількома  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкільними замісниками, можуть бути не заміщеними алкільними замісниками, тобто не мають алкільні замісники, або можуть бути заміщені, наприклад, 1, 2, 3 або 4 однаковими або різними  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкільними замісниками, наприклад метильними групами, причому замісники можуть бути розташовані в будь-якому положенні. Прикладами таких алкілзаміщених циклоалкільних груп і біциклоалкільних груп є 1-метилциклопропіл, 2,2-диметилциклопропіл, 1-метилциклопентил, 2,3-диметилциклопентил, 1-метилцилогексил, 4-метилцилогексил, 4-ізопропілцилогексил, 4-трет-бутилцилогексил, 3,3,5,5-тетраметилцилогексил, 7,7-диметилбіцикло[2.2.1]гептил, 6,6-диметилбіцикло[3.1.1]гептил і 1,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептил. Циклоалкільні групи і біциклоалкільні групи, незалежно від будь-яких інших замісників, можуть бути заміщені одним або декількома атомами фтору, можуть бути не заміщені атомами фтору, тобто не мають атоми фтору як замісники, або заміщені, наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або 11 атомами фтору або 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомами фтору, або 1, 2 або 3 атомами фтору. Замісники атоми фтору можуть бути розташовані в будь-яких положеннях циклоалкільної групи або біциклоалкільної групи, а також можуть бути розташовані в алкільному заміснику. Прикладами фторзаміщених циклоалкільних груп і біциклоалкільних груп є 1-фторциклопропіл, 2,2-дифторциклопропіл, 3,3-дифторциклобутил, 1-фторцилогексил, 4,4-дифторцилогексил, 3,3,4,4,5,5-гексафторцилогексил, 1-фторбіцикло[2.2.2]октил і 1,4-дифторбіцикло[2.2.2]октил. Циклоалкільні групи можуть бути також заміщені одночасно фтором і алкілом. Прикладами групи  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -циклоалкіл- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкіл- є циклопропілметил-, циклобутилметил-, циклопентилметил-, циклогексилметил-, циклогептилметил-, 1-циклопропілетил-, 2-циклопропілетил-, 1-циклобутилетил-, 2-циклобутилетил-, 1-циклопентилетил-, 2-циклопентил-, 1-цилогексилетил-, 2-цилогексилетил-, 1-цилогептилетил-, 2-цилогептилетил-. В одному варіанті здійснення даного винаходу група  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -циклоалкіл- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкіл в будь-якому одному або декількох випадках присутності такої групи, незалежно від будь-яких інших випадків, є групою  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -циклоалкіл- $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -алкіл-, в іншому варіанті здійснення групою  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -циклоалкіл- $\text{CH}_2-$ . В групі  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -циклоалкіл- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкіл-, а також у всіх інших групах кінцевий дефіс означає вільний зв'язок, за допомогою якого зв'язується ця група, і таким чином вказує, що за допомогою цієї підгрупи зв'язується група, що складається з підгруп.

У заміщених фенільних групах, в тому числі фенільних групах, що являють собою Ar і R14, замісники можуть бути розташовані в будь-яких положеннях. У монозаміщених фенільних групах замісник може бути розташований в положенні 2, в положенні 3 або в положенні 4. В дизаміщених фенільних групах замісники можуть бути розташовані в положеннях 2 і 3, в положеннях 2 і 4, в положеннях 2 і 5, в положеннях 2 і 6, в положеннях 3 і 4 або в положеннях 3 і 5. В тризаміщених фенільних групах замісники можуть бути розташовані в положеннях 2, 3 і 4, в



положеннях 2, 3 і 5, в положеннях 2, 3 і 6, в положеннях 2, 4 і 5, в положеннях 2, 4 і 6 або в положеннях 3, 4 і 5. Якщо фенільна група має чотири замісники, деякі з яких можуть бути атомами фтору, замісники можуть бути розташовані, наприклад, в положеннях 2, 3, 4 і 5, в положеннях 2, 3, 4 і 6 або в положеннях 2, 3, 5 і 6. Якщо полізаміщена фенільна група або будь-яка інша полізаміщена група має різні замісники, кожний замісник може бути розташований в будь-якому придатному положенні, і даний винахід включає всі позиційні ізомери. Число замісників в заміщеній фенільній групі може дорівнювати 1, 2, 3, 4 або 5. В одному варіанті здійснення винаходу число замісників в заміщеній фенільній групі, подібно числу замісників в будь-якій іншій заміщеній групі, яка може мати один або декілька замісників, дорівнює 1, 2, 3 або 4, в іншому варіанті здійснення дорівнює 1, 2 або 3, в іншому варіанті здійснення дорівнює 1 або 2, в іншому варіанті здійснення дорівнює 1, де число замісників у будь-якому випадку такої заміщеної групи не залежить від числа замісників в інших випадках.

У гетероциклічних групах, що включають в себе групи Het1, Het2 і Het3, гетероцикли, що являють собою Ar і R14 і інші гетероциклічні кільця, які можуть бути присутніми в сполуках формули I, такі як кільця, утворені двома групами разом з атомом або атомами, що їх містять, члени гетерокільця можуть бути присутніми в будь-якій комбінації і можуть бути розташовані в будь-яких придатних положеннях кільця, за умови, що група, що утворюється, і сполука формули I є придатними і достатньо стабільними як фармацевтична активна сполука. У одному варіанті здійснення винаходу два атоми кисню в будь-якому гетероциклічному кільці в сполуках формули I не можуть бути присутніми в сусідніх положеннях кільця. У іншому варіанті здійснення винаходу два члени гетерокільця, вибрані з групи, що складається з атомів кисню і атомів сірки, не можуть бути присутніми в сусідніх положеннях кільця в будь-якому гетероциклічному кільці в сполуках формули I. В іншому варіанті здійснення даного винаходу, два члени гетерокільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, які мають як замісник екзоциклічну групу, подібну атому водню або заміснику, атоми сірки і атоми кисню не можуть бути присутніми в сусідніх положеннях кільця в будь-якому гетероциклічному кільці в сполуках формули I. Вибір членів гетерокільця в ароматичному гетероциклічному кільці обмежений передумовою, що кільце є ароматичним, тобто воно містить циклічну систему з шести делокалізованих пі-електронів. Моноциклічні ароматичні гетероцикли є 5-членними або 6-членними кільцями, у випадку 5-членного кільця вони містять один гетероатом кільця, вибраний з групи, що складається з кисню, сірки і азоту, причому атом азоту кільця має екзоциклічну групу, подібну атому водню або заміснику, і необов'язково має один або декілька додаткових атомів азоту кільця, і у випадку 6-членного кільця вони містять один або декілька атомів азоту як гетероатоми кільця, але не містять атоми кисню і атоми сірки як гетероатоми кільця. Якщо не вказане інше у визначенні групи, гетероциклічні групи можуть бути зв'язані за допомогою будь-якого придатного атома кільця, тобто будь-якого атома кільця, який має атом водню або замісник, включаючи атоми вуглецю кільця і атоми азоту кільця. У одному варіанті здійснення винаходу будь-яка з гетероциклічних груп, присутніх в сполуках формули I в будь-якому з її випадків, не залежить від інших її випадків присутності і не залежить від будь-якої іншої гетероциклічної групи, зв'язаної за допомогою атома вуглецю кільця і в іншому варіанті здійснення за допомогою атома азоту кільця, якщо це застосовне. У заміщених гетероциклічних групах замісники можуть бути розташовані в будь-яких положеннях.

Число гетероатомів кільця, які можуть бути присутніми в гетероциклічній групі сполук формули I, число циклів, тобто чи може гетероциклічна група бути моноциклічною і/або біциклічною, число членів кільця, які можуть бути присутніми, і міра насичення, тобто чи є гетероциклічна група насиченою і не містить подвійний зв'язок в кільці або чи є вона частково ненасиченою і чи містить один або декілька, наприклад один або два, подвійних зв'язків в кільці, але не є ароматичною, або чи є вона ароматичною і тому містить два подвійні зв'язки в кільці у випадку 5-членного моноциклічного ароматичного гетероциклу, три подвійні зв'язки в кільці у випадку 6-членного моноциклічного ароматичного гетероциклу, чотири подвійні зв'язки в кільці у випадку 9-членного біциклічного ароматичного гетероциклу і п'ять подвійних зв'язків в кільці у випадку 10-членного ароматичного гетероциклу, вказується у визначеннях індивідуальних груп в сполуках формули I. Два цикли в біциклічній групі можуть мати загальні один, два або більше атомів кільця і можуть бути конденсовані або утворюють містчковий біцикл або спіроцикл. Як приклади систем гетероциклічних кілець, з яких можуть бути утворені гетероциклічні групи в сполуках формули I, і з будь-якої однієї або декількох таких систем вибрана будь-яка з гетероциклічних груп в сполуках формули I в одному варіанті здійснення винаходу, за умови, що система кілець містить визначення групи, можна указати оксетан, тістан, азетидин, фуран, тетрагідрофуран, тіофен, тетрагідротіофен, пірол, піролін, піролідин, 1,3-діоксол, 1,3-діоксолан, ізоксазол ([1,2]оксазол), ізоксазолін, ізоксазолідин, оксазол ([1,3]оксазол), оксазолін,

оксазолідин, ізотіазол ([1,2]тіазол), ізотіазолін, ізотіазолідин, тіазол ([1,3]тіазол), тіазолін, тіазолідин, піразол, піразолін, піразолідин, імідазол, імідазолін, імідазолідин, [1,2,3]тріазол, [1,2,4]тріазол, [1,2,4]оксадіазол, [1,3,4]оксадіазол, 1,2,5-оксадіазол, [1,2,4]тіадіазол, 1Н-тетразол, піран, тетрагідропіран, тіопіран, тетрагідротіопіран, 2,3-дигідро[1,4]діоксин, 1,4-діоксан, піридин, 1,2,5,6-тетрагідропіридин, піперидин, морфолін, тіоморфолін, піперазин, піридазин, піримідин, піразин, [1,2,4]тріазин, оксепан, тієпан, азебан, [1,3]діазепан, [1,4]діазепан, [1,4]оксазепан, [1,4]тіазепан, азокан, 3-азабіцикло[3.1.0]гексан, октагідроциклопента[б]пірол, октагідроциклопента[с]-пірол, 2-азаспіро[4.4]нонан, 7-азабіцикло[2.2.1]гептан, 2,7-діазаспіро[4.4]нонан, октагідропіроло[3,4-б]пірол, 6,7-дигідро-5Н-піроло[2,1-с][1,2,4]тріазол, імідазо-[2,1-б]тіазол, 6,7-дигідро-5Н-тіазоло[3,2-а]піримідин, бензофуран, ізобензофуран, бензотіофен (бензо[б]тіофен), 1Н-індол, 2,3-дигідро-1Н-індол, октагідроіндол, 2Н-ізоіндол, октагідроізоіндол, бензо[1,3]діоксол, бензоксазол, бензтіазол, 1Н-бензімідазол, імідазо[1,2-а]піридин, [1,2,4]тріазоло[4,3-а]піридин, хроман, ізохроман, тіохроман, бензо[1,4]діоксан, 3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин, 3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]тіазин, 2-азаспіро[4.5]декан, 3-азабіцикло[3.2.2]нонан, хінолін, 1,2,3,4-тетрагідрохінолін, 5,6,7,8-тетрагідрохінолін, ізохінолін, 1,2,3,4-тетрагідрізохінолін, 5,6,7,8-тетрагідрізохінолін, 2,7-діазаспіро[4.5]декан, 2,8-діазаспіро[4.5]декан, цинолін, хіназолін, хіноксалін, фталазин і [1,8]нафтиридин, всі з яких можуть бути незаміщеними або заміщеними в будь-яких придатних положеннях, що указуються у визначенні відповідної групи в сполуках формули I, причому дана міра ненасиченості вказується тільки як приклад, і в окремих групах може бути присутньою також система кілець з більшою або меншою мірою насичення або гідрування, або ненасиченості, як указано у визначенні групи.

Як указано вище, гетероциклічні групи можуть бути зв'язані за допомогою будь-якого придатного атома кільця. Наприклад, серед інших кілець, кільце оксетану і тіетану може бути зв'язане через положення 2 і 3, кільце азетидину через положення 1, 2 і 3, кільце фурану, кільце тетрагідрофурану, кільце тіофену і кільце тетрагідротіофену через положення 2 і 3, кільце піролу і кільце піролідину через положення 1, 2 і 3, кільце ізоксазолу і кільце ізотіазолу через положення 3, 4 і 5, кільце піразолу через положення 1, 3, 4 і 5, кільце оксазолу і кільце тіазолу через положення 2, 4 і 5, кільце імідазолу і кільце імідазолідину через положення 1, 2, 4 і 5, кільце 1Н-тетразолу через положення 1 і 3, кільця тетрагідропірану і тетрагідротіопірану через положення 2, 3 і 4, кільце 1,4-діоксану через положення 2, кільце піридину через положення 2, 3 і 4, кільце піперидину через положення 1, 2, 3 і 4, кільце морфоліну і кільце тіоморфоліну через положення 2, 3 і 4, кільце піперазину через положення 1 і 2, кільце піримідину через положення 2, 4 і 5, кільце піразину через положення 2, кільце азебану через положення 1, 2, 3 і 4, кільце 3-азабіцикло[3.1.0]гексану через положення 3 і 6, кільце октагідроциклопента[б]піролу і кільце октагідроциклопента[с]піролу через положення 1, кільце 2-азаспіро[4.4]нонану через положення 2, кільце 7-азабіцикло[2.2.1]гептану через положення 7, кільце октагідропіроло[3,4-б]піролу через положення 1 і 5, кільце 6,7-дигідро-5Н-піроло[2,1-с][1,2,4]тріазолу через положення 3, кільце імідазо[2,1-б]тіазолу через положення 2, 5 і 6, кільце 6,7-дигідро-5Н-тіазоло[3,2-а]піримідину через положення 3, кільце бензофурану і кільце бензотіофену через положення 2, 3, 4, 5, 6 і 7, кільце 1Н-індолу, кільце 2,3-дигідро-1Н-індолу і кільце октагідроіндолу через положення 1, 2, 3, 4, 5, 6 і 7, кільце бензо[1,3]діоксолу через положення 4, 5, 6 і 7, кільце бензоксазолу і кільце бензтіазолу через положення 2, 4, 5, 6 і 7, кільце 1Н-бензімідазолу через положення 1, 2, 4, 5, 6 і 7, кільце імідазо[1,2-а]піридину через положення 2 і 3, кільце [1,2,4]тріазоло[4,3-а]піридину через положення 3, кільце бензо[1,4]діоксану через положення 5, 6, 7 і 8, кільце 3-азабіцикло[3.2.2]нонану через положення 3, кільце хіноліну через положення 2, 3, 4, 5, 6, 7 і 8, кільце 1,2,3,4-тетрагідрохіноліну через положення 1, 5, 6, 7 і 8, кільце 5,6,7,8-тетрагідрохіноліну через положення 2, 3 і 4, кільце ізохіноліну через положення 1, 3, 4, 5, 6, 7 і 8, кільце 1,2,3,4-тетрагідрізохіноліну через положення 2, 5, 6, 7 і 8, кільце 5,6,7,8-тетрагідрізохіноліну через положення 1, 3, 4 і 5, кільце 2,7-діазаспіро[4.5]декану через положення 2 і 7, кільце 2,8-діазаспіро[4.5]декану через положення 2 і 8, де всі залишки гетероциклічних груп, що утворюються, можуть бути незаміщеними або заміщеними в будь-яких придатних положеннях, як указано у визначенні відповідної групи в сполуках формули I.

Галоген означає фтор, хлор, бром або йод. У одному варіанті здійснення даного винаходу в будь-якому з його випадків галоген являє собою фтор, хлор або бром, в іншому варіанті здійснення фтор або хлор, в іншому варіанті здійснення фтор, в іншому варіанті здійснення хлор, де всі випадки галогену є незалежними один від одного.

Оксогрупа, тобто зв'язаний подвійним зв'язком атом кисню, коли він зв'язаний з атомом вуглецю, замінює два атоми водню біля атома вуглецю "батьківської" системи. Таким чином, якщо атоми водню  $\text{CH}_2$ -групи замінені оксогрупою, ця група стає карбонільною групою (C(O),

C=O). Оксогрупи можуть також бути присутніми біля атомів сірки, таких як атоми сірки кільця в насичених і частково ненасичених гетероциклах, в яких звичайно крім атома сірки кільця можуть бути присутніми також група S(O) (S(=O)) і група S(O)<sub>2</sub> (S(=O)<sub>2</sub>) як члени гетероциклічного кільця. Оксогрупа не може бути присутньою як замісник біля атома вуглецю в ароматичному кільці, такому як кільце в фенільній групі.

Даний винахід включає всі стереоізомерні форми сполук формули I, наприклад всі енантіомери і діастереомери, в тому числі цис/транс-ізомери. Винахід включає також суміші двох або більше стереоізомерних форм, наприклад суміші енантіомерів і/або діастереомерів, в тому числі цис/транс-ізомерів, у всіх відношеннях. Асиметричні центри, що містяться в сполуках формули I, наприклад біля атома вуглецю в положенні 2 циклічної системи хроману або в незаміщених або заміщених алкільних групах, можуть всі, незалежно один від одного, мати S-конфігурацію або R-конфігурацію. Винахід стосується енантіомерів, як лівообертального, так і правообертального антиподу, в енантіомерно чистій формі і по суті енантіомерно чистій формі, наприклад, з молярним відношенням двох енантіомерів 98:2 або 99:1 або більше, і в формі їх рацемату, тобто суміші двох енантіомерів в молярному співвідношенні 1:1, і в формі сумішей двох енантіомерів у всіх відношеннях. Винахід стосується також діастереомерів у формі чистих і по суті чистих діастереомерів і у формі сумішей двох або більше діастереомерів у всіх відношеннях. Винахід включає також всі цис/транс-ізомери сполук формули I в чистій формі і по суті чистій формі, наприклад, з молярним відношенням цис/транс-ізомер 98:2 або 99:1 або більше, і у формі сумішей цис-ізомеру і транс-ізомеру у всіх відношеннях. Цис/транс-ізомерія може мати місце в заміщених кільцях. Одержання індивідуальних стереоізомерів, якщо потрібно, можна здійснити розділенням суміші згідно із звичайними методами, наприклад хроматографією або кристалізацією, або із застосуванням стереохімічно однорідних вихідних сполук для синтезу, або стереоселективними реакціями. До розділення стереоізомерів необов'язково можна проводити перетворення їх в похідні. Розділення суміші стереоізомерів можна проводити на стадії одержання сполуки формули I або на стадії одержання проміжного продукту в процесі синтезу. Наприклад, у випадку сполуки формули I, що містить асиметричний центр, індивідуальні енантіомери можна одержати спочатку синтезом рацемату сполуки формули I і розділенням її на енантіомери високоефективною рідинною хроматографією на хіральній фазі згідно зі стандартними процедурами, або розділенням рацемату будь-якого проміжного продукту в процесі його синтезу такою хроматографією або кристалізацією його солі з оптично активним аміном або кислотою і перетворенням енантіомерів проміжного продукту в енантіомерні форми кінцевої сполуки формули I, або проведенням енантіоселективної реакції в процесі синтезу. Винахід включає також всі таутомерні форми сполук формули I.

Якщо сполуки формули I містять одну або декілька кислотних або основних груп, наприклад основні гетероциклічні групи, відповідні фізіологічно або токсикологічно прийнятні солі також включені у винахід, особливо фармацевтично прийнятні солі. Сполуки формули I таким чином можуть бути депротонованими біля кислотної групи і їх можна застосовувати, наприклад, у вигляді солей лужних металів, наприклад солей натрію або калію, або у вигляді амонієвих солей, наприклад у вигляді солей з аміаком або органічними амінами або амінокислотами. Сполуки формули I, що містять щонайменше одну основну групу, можна також одержувати і застосовувати у формі їх кислотнo-адитивних солей, наприклад у формі фармацевтично прийнятних солей з неорганічними кислотами і органічними кислотами, таких як, наприклад, солі з хлористоводневою кислотою, і таким чином вони можуть бути присутніми у формі гідрохлоридів. Солі загалом можна одержувати з кислотних і основних сполук формули I реакцією з кислотою або основою в розчиннику або розріджувачі згідно зі звичайними процедурами. Якщо сполуки формули I містять одночасно кислотну групу і основну групу в молекулі, винахід включає в себе також внутрішні солі (бетаїни, цвітер-іони) крім вказаних форм солей. Даний винахід включає також всі солі сполук формули I, які внаслідок низької фізіологічної переносимості не є безпосередньо придатними для застосування як лікарського засобу, але є придатними як проміжні сполуки для хімічних реакцій або для одержання фізіологічно прийнятних солей, наприклад, за допомогою аніонообміну або катіонообміну.

У одному варіанті здійснення винаходу ароматичний гетероцикл, що представляє групу Ar, містить 1 або 2 однакові або різні гетероатоми в кільці, які вибрані з групи, що складається з азоту і сірки. У іншому варіанті здійснення ароматичний гетероцикл, що являє собою Ar, є 5-членним гетероциклом, який містить 1 або 2 однакові або різні гетероатоми кільця, які вибрані з групи, що складається з азоту і сірки, в іншому варіанті 1 гетероатом кільця, який є атомом сірки, або є 6-членним гетероциклом, який містить 1 або 2 гетероатоми в кільці, які є атомами азоту. У іншому варіанті здійснення ароматичний гетероцикл, що являє собою Ar, вибирають з групи, що складається з тіофену, тiazолу, піридину, піридазину, піримідину і піразину, в іншому

варіанті здійснення з групи, що складається з тіофену, піридину, піридазину, піримідину і піразину, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з тіофену, піридину, піримідину і піразину, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з тіофену, піридину і піразину, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з піридину і піразину, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з тіофену і піридину, в іншому варіанті здійснення він являє собою тіофен і в іншому варіанті здійснення він являє собою піридин, причому всі гетероцикли, як вказано, є незаміщеними або заміщеними. У одному варіанті здійснення винаходу Ag являє собою феніл, який є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R1, в іншому варіанті здійснення Ag являє собою 5-членний або 6-членний ароматичний гетероцикл, який є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R1. У одному варіанті здійснення винаходу число замісників R1, які можуть бути присутніми в групі Ag, дорівнює 1, 2 або 3, в іншому варіанті здійснення 1 або 2, в іншому варіанті здійснення 1.

Подвійний зв'язок, який присутній в мононенасиченому кільці, яке може бути утворене двома замісниками R1, зв'язаними з сусідніми атомами вуглецю кільця в Ag, разом з атомами вуглецю, що їх містять, присутній між вказаними двома сусідніми атомами вуглецю кільця в ароматичному кільці Ag, які є загальними для кільця Ag і кільця, утвореного двома групами R1, і внаслідок правил номенклатури для конденсованих кілець розглядається як подвійний зв'язок, присутній в обох кільцях. Випадок, коли дві групи R1, зв'язані з сусідніми атомами вуглецю в Ag, разом з атомами вуглецю, що їх містять, утворюють 5-7-членне мононенасичене кільце, яке є моноциклічним кільцем, можна в інших термінах розглядати як дві групи R1, що разом утворюють двовалентний залишок, що містить ланцюг з 3-5 атомів, з яких 0, 1 або 2 є однаковими або різними гетероатомами, вибраними з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, кінцеві атоми якого зв'язані з двома сусідніми атомами вуглецю в Ag і відділені один від одного 1-3 атомами. Прикладами таких двовалентних залишків, причому дві групи R1 будь-якого одного або декількох таких залишків, зв'язані з сусідніми атомами вуглецю в Ag, вибрані в одному варіанті здійснення винаходу, є залишки  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ,  $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$  і  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ , всі з яких можуть бути заміщені біля атомів вуглецю і атомів азоту замісниками, вибраними з групи, що складається з атома фтору і  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -алкілу, наприклад атома фтору і метилу, і можуть таким чином бути присутніми також, наприклад, у вигляді двовалентних залишків  $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$  і  $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ . В одному варіанті здійснення винаходу кільце, яке може бути утворене двома групами R1, зв'язаними з сусідніми атомами вуглецю в Ag, разом з атомами вуглецю, що мають такі групи, є 5-членним або 6-членним, в іншому варіанті здійснення 5-членним, в іншому варіанті 6-членним кільцем. У одному варіанті здійснення даного винаходу число замісників, вибраних з групи, що складається з атома фтору і  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -алкілу, які можуть бути присутніми в кільці, утвореному двома групами R1, зв'язаними з сусідніми атомами вуглецю в Ag, разом з атомами вуглецю, що їх містять, дорівнює 1, 2 або 3, в іншому варіанті 1 або 2, в іншому варіанті 1. В одному варіанті здійснення винаходу замісниками, які можуть бути присутніми в кільці, утвореному двома групами R1, зв'язаними з сусідніми атомами вуглецю в Ag, разом з атомами вуглецю, що їх містять, є атоми фтору, і в іншому варіанті здійснення вони є  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -алкільними замісниками, наприклад метильними замісниками, і в іншому варіанті здійснення є замісниками в такому кільці, зв'язаними з атомом азоту кільця, вибраними з групи, що складається з  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -алкілів.

У одному варіанті здійснення винаходу R1 вибраний з групи, що складається з галогену,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкілу,  $(\text{C}_3-\text{C}_7)$ -циклоалкілу,  $(\text{C}_3-\text{C}_7)$ -циклоалкіл- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -алкіл-,  $\text{HO}-$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкіл- $\text{O}-$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_7)$ -циклоалкіл- $\text{O}-$  і  $(\text{C}_3-\text{C}_7)$ -циклоалкіл- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -алкіл- $\text{O}-$ , в іншому варіанті з групи, що складається з галогену,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкілу,  $\text{HO}-$  і  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкіл- $\text{O}-$ , в іншому варіанті з групи, що складається з галогену,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкілу і  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкіл- $\text{O}-$ , в іншому варіанті з групи, що складається з галогену і  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкілу, в іншому варіанті з групи, що складається з галогену, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкілу, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкілу,  $(\text{C}_3-\text{C}_7)$ -циклоалкілу,  $(\text{C}_3-\text{C}_7)$ -циклоалкіл- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -алкіл-,  $\text{HO}-$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкіл- $\text{O}-$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_7)$ -циклоалкіл- $\text{O}-$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_7)$ -циклоалкіл- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -алкіл- $\text{O}-$  і  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкіл- $\text{S}(\text{O})_n-$ , в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкілу,  $\text{HO}-$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкіл- $\text{O}-$  і  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкіл- $\text{S}(\text{O})_n-$ , в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкілу,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкіл- $\text{O}-$  і  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкіл- $\text{S}(\text{O})_n-$ , і у всіх цих варіантах здійснення дві групи R1, зв'язані з сусідніми атомами вуглецю в Ag, разом з атомами вуглецю, що мають такі групи, можуть утворювати 5-7-членне мононенасичене кільце, яке містить 0, 1 або 2 однакові або різні гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і

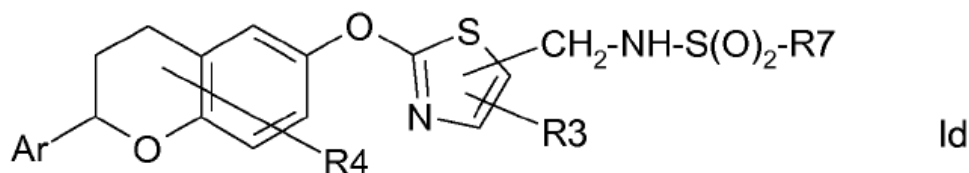
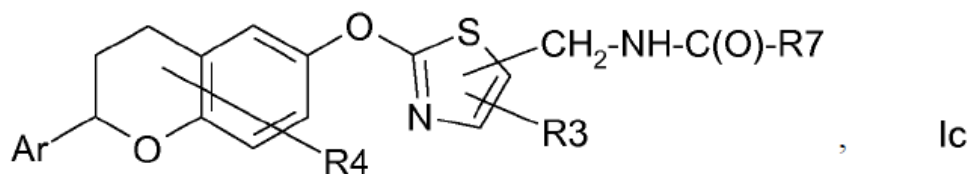
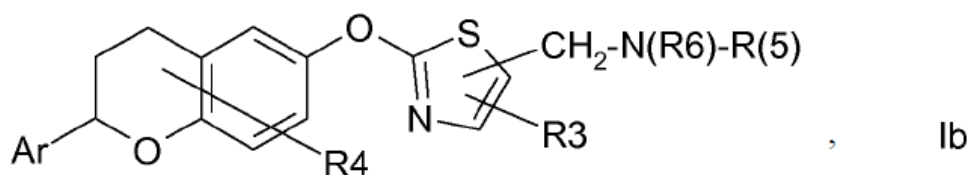
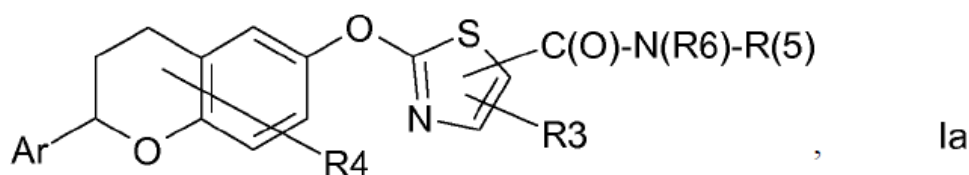
сірки, і яке є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками, вибраними з групи, що складається з атома фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу. У іншому варіанті здійснення R1 вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, фенілу, Het1, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-O-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O-, феніл-O-, Het1-O- і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-S(O)<sub>n</sub>-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-O- і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, HO- і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-O-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O- і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-S(O)<sub>n</sub>-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O- і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-S(O)<sub>n</sub>-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O- і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-S(O)<sub>n</sub>-. В одному варіанті здійснення замісники R1, які зв'язані з атомом азоту кільця в Ag, такі як у випадку кільця піролу, піразолу або імідазолу, що являє собою Ag, вибирають з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, фенілу і Het1, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу.

У одному варіанті здійснення даного винаходу (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкільна група, яка являє собою R1 або присутня в групах (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O- і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-S(O)<sub>n</sub>-, що являють собою R1, є (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкільною групою, в іншому варіанті здійснення (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-алкільною групою, в іншому варіанті здійснення (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкільною групою, в іншому варіанті здійснення метильною групою. У одному варіанті здійснення винаходу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкільна група, яка являє собою R1 або присутня в R1, є (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкільною групою, в іншому варіанті здійснення (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкільною групою, в іншому варіанті здійснення циклопропильною групою.

Прикладами груп Ag, що включають в себе необов'язкові замісники R1, причому будь-який один або декілька Ag вибрані в одному варіанті здійснення даного винаходу, є феніл, тобто незаміщений феніл, тіофен-2-іл, тіофен-3-іл, піридин-2-іл, піридин-3-іл, піридин-4-іл, піразин-2-іл, 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2-метилфеніл (о-толіл), 3-метилфеніл (м-толіл), 4-метилфеніл (п-толіл), 2-етилфеніл, 3-етилфеніл, 4-етилфеніл, 2-метоксифеніл, 3-метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 2-етоксифеніл, 3-етоксифеніл, 4-етоксифеніл, 2-пропоксифеніл, 3-пропоксифеніл, 4-пропоксифеніл, 2-ізопропоксифеніл, 3-ізопропоксифеніл, 4-ізопропоксифеніл, 2,3-дифторфеніл, 2,4-дифторфеніл, 2,5-дифторфеніл, 2,6-дифторфеніл, 3,4-дифторфеніл, 3,5-дифторфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 2,5-дихлорфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 2-хлор-3-фторфеніл, 2-хлор-4-фторфеніл, 2-хлор-5-фторфеніл, 2-хлор-6-фторфеніл, 3-хлор-2-фторфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 3-хлор-5-фторфеніл, 4-хлор-2-фторфеніл, 4-хлор-3-фторфеніл, 5-хлор-2-фторфеніл, 2,3-диметилфеніл, 2,4-диметилфеніл, 2,5-диметилфеніл, 2,6-диметилфеніл, 3,4-диметилфеніл, 3,5-диметилфеніл, 2-фтор-3-метилфеніл, 2-фтор-4-метилфеніл, 2-фтор-5-метилфеніл, 2-фтор-6-метилфеніл, 3-фтор-2-метилфеніл, 3-фтор-4-метилфеніл, 3-фтор-5-метилфеніл, 4-фтор-2-метилфеніл, 4-фтор-3-метилфеніл, 5-фтор-2-метилфеніл, 2-хлор-3-метилфеніл, 2-хлор-4-метилфеніл, 2-хлор-5-метилфеніл, 2-хлор-6-метилфеніл, 3-хлор-2-метилфеніл, 3-хлор-4-метилфеніл, 3-хлор-5-метилфеніл, 4-хлор-2-метилфеніл, 4-хлор-3-метилфеніл, 5-хлор-2-метилфеніл, 2-фтор-3-метоксифеніл, 2-фтор-4-метоксифеніл, 2-фтор-5-метоксифеніл, 2-фтор-6-метоксифеніл, 3-фтор-2-метоксифеніл, 3-фтор-4-метоксифеніл, 3-фтор-5-метоксифеніл, 4-фтор-2-метоксифеніл, 4-фтор-3-метоксифеніл, 5-фтор-2-метоксифеніл, 2-метокси-3-метилфеніл, 2-метокси-4-метилфеніл, 2-метокси-5-метилфеніл, 2-метокси-6-метилфеніл, 3-метокси-2-метилфеніл, 3-метокси-4-метилфеніл, 3-метокси-5-метилфеніл, 4-метокси-2-метилфеніл, 4-метокси-3-метилфеніл, 5-метокси-2-метилфеніл, 3-фтортіофен-2-іл, 4-фтортіофен-2-іл, 5-фтортіофен-2-іл, 2-фтортіофен-3-іл, 4-фтортіофен-3-іл, 5-фтортіофен-3-іл, 3-хлортіофен-2-іл, 4-хлортіофен-2-іл, 5-хлортіофен-2-іл, 2-хлортіофен-3-іл, 4-хлортіофен-3-іл, 5-хлортіофен-3-іл, 3-метилтіофен-2-іл, 4-метилтіофен-2-іл, 5-метилтіофен-2-іл, 2-метилтіофен-3-іл, 4-метилтіофен-3-іл, 5-метилтіофен-3-іл, 3-фторпіридин-2-іл, 4-фторпіридин-2-іл, 5-фторпіридин-2-іл, 6-фторпіридин-2-іл, 2-фторпіридин-3-іл, 4-фторпіридин-3-іл, 5-фторпіридин-3-іл, 6-фторпіридин-3-іл, 2-фторпіридин-4-іл, 3-фторпіридин-4-іл, 3-хлорпіридин-2-іл, 4-хлорпіридин-2-іл, 5-хлорпіридин-2-іл, 6-хлорпіридин-2-іл, 2-хлорпіридин-3-іл, 4-хлорпіридин-3-іл, 5-хлорпіридин-3-іл, 6-хлорпіридин-3-іл, 2-хлорпіридин-4-іл,

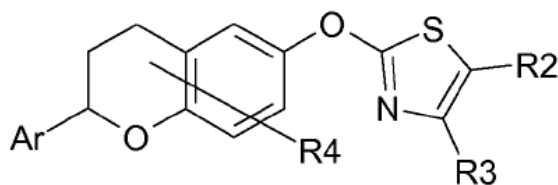
3-хлорпіридин-4-іл, 3-метилпіридин-2-іл, 4-метилпіридин-2-іл, 5-метилпіридин-2-іл, 6-метилпіридин-2-іл, 2-метилпіридин-3-іл, 4-метилпіридин-3-іл, 5-метилпіридин-3-іл, 6-метилпіридин-3-іл, 2-метилпіридин-4-іл, 3-метилпіридин-4-іл, 3-метоксипіридин-2-іл, 4-метоксипіридин-2-іл, 5-метоксипіридин-2-іл, 6-метоксипіридин-2-іл, 2-метоксипіридин-3-іл, 4-метоксипіридин-3-іл, 5-метоксипіридин-3-іл, 6-метоксипіридин-3-іл, 2-метоксипіридин-4-іл, 3-метоксипіридин-4-іл.

У одному варіанті здійснення даного винаходу група R2 вибрана з групи, що складається з R5-N(R6)-C(O)- і R5-N(R6)-CH<sub>2</sub>-, і в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з R7-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>- і R7-S(O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-. В іншому варіанті здійснення даного винаходу група R2 являє собою групу R5-N(R6)-C(O)-, і відповідні сполуки позначають як сполуки формули Ia. У іншому варіанті здійснення даного винаходу, група R2 являє собою групу R5-N(R6)-CH<sub>2</sub>-, і відповідні сполуки позначають як сполуки формули Ib. У іншому варіанті здійснення винаходу група R2 являє собою групу R7-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-, і відповідні сполуки позначають як сполуки формули Ic. У іншому варіанті здійснення винаходу група R2 являє собою групу R7-S(O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-, і відповідні сполуки позначають як сполуки формули Id.

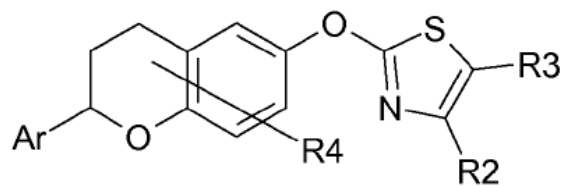


Групи Ar, R3, R4, R5, R6 і R7 в сполуках формул Ia, Ib, Ic і Id мають такі ж значення, як в сполуках формули I.

У одному варіанті здійснення даного винаходу група R2 приєднана в положенні 5 кільця системи кільця тіазолу і група R3 приєднана в положенні 4 системи кільця тіазолу, і відповідні сполуки позначають як сполуки формули Ie. У іншому варіанті здійснення винаходу група R3 приєднана в положенні 5 кільця системи кільця тіазолу і група R2 приєднана в положенні 4 кільця системи кільця тіазолу, і відповідні сполуки позначають як сполуки формули If.



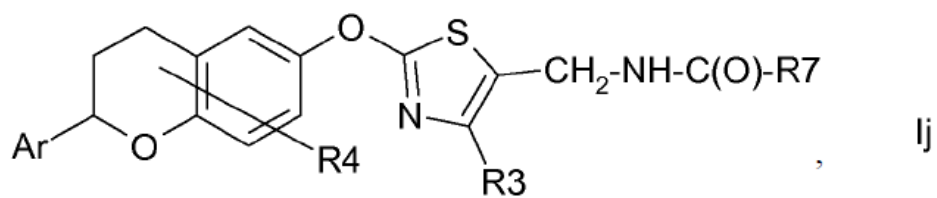
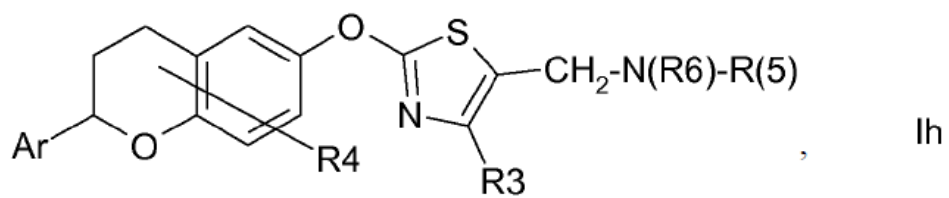
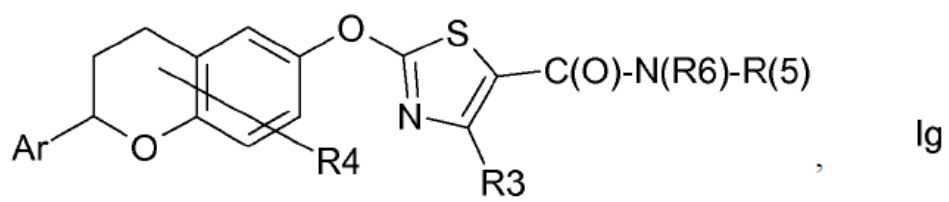
Ie



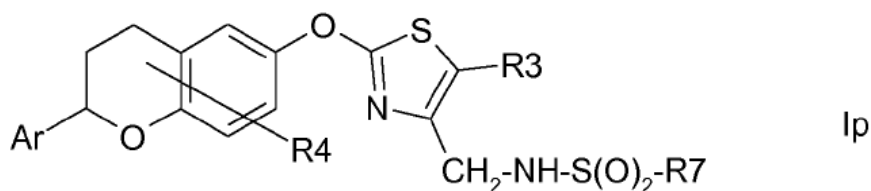
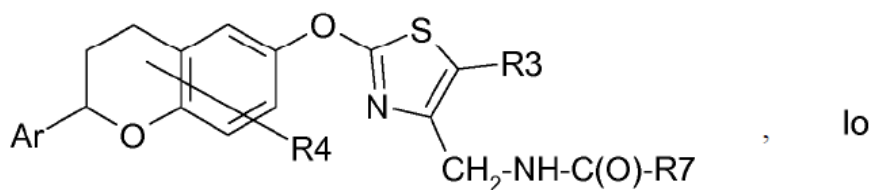
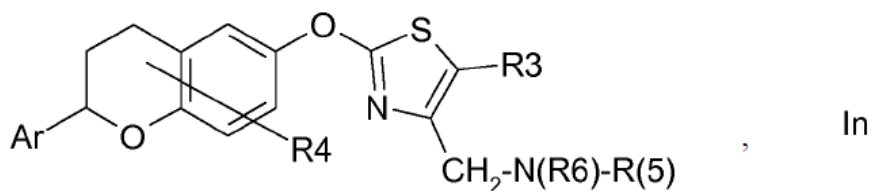
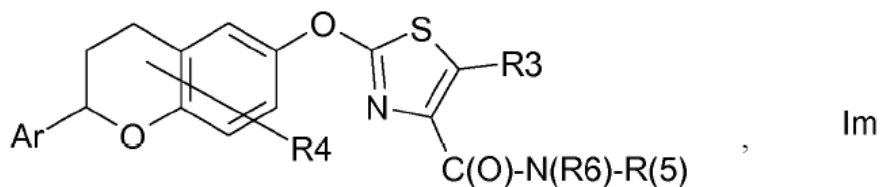
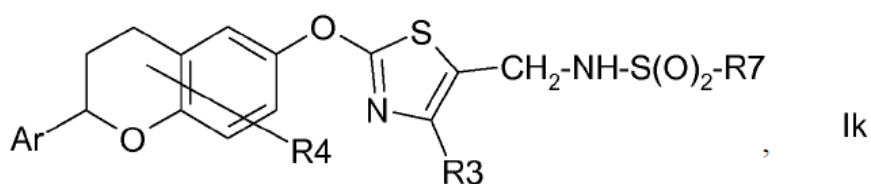
If

Групи Ar, R2, R3 і R4 в сполуках формул Ie і If мають такі ж значення, як в сполуках формули I.

У одному варіанті здійснення даного винаходу група R2 приєднана в положенні 5 кільця системи кільця тiazолу і група R3 приєднана в положенні 4 кільця системи кільця тiazолу, і група R2 вибрана з групи, що складається з R5-N(R6)-C(O)- і R5-N(R6)-CH<sub>2</sub>-, і в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з R7-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>- і R7-S(O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-. В іншому варіанті здійснення винаходу група R2 приєднана в положенні 4 системи кільця тiazолу і група R3 приєднана в положенні 5 системи кільця тiazолу, і група R2 вибрана з групи, що складається з R5-N(R6)-C(O)- і R5-N(R6)-CH<sub>2</sub>-, і в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з R7-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>- і R7-S(O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-. В іншому варіанті здійснення винаходу група R2 приєднана в положенні 5 системи кільця тiazолу і є групою R5-N(R6)-C(O)- і група R3 приєднана в положенні 4 системи кільця тiazолу, і відповідні сполуки позначають як сполуки формули Ig. У іншому варіанті здійснення винаходу група R2 приєднана в положенні 5 системи кільця тiazолу і є групою R5-N(R6)-CH<sub>2</sub>- і група R3 приєднана в положенні 4 системи кільця тiazолу, і відповідні сполуки позначають як сполуки формули Ih. У іншому варіанті здійснення даного винаходу група R2 приєднана в положенні 5 системи кільця тiazолу і є групою R7-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>- і група R3 приєднана в положенні 4 системи кільця тiazолу, і відповідні сполуки позначають як сполуки формули Ij. У іншому варіанті здійснення винаходу група R2 приєднана в положенні 5 системи кільця тiazолу і являє собою групу R7-S(O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>- і група R3 приєднана в положенні 4 системи кільця тiazолу, і відповідні сполуки позначають як сполуки формули Ik. У іншому варіанті здійснення винаходу група R2 приєднана в положенні 4 системи кільця тiazолу і є групою R5-N(R6)-C(O)- і група R3 приєднана в положенні 5 системи кільця тiazолу, і відповідні сполуки позначають як сполуки формули Im. У іншому варіанті здійснення даного винаходу, група R2 приєднана в положенні 4 системи кільця тiazолу і є групою R5-N(R6)-CH<sub>2</sub>- і група R3 приєднана в положенні 5 системи кільця тiazолу, і відповідні сполуки позначають як сполуки формули In. У іншому варіанті здійснення даного винаходу група R2 приєднана в положенні 4 системи кільця тiazолу і є групою R7-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>- і група R3 приєднана в положенні 5 системи кільця тiazолу, і відповідні сполуки позначають як сполуки формули Io. У іншому варіанті здійснення винаходу група R2 приєднана в положенні 4 системи кільця тiazолу і являє собою групу R7-S(O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>- і група R3 приєднана в положенні 5 системи кільця тiazолу, і відповідні сполуки позначають як сполуки формули Ip.







Групи Ar, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> і R<sub>7</sub> в сполуках формул I<sub>g</sub>, I<sub>h</sub>, I<sub>j</sub>, I<sub>k</sub>, I<sub>m</sub>, I<sub>n</sub>, I<sub>o</sub> і I<sub>p</sub> мають такі ж значення, як в сполуках формули I.

У одному варіанті здійснення винаходу група R<sub>3</sub> вибрана з групи, що складається з водню, галогену і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з водню і галогену, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з водню, фтору і хлору, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з водню і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, і в іншому варіанті здійснення R<sub>3</sub> являє собою водень.

У одному варіанті здійснення винаходу (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкільна група, що являє собою R<sub>3</sub> або присутня в R<sub>3</sub>, є (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкілом, в іншому варіанті вона являє собою метил, де алкільні групи, що включають в себе метильні групи, можуть бути також заміщені одним або декількома атомами фтору і, наприклад, можуть бути присутнім у вигляді трифторметильних груп, як загалом вказується для алкільних груп.

Як вказано вище, у вільних для зв'язування положеннях кільця хроману, тобто в положеннях зв'язування 2, 3, 4, 5, 7 і 8 системи кільця хроману, які не зайняті зв'язками в кільці або зв'язком з групою Ar, можуть бути присутніми атоми водню або замісники, вибрані з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O-, які являють собою групи R<sub>4</sub>. У одному

варіанті здійснення винаходу у вільному для зв'язування положенні 2 системи кільця хроману, тобто у вільному для зв'язування положенні атома вуглецю кільця, що має групу Ag, присутній атом водню, і у вільних для зв'язування положеннях 3, 4, 5, 7 і 8 системи кільця хроману присутні атоми водню або замісники, вибрані з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-О-. В іншому варіанті здійснення даного винаходу у вільних для зв'язування положеннях 2, 3 і 4 системи кільця хроману присутні атоми водню і у вільних для зв'язування положеннях 5, 7 і 8 системи кільця хроману присутні атоми водню або замісники, вибрані з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-О-. В іншому варіанті здійснення даного винаходу у вільних для зв'язування положеннях 2 і 5 системи кільця хроману присутні атоми водню і у вільних для зв'язування положеннях 3, 4, 7 і 8 системи кільця хроману присутні атоми водню або замісники, вибрані з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-О-. В іншому варіанті здійснення даного винаходу у вільних для зв'язування положеннях 2, 5, 7 і 8 системи кільця хроману присутні атоми водню і у вільних для зв'язування положеннях 3 і 4 системи кільця хроману присутні атоми водню або замісники, вибрані з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-О-. В одному варіанті здійснення число груп R<sub>4</sub>, які відрізняються від водню, тобто число замісників R<sub>4</sub>, які вибирають з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-О-, дорівнює 3, в іншому варіанті здійснення дорівнює 2, в іншому варіанті здійснення дорівнює 1 і в іншому варіанті здійснення дорівнює 0, і, таким чином, в останньому варіанті здійснення ніякі групи R<sub>4</sub>, які не є атомами водню, не присутні в системі кільця хроману, і атоми водню присутні у всіх таких вільних для зв'язування положеннях. У одному варіанті здійснення R<sub>4</sub> являє собою водень або один або декілька однакових або різних замісників, вибраних з групи, що складається з галогену і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, в іншому варіанті здійснення R<sub>4</sub> являє собою водень або один або декілька однакових або різних замісників, вибраних з групи, що складається з фтору, хлору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу. У одному варіанті здійснення R<sub>4</sub> у вільних для зв'язування положеннях 2, 3 і 4 системи кільця хроману являє собою водень або один або декілька однакових або різних замісників, вибраних з групи, що складається з фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, в іншому варіанті здійснення R<sub>4</sub> у вільних для зв'язування положеннях 2, 3 і 4 системи кільця хроману являє собою водень або один або декілька однакових або різних замісників, вибраних з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, і R<sub>4</sub> у вільних для зв'язування положеннях 5, 7 і 8 системи кільця хроману являє собою водень або один або декілька однакових або різних замісників, вибраних з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-О-, в іншому варіанті здійснення R<sub>4</sub> у вільних для зв'язування положеннях 5, 7 і 8 системи кільця хроману являє собою водень або один або декілька однакових або різних замісників, вибраних з групи, що складається з галогену і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, в іншому варіанті здійснення R<sub>4</sub> у вільних для зв'язування положеннях 5, 7 і 8 системи кільця хроману являє собою водень або один або декілька однакових або різних замісників, вибраних з групи, що складається з галогену. У одному варіанті здійснення винаходу (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкільна група, що являє собою R<sub>4</sub> або присутня в R<sub>4</sub>, є (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкілом, в іншому варіанті здійснення вона є метилом.

У одному варіанті здійснення даного винаходу R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub> незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-біциклоалкілу і Het2, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-біциклоалкілу, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і Het2, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з водню і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, де у всіх цих варіантах здійснення (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R<sub>10</sub>, і всі з (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-біциклоалкілу і Het2 є незаміщеними або заміщеними одним або декількома однаковими або різними замісниками R<sub>11</sub>, або групи R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub> разом з атомом азоту, що їх містить, утворюють 4-10-членний моноциклічний або біциклічний, насичений або частково ненасичений гетероцикл, який крім атома азоту, що містить R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub>, містить 0 або 1 додатковий гетероатом кільця, вибраний з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, і який є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R<sub>12</sub>. У іншому варіанті здійснення даного винаходу, R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub> незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-біциклоалкілу і Het2, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-біциклоалкілу, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і Het2, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з водню і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, де у всіх цих варіантах здійснення (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R<sub>10</sub>, і



алкіл і метил, які являють собою R5 або R6, є незаміщеними або заміщеними одним або декількома однаковими або різними замісниками R10, і всі з (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-біциклоалкілу і Het2 є незаміщеними або заміщеними одним або декількома однаковими або різними замісниками R11.

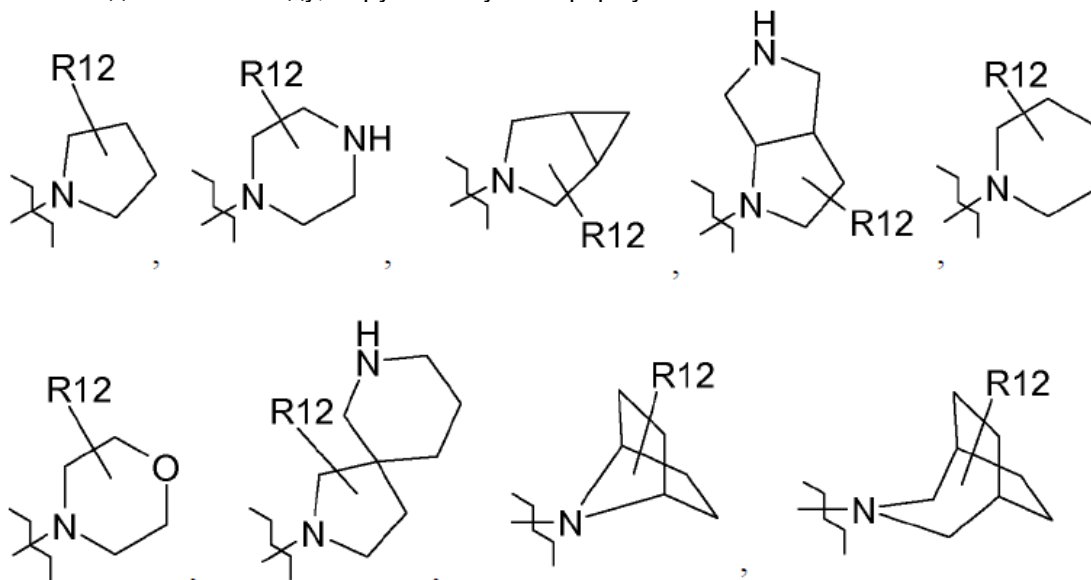
5 У одному варіанті здійснення винаходу (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкільна група, що являє собою R5 або R6, є (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкільною групою, в іншому варіанті здійснення (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-алкільною групою, в іншому варіанті здійснення (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкільною групою, в іншому варіанті здійснення будь-якою однією або декількома групами, вибраними з групи, що складається з бутилу, пропілу, ізопропілу, етилу і метилу, наприклад, вибраними з групи, що складається з метилу, етилу і пропілу, які всі є  
10 незаміщеними або заміщеними одним або декількома, наприклад 1, 2 або 3 або 1 або 2, або 1, однаковими або різними замісниками R10, причому замісники можуть бути присутніми в будь-яких положеннях, наприклад в положенні 1 і/або в положенні 2 етильної групи, що являє собою R5 або R6, або в положенні 1 і/або в положенні 2, і/або в положенні 3 пропільної групи, що являє собою R5 або R6.


15 У одному варіанті здійснення винаходу число однакових або різних замісників R10, які необов'язково присутні в (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкільній групі, що являє собою R5 або R6, дорівнює 1, 2, 3 або 4, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1, 2 або 3, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1 або 2, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1. В одному варіанті здійснення число груп R14, що являють собою замісники R10, які необов'язково присутні в (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкільній групі, що являє собою R5 або R6, крім будь-яких інших замісників R10, дорівнює 1 або 2, в  
20 іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 0 (нулю), тобто в останньому варіанті здійснення R10 є таким, як указано в контексті, але не R14. У одному варіанті здійснення число оксогруп, що представляють замісники R10, які необов'язково присутні в (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкільній групі, що являє собою R5 або R6, крім будь-яких інших замісників R10, дорівнює 1 або 2, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1. В одному  
25 варіанті здійсненні число груп, вибраних з групи, що складається з R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- і R16-N(R17)-S(O)<sub>2</sub>-, що являють собою замісники R10, які необов'язково присутні в (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкільній групі, що являє собою R5 або R6, крім будь-яких інших замісників R10, дорівнює 1 або 2, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1.

30 У одному варіанті здійснення винаходу число однакових або різних замісників R11, які необов'язково присутні в групах (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-біциклоалкіл і Het2, що являють собою R5 або R6, незалежно один від одного, дорівнює 1, 2, 3 або 4, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1, 2 або 3, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1 або 2, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1. В одному варіанті здійснення число груп R14, що  
35 являють собою замісники R11, які необов'язково присутні в групах (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-біциклоалкіл і Het2, що являють собою R5 або R6, крім будь-яких інших замісників R11, дорівнює 1 або 2, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 0. В одному варіанті здійснення число оксогруп, що являють собою замісники R11, які необов'язково присутні в групах (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-біциклоалкіл і Het2, що  
40 являють собою R5 або R6, крім будь-яких інших замісників R11, дорівнює 1 або 2, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1. В одному варіанті здійснення число груп, вибраних з групи, що складається з R19-O-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- і R16-N(R17)-S(O)<sub>2</sub>-, що являють собою замісники R11, які необов'язково присутні в групах (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-біциклоалкіл і Het2, що являють собою R5 або R6, крім будь-яких інших замісників R11,  
45 дорівнює 1 або 2, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1.

Моноциклічний або біциклічний гетероцикл, який може бути утворений групами R5 і R6 разом з атомом азоту, заміщеним ними, і який таким чином приєднаний через атом азоту кільця, може бути 4-членним, 5-членним, 6-членним, 7-членним, 8-членним, 9-членним або 10-членним. У одному варіанті здійснення винаходу цей гетероцикл є 5-10-членним, в іншому  
50 варіанті здійснення він є 5-8-членним, в іншому варіанті здійснення він є 5-членним або 6-членним. У одному варіанті здійснення винаходу моноциклічний гетероцикл, утворений групами R5 і R6 разом з атомом азоту, заміщеним ними, є 4-членним, 5-членним, 6-членним або 7-членним, і біциклічний гетероцикл, утворений групами R5 і R6 разом з атомом азоту, заміщеним ними, є 6-членним, 7-членним, 8-членним, 9-членним або 10-членним. У одному варіанті  
55 здійснення гетероцикл, утворений групами R5 і R6 разом з атомом азоту, заміщеним ними, є моноциклічним, в іншому варіанті здійснення він є біциклічним. Ці два цикли в біциклічній гетероциклічній групі, утвореній групами R5 і R6 разом з атомом азоту, заміщеним ними, можуть бути конденсованими або утворюють містчковий біцикл або спіроцикл. У одному варіанті здійснення гетероцикл, утворений групами R5 і R6 разом з атомом азоту, заміщеним ними, є  
60 насиченим або містить один подвійний зв'язок в кільці, в іншому варіанті здійснення він є

- насиченим. У одному варіанті здійснення додатковий гетероатом кільця, який необов'язково присутній в гетероциклі, утвореному групами R5 і R6 разом з атомом азоту, заміщеним ними, вибирають з групи, що складається з атомів азоту і кисню, в іншому варіанті здійснення він являє собою атом азоту, і в іншому варіанті здійснення він є атомом кисню. Прикладами гетероциклічних груп, причому будь-яка одна або декілька таких гетероциклічних груп, утворених групами R5 і R6 разом з атомом азоту, заміщеним ними, вибрані в одному варіанті здійснення даного винаходу, є групи наступних формул:



- в яких лінія, що перетинається з символом , являє собою вільний зв'язок, за допомогою якого приєднується група. Зв'язок, який починається біля замісника R12, який показаний в цих формулах, і яка не направлена до певного атома, вказує, що ці гетероциклічні групи необов'язково заміщені одним або декількома однаковими або різними замісниками R12, які можуть бути присутніми в будь-яких положеннях.

- У одному варіанті здійснення винаходу число однакових або різних замісників R12, які необов'язково присутні в гетероциклі, утвореному R5 і R6 разом з атомом азоту, заміщеним ними, дорівнює 1, 2, 3 або 4, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1, 2 або 3, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1 або 2, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1. В одному варіанті здійснення число груп R14, що являють собою замісники R12, які необов'язково присутні в гетероциклі, утвореному R5 і R6 разом з атомом азоту, заміщеним ними, крім будь-яких інших замісників R12, дорівнює 1 або 2, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 0. В одному варіанті здійснення число оксогруп, що являють собою замісники R12, які необов'язково присутні в гетероциклі, утвореному R5 і R6 разом з атомом азоту, заміщеним ними, крім будь-яких інших замісників R12, дорівнює 1 або 2, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1. В одному варіанті здійснення число груп, вибраних з групи, що складається з R19-O-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- і R16-N(R17)-S(O)<sub>2</sub>-, що являють собою замісники R12, які необов'язково присутні в гетероциклі, утвореному R5 і R6 разом з атомом азоту, заміщеним ними, крім будь-яких інших замісників R12, дорівнює 1 або 2, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1.

- У одному варіанті здійснення даного винаходу R7 в будь-якому з його випадків присутності, незалежно від інших випадків, вибраний з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, фенілу, Het2 і Het3, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, Het2 і Het3, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу і Het2, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу і Het3, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з фенілу і Het3, і в іншому варіанті здійснення являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, в іншому варіанті здійснення являє собою феніл, в іншому варіанті здійснення являє собою Het2 і в іншому варіанті здійснення являє собою Het3, де всі групи (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл і Het2 є незаміщеними або заміщеними одним або декількома однаковими або різними замісниками R10, і всі групи феніл і Het3 є незаміщеними або заміщеними одним або декількома однаковими або різними замісниками R13.

- У одному варіанті здійснення винаходу число однакових або різних замісників R10, які необов'язково присутні в групах (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл і Het2, що являють собою R7,

незалежно один від одного, дорівнює 1, 2 або 3, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1 або 2, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1. В одному варіанті здійснення число груп R14, що являють собою замісники R10, які необов'язково присутні в групах (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл і Het2, що являють собою R7, крім будь-яких інших замісників R10, дорівнює 1 або 2, в іншому варіанті воно дорівнює 1, в іншому варіанті воно дорівнює 0. В одному варіанті здійснення число оксогруп, що являють собою замісники R10, які необов'язково присутні в групах (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл і Het2, що являють собою R7, крім будь-яких інших замісників R10, дорівнює 1 або 2, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1. В одному варіанті здійснення число груп, вибраних з групи, що складається з R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- і R16-N(R17)-S(O)<sub>2</sub>-, що являють собою замісники R10, які необов'язково присутні в групах (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл і Het2, що являють собою R7, крім будь-яких інших замісників R10, дорівнює 1 або 2, в іншому варіанті здійснення дорівнює 1. В одному варіанті здійснення винаходу число однакових або різних замісників R13, які необов'язково присутні в фенілі, і груп Het3, що являють собою R7, незалежно один від одного, дорівнює 1, 2 або 3, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1 або 2, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 0.

У одному варіанті здійснення винаходу R10 вибраний з групи, що складається з R14, фтору, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- і R19-O-C(O)-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з фтору, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-S(O)<sub>n</sub>-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- і R16-N(R17)-S(O)<sub>2</sub>-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з R14, фтору, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, R16-N(R17)- і R18-C(O)-N(R17)-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з R14, фтору, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- і R19-O-C(O)-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з фтору, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- і R19-O-C(O)-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з R14, фтору, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- і R19-O-C(O)-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з фтору, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- і R19-O-C(O)-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з R14, фтору, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, R16-N(R17)- і R18-C(O)-N(R17)-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з фтору, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, R16-N(R17)- і R18-C(O)-N(R17)-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, R16-N(R17)- і R18-C(O)-N(R17)-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з R14, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, R16-N(R17)- і R18-C(O)-N(R17)-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з R14, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з HO-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O- і (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O- і (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з HO-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O- і (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з HO-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O- і (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з HO- і (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з R14, HO- і (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з R14 і HO-, і в іншому варіанті здійснення R10 являє собою HO- де, у випадку, коли присутній більше ніж один замісник R10, замісники R10 незалежно один від одного мають значення, як показано в будь-якому з цих варіантів здійснення.

У одному варіанті здійснення даного винаходу R11 і R12 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, R16-N(R17)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, R19-O-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, R14, фтору, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-

$S(O)_2-O-$ ,  $(HO)_2P(O)-O-$ ,  $(HO)_2P(O)-O-CH_2-O-C(O)-O-$ ,  $R16-N(R17)-$ ,  $R18-C(O)-N(R17)-$ ,  $R16-N(R17)-C(O)-$  і  $R19-O-C(O)-$ , в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з  $(C_1-C_4)$ -алкілу,  $HO-(C_1-C_4)$ -алкіл-,  $R16-N(R17)-(C_1-C_4)$ -алкіл-,  $R19-O-C(O)-(C_1-C_4)$ -алкіл-,  $R14$ , фтору,  $HO-$ , оксо,  $(C_1-C_6)$ -алкіл- $O-$ ,  $R15-C(O)-O-$ ,  $R15-NH-C(O)-O-$ ,  $HO-S(O)_2-O-$ ,  $(HO)_2P(O)-O-$ ,  $(HO)_2P(O)-O-CH_2-O-C(O)-O-$ ,  $R16-N(R17)-$ ,  $R18-C(O)-N(R17)-$  і  $R19-O-C(O)-$ , в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з  $(C_1-C_4)$ -алкілу,  $HO-(C_1-C_4)$ -алкіл-,  $R16-N(R17)-(C_1-C_4)$ -алкіл-,  $R19-O-C(O)-(C_1-C_4)$ -алкіл-, фтору,  $HO-$ , оксо,  $(C_1-C_6)$ -алкіл- $O-$ ,  $R15-C(O)-O-$ ,  $R15-NH-C(O)-O-$ ,  $HO-S(O)_2-O-$ ,  $(HO)_2P(O)-O-$ ,  $(HO)_2P(O)-O-CH_2-O-C(O)-O-$ ,  $R16-N(R17)-$ ,  $R18-C(O)-N(R17)-$  і  $R19-O-C(O)-$ , в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з  $(C_1-C_4)$ -алкілу,  $HO-(C_1-C_4)$ -алкіл-,  $R16-N(R17)-(C_1-C_4)$ -алкіл-, фтору,  $HO-$ , оксо,  $(C_1-C_6)$ -алкіл- $O-$ ,  $R15-C(O)-O-$ ,  $R15-NH-C(O)-O-$ ,  $HO-S(O)_2-O-$ ,  $(HO)_2P(O)-O-$ ,  $(OH)_2P(O)-O-CH_2-O-C(O)-O-$ ,  $R16-N(R17)-$  і  $R18-C(O)-N(R17)-$ , в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з  $(C_1-C_4)$ -алкілу,  $HO-(C_1-C_4)$ -алкіл-,  $R16-N(R17)-(C_1-C_4)$ -алкіл-, фтору,  $HO-$ , оксо,  $(C_1-C_6)$ -алкіл- $O-$ ,  $R15-C(O)-O-$ ,  $R15-NH-C(O)-O-$ ,  $HO-S(O)_2-O-$ ,  $(HO)_2P(O)-O-$ ,  $(HO)_2P(O)-O-CH_2-O-C(O)-O-$ ,  $R16-N(R17)-$ ,  $R18-C(O)-N(R17)-$  і  $R19-O-C(O)-$ , в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з  $(C_1-C_4)$ -алкілу,  $HO-(C_1-C_4)$ -алкіл-,  $R16-N(R17)-(C_1-C_4)$ -алкіл-, фтору,  $HO-$ , оксо,  $(C_1-C_6)$ -алкіл- $O-$ ,  $R15-C(O)-O-$ ,  $R15-NH-C(O)-O-$ ,  $HO-S(O)_2-O-$ ,  $(HO)_2P(O)-O-$ ,  $(HO)_2P(O)-O-CH_2-O-C(O)-O-$ ,  $R16-N(R17)-$  і  $R18-C(O)-N(R17)-$ , в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з  $(C_1-C_4)$ -алкілу,  $HO-(C_1-C_4)$ -алкіл-,  $R16-N(R17)-(C_1-C_4)$ -алкіл-, фтору,  $HO-$ , оксо,  $(C_1-C_6)$ -алкіл- $O-$ ,  $R15-C(O)-O-$ ,  $R15-NH-C(O)-O-$ ,  $HO-S(O)_2-O-$ ,  $(HO)_2P(O)-O-$ ,  $(HO)_2P(O)-O-CH_2-O-C(O)-O-$ ,  $R16-N(R17)-$  і  $R18-C(O)-N(R17)-$ , в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з  $(C_1-C_4)$ -алкілу,  $HO-(C_1-C_4)$ -алкіл-,  $R16-N(R17)-(C_1-C_4)$ -алкіл-, фтору,  $HO-$ , оксо,  $(C_1-C_6)$ -алкіл- $O-$  і  $R16-N(R17)-$ , в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з  $(C_1-C_4)$ -алкілу,  $HO-(C_1-C_4)$ -алкіл-,  $R16-N(R17)-(C_1-C_4)$ -алкіл-, фтору,  $HO-$ , оксо і  $R16-N(R17)-$ , в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з  $(C_1-C_4)$ -алкілу, фтору і оксо, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з  $(C_1-C_4)$ -алкілу,  $HO-(C_1-C_4)$ -алкіл-,  $R16-N(R17)-(C_1-C_4)$ -алкіл-, фтору,  $HO-$  і  $R16-N(R17)-$ , в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з  $(C_1-C_4)$ -алкілу,  $HO-(C_1-C_4)$ -алкіл-,  $R16-N(R17)-(C_1-C_4)$ -алкіл-,  $HO-$  і  $R16-N(R17)-$ , в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з  $(C_1-C_4)$ -алкілу,  $HO-(C_1-C_4)$ -алкіл-,  $R16-N(R17)-(C_1-C_4)$ -алкіл-,  $R19-O-C(O)-(C_1-C_4)$ -алкіл-,  $HO-$ ,  $R16-N(R17)-$  і  $R19-O-C(O)-$ , в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з  $(C_1-C_4)$ -алкілу,  $HO-(C_1-C_4)$ -алкіл-,  $R16-N(R17)-(C_1-C_4)$ -алкіл-,  $HO-$ ,  $R16-N(R17)-$  і  $R19-OC(O)-$ , причому у випадку, коли присутній більше ніж один замісник  $R11$  або  $R12$ , то замісники  $R11$  і  $R12$  незалежно один від одного мають значення, вказані в будь-якому з цих варіантів здійснення. У одному варіанті здійснення замісники  $R11$  і  $R12$ , які зв'язані з атомом азоту кільця, як може бути у випадку групи  $Het2$  або кільця, яке може бути утворене  $R5$  і  $R6$  разом з атомом азоту, заміщеним ними, вибирають з групи, що складається з  $(C_1-C_4)$ -алкілу,  $HO-(C_1-C_4)$ -алкіл-,  $R16-N(R17)-(C_1-C_4)$ -алкіл- і  $R14$ , де  $R14$  зв'язаний за допомогою атома вуглецю кільця, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з  $(C_1-C_4)$ -алкілу.

Пояснення, наведені вище для кільця, яке може бути утворене двома замісниками  $R1$ , зв'язаними з сусідніми атомами вуглецю кільця в  $Ar$ , разом з атомами вуглецю, заміщеними ними, застосовують відповідно для кільця, яке може бути утворене двома замісниками  $R13$ , зв'язаними з сусідніми атомами вуглецю кільця в  $R7$ , яке є моноциклічним кільцем. Тобто кільце, яке може бути утворене двома замісниками  $R13$ , зв'язаними з сусідніми атомами вуглецю кільця в  $R7$ , є мононенасиченим, оскільки воно конденсоване з ароматичним кільцем, тобто фенільною групою або групою  $Het3$ , що являє собою  $R7$ , і дві такі групи  $R13$ , що утворюють кільце разом з атомами вуглецю, заміщеними ними, можна в інших термінах розглядати як такі, що разом утворюють двовалентний залишок, що містить ланцюг з 3-5 атомів, з яких 0, 1 або 2 є однаковими або різними гетероатомами, вибраними з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки. Приклади таких двовалентних залишків, наведених вище для кільця, яке може бути утворене двома групами  $R1$  разом з атомами вуглецю кільця, заміщеними ними, застосовують аналогічно для кільця, яке може бути утворене двома замісниками  $R13$  разом з атомами вуглецю кільця, заміщеними ними. У одному варіанті здійснення винаходу кільце, яке може бути утворене двома групами  $R13$ , зв'язаними з сусідніми атомами вуглецю кільця в  $R7$ , разом з атомами вуглецю, заміщеними ними, є 5-членним або 6-членним, в іншому варіанті здійснення 5-членним, в іншому варіанті здійснення 6-членним кільцем. У одному варіанті здійснення даного винаходу число замісників, вибраних з групи, що складається з фтору і  $(C_1-C_4)$ -алкілу, які можуть бути присутніми в кільці, утвореному двома групами  $R13$ , зв'язаними з сусідніми атомами вуглецю кільця в  $R7$ , разом з атомами вуглецю, заміщеними



ними, дорівнює 1, 2 або 3, в іншому варіанті здійснення 1 або 2, в іншому варіанті здійснення дорівнює 1. В одному варіанті здійснення винаходу замісники, які можуть бути присутніми в кільці, утвореному двома групами R13, зв'язаними з сусідніми атомами вуглецю кільця в R7, разом з атомами вуглецю, заміщеними ними, є атомами фтору, і в іншому варіанті здійснення вони є (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкільними замісниками, наприклад метильними замісниками, і в іншому варіанті здійснення є замісниками в такому кільці, зв'язаними з атомом азоту кільця і вибраними з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу. У одному варіанті здійснення кільце, утворене двома замісниками R13, зв'язаними з сусідніми атомами вуглецю кільця в R7, разом з атомами вуглецю, заміщеними ними, містить 1 або 2, в іншому варіанті здійснення 2, однакові або різні гетероатоми в кільці, причому в одному варіанті здійснення гетероатоми кільця вибрані з групи, що складається з атомів азоту і сірки, і в іншому варіанті здійснення в такому кільці присутній 1 атом азоту кільця і 1 атом сірки кільця.

У одному варіанті здійснення винаходу R13 вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O- і R16-N(R17)-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO- і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу і R16-N(R17)-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, і два замісники R13, зв'язані з сусідніми атомами вуглецю кільця в R7, разом з атомами вуглецю, заміщеними ними, можуть утворювати 5-7-членне мононенасичене кільце, яке містить 0, 1 або 2 однакові або різні гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, і яке є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу. У іншому варіанті здійснення R13 вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O- і R16-N(R17)-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O- і R16-N(R17)-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO- і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу і R16-N(R17)-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу.

Моноциклічна або біциклічна група R14 може бути 3-членною, 4-членною, 5-членною, 6-членною, 7-членною, 8-членною, 9-членною або 10-членною. У одному варіанті здійснення даного винаходу моноциклічна група R14 є 3-членною, 4-членною, 5-членною, 6-членною або 7-членною і біциклічна група R14 є 6-членною, 7-членною, 8-членною, 9-членною або 10-членною. У одному варіанті здійснення винаходу група R14 є моноциклічною, в іншому варіанті здійснення вона є біциклічною. Ці два цикли в біциклічній групі R14 можуть бути конденсованими або вони утворюють містчковий біцикл або спіроцикл. Моноциклічне або біциклічне кільце R14 може бути насиченим, тобто воно не містить ніяких подвійних зв'язків в системі кільця, або може бути частково ненасиченим, тобто містить один або декілька подвійних зв'язків в системі кільця, наприклад один, два, три або чотири подвійні зв'язки або один, два або три подвійні зв'язки, або один або два подвійні зв'язки, або один подвійний зв'язок, але воно не є повністю ароматичним, тобто не містить циклічну систему з шести делокалізованих пі-електронів у випадку моноциклу або десять делокалізованих пі-електронів у випадку біциклу, або воно може бути ароматичним. Число подвійних зв'язків, які можуть бути присутніми в кільці, залежить від типу системи кільця і розміру кільця. Частково ненасичені кільця R14 включають в себе також біциклічні системи кілець, в яких один з двох циклів є ароматичним, а інший не є ароматичним. Кільце R14 може бути карбоциклічним, тобто містить 0 (нуль) гетероатомів в кільці, або гетероциклічним, тобто містить 1, 2, 3 або 4 однакові або різні гетероатоми в кільці. У одному варіанті здійснення число гетероатомів в кільці, які присутні в R14, дорівнює 0, 1, 2 або 3, в іншому варіанті здійснення 0, 1 або 2, в іншому варіанті здійснення 0 або 1. В одному варіанті здійснення даного винаходу R14 являє собою в будь-якому з його випадків присутності, незалежно від інших випадків, карбоциклічне кільце, і в іншому варіанті здійснення воно являє собою гетероциклічне кільце. У біциклічному кільці R14 гетероатоми кільця можуть бути присутніми в одному з двох кілець або в обох кільцях в будь-яких придатних положеннях. У містчкових і конденсованих біциклічних кільцях атоми азоту кільця можуть також бути присутніми в головних положеннях містка і положеннях конденсації. У одному варіанті здійснення даного винаходу, 3-членне кільце R14 являє собою карбоциклічне кільце, зокрема кільце циклопропану, тобто в цьому випадку група R14 являє собою циклопропільну групу. У одному варіанті здійснення гетероатоми кільця, які присутні в R14, вибирають з групи, що складається з атомів азоту і кисню, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з атомів азоту і сірки, і в іншому варіанті здійснення вони є атомами азоту. У іншому варіанті

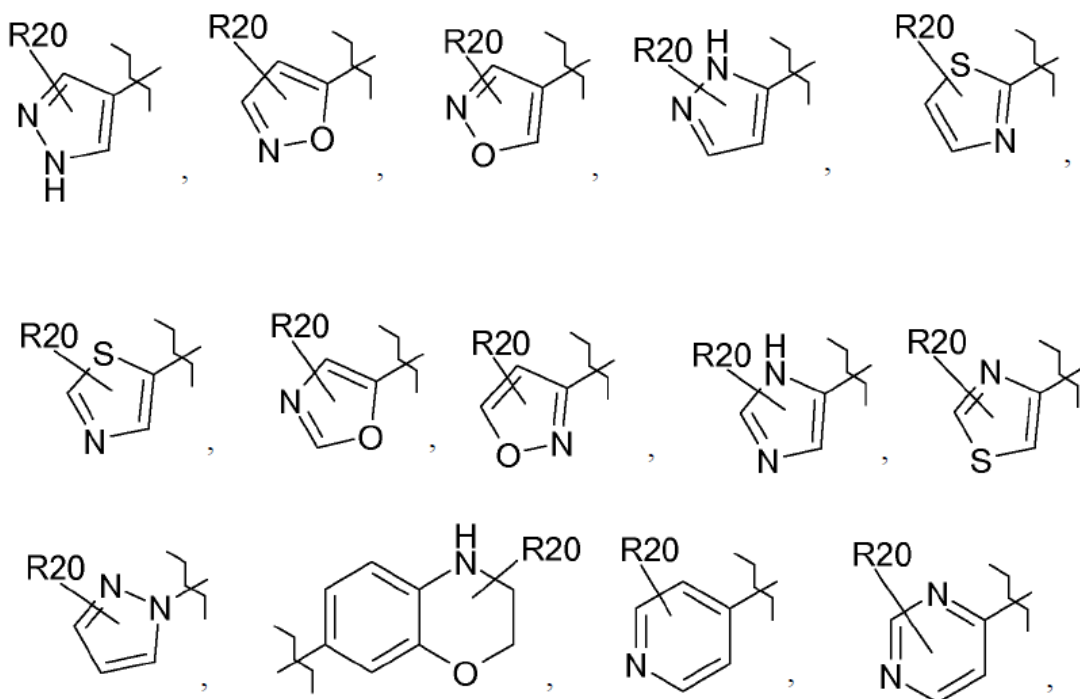


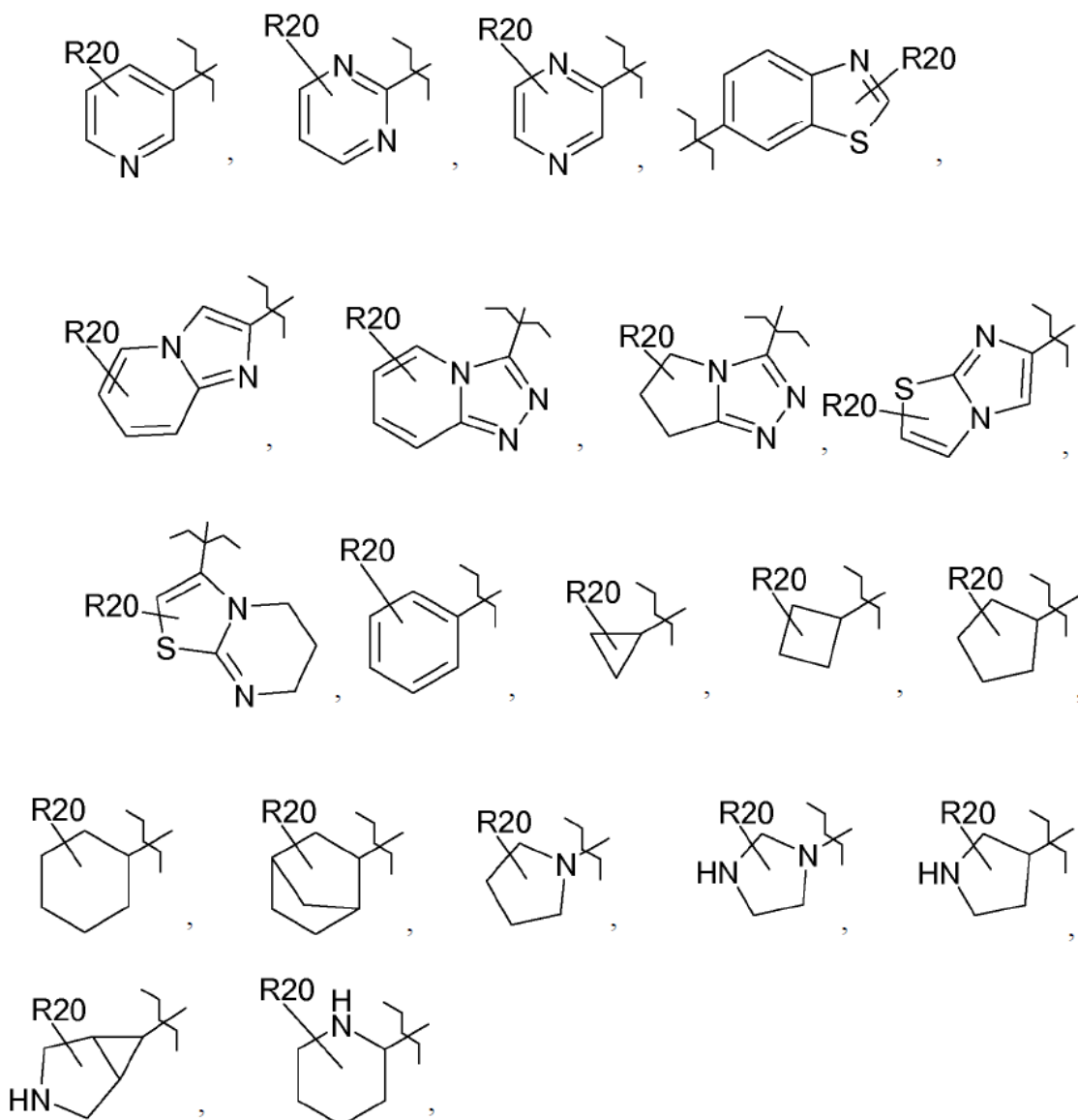
здійснення R14 має вказані вище значення, але не є піразолільною групою, яка є незаміщеною або заміщеною одним або декількома однаковими або різними (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкільними замісниками. R14 може бути зв'язаний через будь-який атом вуглецю кільця і будь-який атом азоту кільця, яке має вільне для зв'язування положення. У біциклічній групі R14 атом кільця, через який


5 приєднана група R14, може бути присутнім в насиченому кільці, частково ненасиченому кільці або в ароматичному кільці. У одному варіанті здійснення даного винаходу, R14 приєднаний в будь-якому з його випадків присутності, незалежно від інших його випадків присутності, через атом вуглецю кільця, в іншому варіанті здійснення через атом азоту кільця.

Типами циклічних груп, які включені у визначення R14, є циклоалкільні групи, біциклоалкільні групи, фенільні групи, нафтильні групи, включаючи нафталін-1-ільні групи і нафталін-2-ільні групи, частково гідровані нафтильні групи, такі як 1,2,3,4-тетрагідронафталенільні групи, моноциклічні і біциклічні ароматичні гетероциклічні групи, такі як групи Het1 і Het3, і насичені і частково ненасичені моноциклічні і біциклічні гетероциклічні групи, такі як група Het2. Пояснення, наведені вище і нижче для таких груп, застосовують відповідно

15 для таких груп, що являють собою R14, як і пояснення, наведені вище для гетероциклічних груп загалом. Прикладами груп R14, будь-яка одна або декілька з яких вибрані з одного варіанта здійснення винаходу, є групи наступних формул





в яких лінія, що перетинається з символом , являє собою вільний зв'язок, за допомогою якого приєднується група. Зв'язок, який починається біля замісника R20, який показаний на цих формулах, і який не направлений до певного атома, вказує на те, що ці групи необов'язково заміщені одним або декількома однаковими або різними замісниками R20, які можуть бути присутніми в будь-яких положеннях.

У одному варіанті здійснення винаходу число однакових або різних замісників R20, які необов'язково присутні в групі R14, дорівнює 1, 2, 3 або 4, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1, 2 або 3, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1 або 2, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1. В одному варіанті здійснення число оксогруп, що являють собою замісники R20, які необов'язково присутні в R14, крім будь-яких інших замісників R20, дорівнює 1 або 2, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1. В одному варіанті здійснення число груп, вибраних з групи, що складається з R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- і R16-N(R17)-S(O)<sub>2</sub>-, що являють собою замісники R20, які необов'язково присутні в R14, крім будь-яких інших замісників R20, дорівнює 1 або 2, в іншому варіанті здійснення воно дорівнює 1.

У одному варіанті здійснення винаходу група R15 вибрана в будь-якому з її випадків присутності, незалежно від інших її випадків присутності, з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, і в іншому варіанті здійснення R15 являє собою метил.

У одному варіанті здійснення даного винаходу, R16 і R17 в будь-якому з їх випадків присутності, незалежно від інших випадків присутності і незалежно один від одного, вибирають з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з водню і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з водню і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з водню і метилу, або групи R16 і R17 разом з атомом азоту, заміщеним ними, утворюють 4-7-членний моноциклічний насичений гетероцикл, який крім атома азоту, заміщеного R16 і R17, містить 0 або 1 додатковий гетероатом кільця, вибраний з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, і який є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу. У іншому варіанті здійснення R16 і R17 у будь-яких їх випадках присутності, незалежно від інших випадків присутності і незалежно один від одного, вибрані з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з водню і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з водню і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з водню і метилу.

Моноциклічний гетероцикл, який може бути утворений групами R16 і R17 разом з атомом азоту, заміщеним ними, і який таким чином є приєднаним через атом азоту кільця, може бути 4-членним, 5-членним, 6-членним або 7-членним. У одному варіанті здійснення винаходу гетероцикл, утворений групами R16 і R17 разом з атомом азоту, заміщеним ними, є 5-членним або 6-членним, в іншому варіанті здійснення він є 6-членним. У одному варіанті здійснення додатковий гетероатом кільця, який необов'язково присутній в гетероциклі, утвореному групами R16 і R17 разом з атомом азоту, заміщеним ними, вибирають з групи, що складається з атомів азоту і кисню, в іншому варіанті здійснення він є атомом азоту і в іншому варіанті здійснення він є атомом кисню. У одному варіанті здійснення даного винаходу число замісників, вибраних з групи, що складається з фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, які можуть бути присутніми в кільці, утвореному групами R16 і R17 разом з атомом азоту, заміщеним ними, дорівнює 1, 2 або 3, в іншому варіанті здійснення 1 або 2, в іншому варіанті здійснення 1. В одному варіанті здійснення винаходу замісниками, які можуть бути присутніми в кільці, утвореному групами R16 і R17 разом з атомом азоту, заміщеним ними, є атоми фтору, і в іншому варіанті здійснення вони є (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкільними замісниками, наприклад метильними замісниками, і в іншому варіанті здійснення є замісниками в такому кільці, зв'язаному з атомом азоту кільця, вибраними з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу. Прикладами гетероциклічних груп, причому будь-яка одна або декілька з цих гетероциклічних груп, утворених групами R16 і R17 разом з атомом азоту, заміщеним ними, вибрані в одному варіанті здійснення винаходу, є азетидин-1-іл, піролідин-1-іл, піперидин-1-іл, морфолін-4-іл, тіоморфолін-4-іл і 4-метилпіперазин-1-іл.

У одному варіанті здійснення даного винаходу R18 в будь-якому з його випадків присутності, незалежно від інших його випадків присутності, вибирають з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, і в іншому варіанті здійснення R18 являє собою метил.

У одному варіанті здійснення винаходу R19 в будь-якому з випадків його присутності, незалежно від інших випадків його присутності, вибирають з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з водню і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з водню і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, і в іншому варіанті здійснення R19 являє собою водень.

У одному варіанті здійснення винаходу R20 вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R18-O-C(O)-N(R17)-, NC-, R18-C(O)-, R16-N(R17)-C(O)- і R19-O-C(O)-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R18-O-C(O)-NR17)- і NC-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, R16-N(R17)- і NC-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, R16-N(R17)- і NC-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-,

(HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, R16-N(R17)- і NC-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R16-N(R17)- і NC-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R16-N(R17)- і NC-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O- і R16-N(R17)-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R16-N(R17)-, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу і оксо, де у випадку, коли присутній більше ніж один замісник R20, замісники R20, незалежно один від одного, мають значення, як в будь-якому з цих варіантів здійснення.

У одному варіанті здійснення винаходу ароматична група Het1 являє собою в будь-якому з її випадків присутності, незалежно від інших випадків присутності, 5-членний гетероцикл, який містить один гетероатом кільця, який вибраний з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, і додатковий гетероатом кільця, який являє собою атом азоту кільця, або вона являє собою 6-членний гетероцикл, який містить один або два атоми азоту в кільці, в іншому варіанті здійснення Het1 вибраний з групи, що складається з ароматичних гетероциклів, піразолу, імідазолу, ізоксазолу, оксазолу, тіазолу, піридину, піримідину і піразину, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з піразолу, ізоксазолу, оксазолу, тіазолу, піридину і піримідину, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з піразолу, ізоксазолу, оксазолу, тіазолу і піридину, всі з яких є незаміщеними або заміщеними, як показано в контексті. У одному варіанті здійснення група Het1 зв'язана за допомогою атома вуглецю кільця. У одному варіанті здійснення число замісників, які необов'язково присутні в групі Het1, дорівнює 1, 2 або 3, в іншому варіанті здійснення 1 або 2, в іншому варіанті здійснення 1. В одному варіанті здійснення замісники, які необов'язково присутні в Het1, вибирають з групи, що складається з галогену і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу. У одному варіанті здійснення замісник, який зв'язаний з атомом азоту кільця, наприклад в кільці піролу, піразолу або імідазолу, вибирають з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілів.

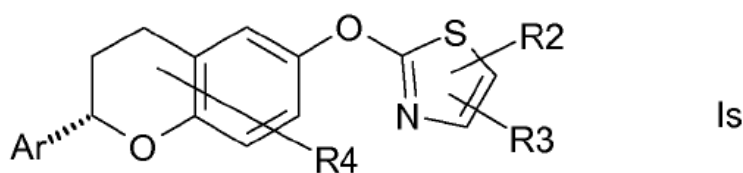
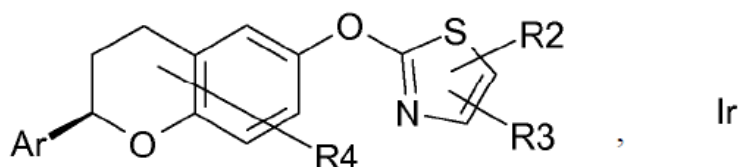
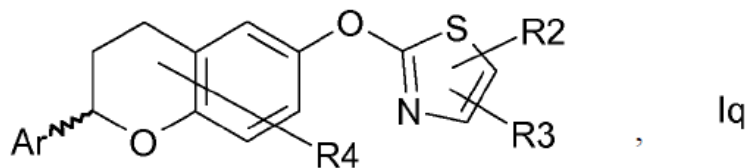
Гетероциклічна група Het2 може бути 4-членною, 5-членною, 6-членною, 7-членною, 8-членною, 9-членною або 10-членною. У одному варіанті здійснення даного винаходу моноциклічна група Het2 є 4-членною, 5-членною, 6-членною або 7-членною, і біциклічна група Het2 є 6-членною, 7-членною, 8-членною, 9-членною або 10-членною. У одному варіанті здійснення винаходу Het2 є в будь-якому з її випадків присутності, незалежно від інших випадків присутності, моноциклічною і в іншому варіанті здійснення вона є біциклічною. Ці два цикли в біциклічній групі Het2 можуть бути конденсованими або можуть утворювати місточковий біцикл або спіроцикл. У одному варіанті здійснення група Het2 є насиченою або містить один подвійний зв'язок в кільці, в іншому варіанті здійснення вона є насиченою. У одному варіанті здійснення додатковий гетероатом кільця, який необов'язково присутній в групі Het2, вибирають з групи, що складається з атомів азоту і кисню, в іншому варіанті здійснення він являє собою атом азоту і в іншому варіанті здійснення він являє собою атом кисню. Het2 може бути зв'язана через будь-який атом вуглецю кільця і будь-який атом азоту кільця, який має вільне для зв'язування положення. У одному варіанті здійснення винаходу Het2 зв'язана в будь-якому з її випадків присутності, незалежно від інших її випадків присутності, за допомогою атома вуглецю кільця, в іншому варіанті здійснення за допомогою атома азоту кільця. Прикладами гетероциклічних груп, причому будь-яка одна або декількох таких груп Het2 вибрані в одному варіанті здійснення винаходу, є азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, азепаніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл і 3-азабіцикло[3.1.0]гексил, які в одному варіанті здійснення зв'язані через атом вуглецю кільця і, наприклад, є залишками азетидин-2-іл, азетидин-3-іл, піролідин-2-іл, піролідин-3-іл, піперидин-2-іл, піперидин-3-іл, піперидин-4-іл і 3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил.

У одному варіанті здійснення винаходу ароматична група Het3 являє собою 5-членний або 6-членний моноциклічний гетероцикл або 8-членний, 9-членний або 10-членний біциклічний гетероцикл, в іншому варіанті здійснення 5-членний або 6-членний моноциклічний гетероцикл або 9-членний або 10-членний біциклічний гетероцикл. У біциклічному гетероциклі, що являє собою Het3, гетероатоми кільця можуть бути присутніми в одному з кілець або в обох кільцях. У одному варіанті здійснення один з гетероатомів кільця в Het3 є атомом азоту кільця і не присутній додатковий гетероатом кільця або присутній другий гетероатом кільця, який вибраний з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки. У одному варіанті здійснення Het3 вибирають з групи, що складається з ароматичних гетероциклів піразолу, імідазолу, ізоксазолу, оксазолу, тіазолу, піридину, піримідину, піразину, бензімідазолу, бензоксазолу, бензотіазолу, хіноліну і ізохіноліну, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з піразолу, імідазолу, ізоксазолу, оксазолу, тіазолу, піридину, бензімідазолу, бензоксазолу і бензотіазолу, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з піразолу, імідазолу, ізоксазолу, тіазолу, піридину,

бензімідазолу і бензотіазолу, в іншому варіанті здійснення з групи, що складається з піразолу, імідазолу, ізоксазолу, тіазолу, піридину і бензтіазолу.

У одному варіанті здійснення даного винаходу замісники в фенільній групі у будь-якому випадку присутності в сполучі формули I, незалежно від будь-яких інших випадків присутності, вибирають з групи, що складається з галогену і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, якщо не вказане інше. У одному варіанті здійснення число замісників в фенільній групі дорівнює 1, 2 або 3, в іншому варіанті здійснення дорівнює 1 або 2, в іншому варіанті здійснення дорівнює 1, якщо не вказане інше.

У одному варіанті здійснення винаходу в положенні 2 системи кільця хроману в сполучі формули I присутній або по суті присутній хіральний атом вуглецю, наприклад, який має молярні відношення двох стереоізомерів з однорідною конфігурацією, або R-конфігурацією, або S-конфігурацією, 98:2 або 99:1 або більше, що визначено хвилястою лінією в сполучі формули Iq. У іншому варіанті здійснення винаходу в положенні 2 системи кільця хроману в сполучі формули I присутній або по суті присутній хіральний атом вуглецю з конфігурацією, зображеною в формулі Ir, наприклад, який має молярне відношення двох стереоізомерів 98:2 або 99:1 або вище, тобто у відповідній сполучі формули I група Ar розташована вище площини, яка, як можна передбачити, утворена системою кільця хроману, розташованою, як показано в формулах Ir і Is, причому конфігурація є R-конфігурацією у випадку, коли всі групи R<sub>4</sub> є атомом водню. У іншому варіанті здійснення винаходу присутній або по суті присутній хіральний атом вуглецю в положенні 2 системи кільця хроману в сполучі формули I з конфігурацією, зображеною в формулі Is, наприклад, з молярним відношенням двох стереоізомерів 98:2 99:1 або вище, тобто у відповідній сполучі формули I група Ar розташована нижче площини, яка, як можна передбачити, утворена системою кільця хроману, розташованою, як показано в формулах Ir і Is, причому конфігурація є S-конфігурацією у випадку, коли всі групи R<sub>4</sub> є атомом водню.



Групи Ar, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> в сполуках формул Iq, Ir і Is мають значення, як в сполуках формули I.

Об'єктом даного винаходу є всі сполуки формули I, в якій будь-який один або декілька структурних елементів, таких як групи, залишки, замісники і числа, мають значення, як в будь-якому з вказаних варіантів здійснення або визначень елементів, або мають одне або декілька конкретних значень, які вказуються в контексті як приклади елементів, де всі комбінації одного або декількох визначень сполук або елементів і/або вказаних варіантів здійснення, і/або конкретних значень елементів є об'єктом даного винаходу. Крім того, що стосується всіх таких сполук формули I, всі їх стереоізомерні форми і суміші стереоізомерних форм в будь-якому відношенні і їх фармацевтично прийнятні солі є об'єктом даного винаходу.

Як приклад сполук винаходу, які відносно будь-яких структурних елементів мають значення, як у вказаних варіантах здійснення винаходу або визначеннях таких елементів, можна вказати сполуки формули I, в яких

Ag вибраний з групи, що складається з фенілу, тіофенілу, піридинілу і піразинілу, всі з яких є незаміщеними або заміщеними одним або декількома однаковими або різними замісниками R1;

R1 вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-O-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O- і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-S(O)<sub>n</sub>-;

R2 вибраний з групи, що складається з R5-N(R6)-C(O)-, R5-N(R6)-CH<sub>2</sub>-, R7-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>- і R7-S(O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-;

R3 вибраний з групи, що складається з водню, галогену і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

R4 являє собою водень або один або декілька однакових або різних замісників, вибраних з групи, що складається з галогену і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

R5 і R6 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-біциклоалкілу і Het2, де (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R10, і всі з (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-біциклоалкілу і Het2 є незаміщеними або заміщеними одним або декількома однаковими або різними замісниками R11,

або групи R5 і R6 разом з атомом азоту, заміщеним ними, утворюють 4-10-членний моноциклічний або біциклічний насичений гетероцикл, який крім атома азоту, заміщеного R5 і R6, містить 0 або 1 додатковий гетероатом кільця, вибраний з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, і який є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R12;

R7 вибраний з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, Het2 і Het3, де всі з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу і Het2 є незаміщеними або заміщеними одним або декількома однаковими або різними замісниками R10, і Het3 є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R13;

R10 вибраний з групи, що складається з R14, фтору, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- і R19-O-C(O)-;

R11 і R12 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, R16-N(R17)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, R19-O-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, фтору, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- і R19-O-C(O)-;

R13 вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O- і R16-N(R17)-;

R14 являє собою 3-10-членне моноциклічне або біциклічне кільце, яке є насиченим, частково ненасиченим або ароматичним і містить 0, 1, 2 або 3 однакові або різні гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, і яке є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R20;

R15 і R18 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-;

R16 і R17 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-,

або групи R16 і R17 разом з атомом азоту, що містить їх як замісники, утворюють 5-членний або 6-членний моноциклічний насичений гетероцикл, який крім атома азоту, заміщеного R16 і R17, містить 0 або 1 додатковий гетероатом кільця, вибраний з групи, що складається з атома азоту, кисню і сірки, і який є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

R19 вибраний з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-;

R20 вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, R16-N(R17)- і NC-;

Het2 являє собою 4-10-членний моноциклічний або біциклічний, насичений або частково ненасичений гетероцикл, що містить 1 або 2 однакові або різні гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки;

Het3 являє собою 5-10-членний моноциклічний або біциклічний ароматичний гетероцикл, що містить 1 або 2 однакові або різні гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки;

n дорівнює числу, вибраному з групи, що складається з чисел 0, 1 і 2, причому всі числа n є незалежними одне від одного;

де всі циклоалкільні і біциклоалкільні групи, незалежно від будь-яких інших замісників, які можуть бути присутніми в циклоалкільній або біциклоалкільній групі, можуть бути заміщені одним або декількома однаковими замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

5 де всі алкільні групи, незалежно від будь-яких інших замісників, які можуть бути присутніми в алкільній групі, можуть бути заміщені одним або декількома атомами фтору;

в будь-яких їх стереоізомерних формах або суміші стереоізомерних форм в будь-якому відношенні, а також їх фармацевтично прийнятні солі.

Як інший такий приклад можна указати сполуки формули I, в яких

10 Ag вибраний з групи, що складається з фенілу, тіофенілу, піридинілу і піразинілу, всі з яких є незаміщеними або заміщеними одним або декількома однаковими або різними замісниками R1; R1 вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, HO- і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-;

R2 вибраний з групи, що складається з R5-N(R6)-C(O)-, R5-N(R6)-CH<sub>2</sub>-, R7-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>- і R7-S(O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-;

15 R3 вибраний з групи, що складається з водню, галогену і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

R4 являє собою водень або один або декілька однакових або різних замісників, вибраних з групи, що складається з галогену і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

20 R5 і R6 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, де (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R10, і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R11,

25 або групи R5 і R6 разом з атомом азоту, що містить їх як замісники, утворюють 4-10-членний моноциклічний або біциклічний насичений гетероцикл, який крім атома азоту, заміщеного R5 і R6, містить 0 або 1 додатковий гетероатом кільця, вибраний з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, і який є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R12;

R7 вибраний з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу і Het3, де (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R10 і Het3 є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R13;

30 R10 вибраний з групи, що складається з R14, фтору, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- і R19-O-C(O)-;

35 R11 і R12 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, R16-N(R17)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, фтору, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, R16-N(R17)- і R18-C(O)-N(R17)-;

R13 вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O- і R16-N(R17)-;

40 R14 являє собою 3-10-членне моноциклічне або біциклічне кільце, яке є насиченим, частково ненасиченим або ароматичним і містить 0, 1, 2 або 3 однакові або різні гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, і яке є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R20;

R15 і R18 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-;

45 R16 і R17 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-,

50 або групи R16 і R17 разом з атомом азоту, що містить їх як замісники, утворюють 5-членний або 6-членний моноциклічний насичений гетероцикл, який крім атома азоту, заміщеного R16 і R17, містить 0 або 1 додатковий гетероатом кільця, вибраний з групи, що складається з атома азоту, кисню і сірки, і який є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

R19 вибраний з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-;

55 R20 вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, R16-N(R17)- і NC-;

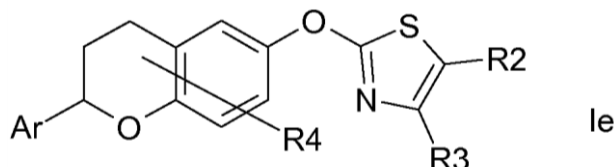
Het3 являє собою 5-10-членний моноциклічний або біциклічний ароматичний гетероцикл, що містить 1 або 2 однакові або різні гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки;

де всі циклоалкільні групи, незалежно від будь-яких інших замісників, які можуть бути присутніми в циклоалкільній групі, можуть бути заміщені одним або декількома однаковими замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

де всі алкільні групи, незалежно від будь-яких інших замісників, які можуть бути присутніми в алкільній групі, можуть бути заміщені одним або декількома атомами фтору;

в будь-яких їх стереоізомерних формах або суміші стереоізомерних форм в будь-якому відношенні, а також їх фармацевтично прийнятні солі.

Як інший такий приклад можна указати сполуки формули I, які є сполуками формули Ie



10 в якій

Ar являє собою феніл, який є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R1;

R1 вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, HO- і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-;

R2 вибраний з групи, що складається з R5-N(R6)-C(O)- і R5-N(R6)-CH<sub>2</sub>-;

15 R3 вибраний з групи, що складається з водню, галогену і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

R4 являє собою водень або один або декілька однакових або різних замісників, вибраних з групи, що складається з галогену і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

одна з груп R5 і R6 являє собою водень і інша з груп R5 і R6 вибрана з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, де (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл є незаміщеним або  
20 заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R10, і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R11;

R10 вибраний з групи, що складається з R14, фтору, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, R16-N(R17)- і R18-C(O)-N(R17)-;

25 R11 вибраний з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, R16-N(R17)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, фтору, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, R16-N(R17)- і R18-C(O)-N(R17)-;

R14 являє собою 3-10-членне моноциклічне або біциклічне кільце, яке є насиченим, частково ненасиченим або ароматичним і містить 0, 1, 2 або 3 однакові або різні гетероатоми  
30 кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, і яке є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R20;

R15 і R18 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-;

35 R16 і R17 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-;

або групи R16 і R17 разом з атомом азоту, що містить їх як замісники, утворюють 5-членний або 6-членний моноциклічний насичений гетероцикл, який крім атома азоту, заміщеного R16 і R17, містить 0 або 1 додатковий гетероатом кільця, вибраний з групи, що складається з атома азоту, кисню і сірки, і який є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або  
40 різними замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

R20 вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, R16-N(R17)- і NC-;

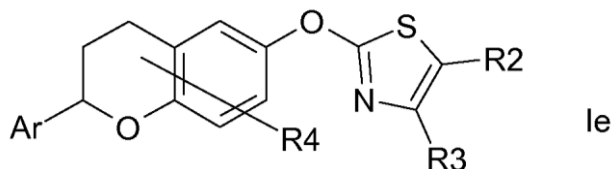
45 де всі циклоалкільні групи, незалежно від будь-яких інших замісників, які можуть бути присутніми в циклоалкільній групі, можуть бути заміщені одним або декількома однаковими замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

де всі алкільні групи, незалежно від будь-яких інших замісників, які можуть бути присутніми в алкільній групі, можуть бути заміщені одним або декількома атомами фтору;

50 в будь-якій з їх стереоізомерних форм або суміші стереоізомерних форм в будь-якому відношенні і їх фармацевтично прийнятні солі.

Як інший такий приклад можна указати сполуки формули I, які є сполуками формули Ie





в якій

Аг являє собою феніл, який є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R1;

5 R1 вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, HO- і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-;

R2 вибраний з групи, що складається з R5-N(R6)-C(O)- і R5-N(R6)-CH<sub>2</sub>-;

R3 вибраний з групи, що складається з водню, галогену і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

R4 являє собою водень або один або декілька однакових або різних замісників, вибраних з групи, що складається з галогену і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

10 одна з груп R5 і R6 являє собою водень і інша з груп R5 і R6 вибрана з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, де (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R10, і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R11;

15 R10 вибраний з групи, що складається з фтору, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, R16-N(R17)- і R18-C(O)-N(R17)-;

R11 вибраний з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, R16-N(R17)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, фтору, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, R16-N(R17)- і R18-C(O)-N(R17)-;

20 R15 і R18 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-;

R16 і R17 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-,

25 або групи R16 і R17 разом з атомом азоту, що містить їх як замісники, утворюють 5-членний або 6-членний моноциклічний насичений гетероцикл, який крім атома азоту, заміщеного R16 і R17, містить 0 або 1 додатковий гетероатом кільця, вибраний з групи, що складається з атома азоту, кисню і сірки, і який є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

30 де всі циклоалкільні групи, незалежно від будь-яких інших замісників, які можуть бути присутніми в циклоалкільній групі, можуть бути заміщені одним або декількома однаковими замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

де всі алкільні групи, незалежно від будь-яких інших замісників, які можуть бути присутніми в алкільній групі, можуть бути заміщені одним або декількома атомами фтору;

35 в будь-якій з їх стереоізомерних форм або суміші стереоізомерних форм в будь-якому відношенні і їх фармацевтично прийнятні солі.

Об'єктом даного винаходу є також сполука формули I, яка вибрана з будь-якої з вказаних сполук формули I, які описані в контексті, або є будь-якою з вказаних сполук формули I, які описані в контексті, незалежно від того, чи описані вони як вільна сполука і/або як конкретна сіль, або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука формули I є об'єктом винаходу в будь-якій з її стереоізомерних форм або у вигляді суміші стереоізомерних форм в будь-якому відношенні. Наприклад, об'єктом даного винаходу є сполука формули I, яка вибрана з групи, що складається з

[2-(2-оксоімідазолідин-1-іл)етил]аміду 2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,

45 (2-гідроксіетил)аміду 2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,

циклопропіламиду 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,

(2-гідроксіетил)аміду 2-((S)-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,

2-(2-окспіролідин-1-іл)-N-[2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]ацетаміду,

[2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]аміду ізоксазол-5-карбонової кислоти,

50 пропіламиду 2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,

(ізоксазол-5-ілметил)аміду 4-метил-2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,

(2-гідроксіетил)аміду 2-[2-(5-фтор-2-метилфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової

кислоти,

пропіламиду 2-[2-(5-фтор-2-метилфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти,

- моно-(2-([2-((S)-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно)етилового) ефіру фосфорної кислоти,  
 (6,7-дигідро-5Н-піроло[2,1-с][1,2,4]тріазол-3-ілметил)аміду 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,  
 5 пропіламід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,  
 (2-хлорпіридин-4-ілметил)аміду 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,  
 (1,5-диметил-1Н-піразол-4-ілметил)аміду 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,  
 [2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]аміду 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-сульфонової  
 10 кислоти,  
 (2-гідроксіетил)аміду 2-((R)-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти і  
 [2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]піридин-4-ілметиламіну,  
 або яка є будь-якою з цих сполук і їх фармацевтично прийнятних солей, де сполука  
 формули I в будь-якій з її стереоізомерних форм або суміші стереоізомерних форм в будь-  
 15 якому відношенні є предметом винаходу, якщо конкретна стереоізомерна форма не вказана  
 відносно будь-яких атомів вуглецю у відповідній сполуці.  
 Іншим об'єктом даного винаходу є сполука формули I, яка вибрана з групи, що складається з  
 [2-(2-оксоімідазолідин-1-іл)етил]аміду 2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової  
 20 кислоти,  
 (2-гідроксіетил)аміду 2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,  
 циклопропіламід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,  
 (2-гідроксіетил)аміду 2-((S)-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,  
 2-(2-окспіролідин-1-іл)-N-[2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]ацетаміду,  
 [2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]аміду ізоксазол-5-карбонової кислоти,  
 25 пропіламід 2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,  
 (ізоксазол-5-ілметил)аміду 4-метил-2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,  
 (2-гідроксіетил)аміду 2-[2-(5-фтор-2-метилфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової  
 кислоти,  
 пропіламід 2-[2-(5-фтор-2-метилфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти,  
 30 моно-(2-([2-((S)-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно)етилового) ефіру  
 фосфорної кислоти,  
 (6,7-дигідро-5Н-піроло[2,1-с][1,2,4]тріазол-3-ілметил)аміду 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,  
 пропіламід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,  
 35 (2-хлорпіридин-4-ілметил)аміду 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,  
 (2-гідроксіетил)аміду 2-((R)-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти і  
 [2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]піридин-4-ілметиламіну,  
 або яка є будь-якою з цих сполук і їх фармацевтично прийнятних солей, де об'єктом  
 винаходу є сполука формули I в будь-якій з її стереоізомерних форм або у вигляді суміші  
 40 стереоізомерних форм в будь-якому відношенні, якщо не вказана конкретна стереоізомерна  
 форма відносно будь-яких атомів вуглецю у відповідній сполуці.  
 У одному варіанті здійснення винаходу сполуки формули I мають значення, що указуються  
 вище в їх "родовому" визначенні або в будь-якому більш конкретному визначенні або варіанті  
 здійснення, за умови, що сполука формули I не є однією з наступних сполук, які названі згідно з  
 45 номенклатурою системи Chemical Abstracts:  
 2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-N-[1-(1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)етил]-5-  
 тріазолметанамін,  
 2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-N-[(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-5-  
 тріазолметанамін,  
 50 N-[[2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-5-тіазоліл]метил]-1,3,5-триметил-1Н-  
 піразол-4-сульфонамід,  
 N-[[2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-5-тіазоліл]метил]-1,5-диметил-1Н-  
 піразол-4-карбоксамід,  
 N-[[2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-5-тіазоліл]метил]-1,3,5-триметил-1Н-  
 55 піразол-4-карбоксамід,  
 2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-N-[2-(3,5-диметил-Н-піразол-1-іл)етил]-5-  
 тіазолметанамін,  
 2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-N-[(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-  
 іл)метил]-5-тіазолметанамін,

- 2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-N-[(1-метил-1Н-піразол-5-іл)метил]-5-тіазолметанамін,  
 2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-N-[(1,5-диметил-1Н-піразол-3-іл)метил]-5-тіазолметанамін,  
 5 2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-N-[(1,3-диметил-1Н-піразол-5-іл)метил]-5-тіазолметанамін,  
 N-[[2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-5-тіазоліл]метил]-1,5-диметил-1Н-піразол-4-сульфонамід,  
 N-[[2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-5-тіазоліл]метил]-1-метил-1Н-піразол-4-сульфонамід,  
 10 N-[[2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-5-тіазоліл]метил]-1-етил-1Н-піразол-3-карбоксамід,  
 N-[[2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-5-тіазоліл]метил]-1Н-піразол-1-ацетамід,  
 15 N-[[2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-5-тіазоліл]метил]-3-метил-1Н-піразол-1-ацетамід,  
 N-[[2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-5-тіазоліл]метил]-1-етил-1Н-піразол-5-карбоксамід,  
 2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-N-[3-(1Н-піразол-1-іл)пропіл]-5-тіазолметанамід,  
 20 2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-N-[2-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)етил]-5-тіазолметанамін,  
 N-[[2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-5-тіазоліл]метил]-1-етил-1Н-піразол-4-карбоксамід,  
 25 N-[(1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-2-[[2-(3-фторфеніл)-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл]окси]-5-тіазолкарбоксамід,  
 2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-N-[(1-етилацетат іл-1Н-піразол-4-іл)метил]-5-тіазолкарбоксамід,  
 N-[[2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-5-тіазоліл]метил]-1Н-піразол-1-пропанамід,  
 30 N-[[2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-5-тіазоліл]метил]-5-метил-1-(1-метилетил)-1Н-піразол-4-сульфонамід,  
 2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-N-[(1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-5-тіазолкарбоксамід,  
 35 2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-N-[1-(1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)етил]-5-тіазолкарбоксамід,  
 2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-N-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)етил]-5-тіазолкарбоксамід,  
 2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-N-[(1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-5-тіазолметанамін,  
 40 N-[[2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-5-тіазоліл]метил]-1-етил-1Н-піразол-4-сульфонамід,  
 N-[[2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-5-тіазоліл]метил]-1,3-диметил-1Н-піразол-5-карбоксамід,  
 45 2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-N-[2-(1Н-піразол-1-іл)етил]-5-тіазолметанамін,  
 N-[[2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-5-тіазоліл]метил]-1-метил-1Н-піразол-5-сульфонамід,  
 N-[[2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-5-тіазоліл]метил]-1-метил-1Н-піразол-5-карбоксамід,  
 50 N-[(1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-2-[(2R)-2-(3-фторфеніл)-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл]окси]-5-тіазолкарбоксамід,  
 N-[(1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-2-[(2S)-2-(3-фторфеніл)-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл]окси]-5-тіазолкарбоксамід,  
 55 2-[[2R)-3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл]окси]-N-[(1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-5-тіазолкарбоксамід і  
 2-[[2S)-3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл]окси]-N-[(1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-5-тіазолкарбоксамід,  
 де у виключених сполуках атом вуглецю в положенні 2 кільця хроману, який має фенільну групу або 3-фторфенільну групу як замісник, присутній в рацемічній формі, якщо не вказане

інше, і в іншому варіанті здійснення виключені сполуки знаходяться у формі вільних сполук, тобто не у формі адитивної солі з кислотою, і в формі їх 2,2,2-трифторацетатів, тобто їх кислотно-адитивних солей з трифтороцтовою кислотою.

У іншому варіанті здійснення винаходу сполуки формули I мають значення, що указуються вище в їх "родовому" визначенні або в будь-якому з більш конкретних визначень або варіантів здійснення, за умови, що сполука формули I не є сполукою, у якій одночасно група Ar являє собою незаміщену фенільну групу, групи R3 і R4 являють собою водень, одна з груп R5 і R6 являє собою водень, інша з груп R5 і R6 являє собою R40-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл- і R7 являє собою R40 або R40-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, де R40 являє собою піразоліл, який є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкільними замісниками, і атом вуглецю в положенні 2 кільця хроману, який містить як замісник групу Ar, присутній в рацемічній формі, і, за умови, що сполука формули I не є однією з наступних сполук, які названі згідно з системою номенклатури Chemical Abstracts:

N-[(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-2-[[2-(3-фторфеніл)-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл]окси]-5-тіазолкарбоксамід,

N-[(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-2-[(2R)-2-(3-фторфеніл)-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл]окси]-5-тіазолкарбоксамід,

N-[(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-2-[(2S)-2-(3-фторфеніл)-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл]окси]-5-тіазолкарбоксамід,

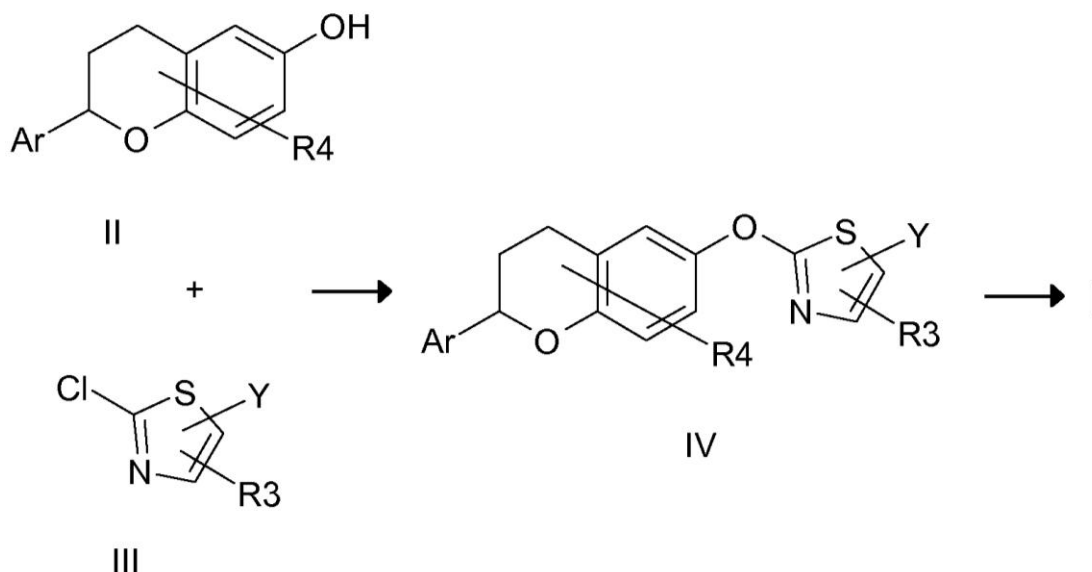
2-[(2R)-3,4-дигідро-2-феніл-2H-1-бензопіран-6-іл]окси]-N-[(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-5-тіазолкарбоксамід і

2-[(2S)-3,4-дигідро-2-феніл-2H-1-бензопіран-6-іл]окси]-N-[(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-5-тіазолкарбоксамід,

і в іншому варіанті здійснення виключені сполуки мають форму вільних сполук, тобто не мають форму адитивної солі з кислотою і форму їх 2,2,2-трифторацетатів, тобто їх кислотно-адитивних солей з трифтороцтовою кислотою.

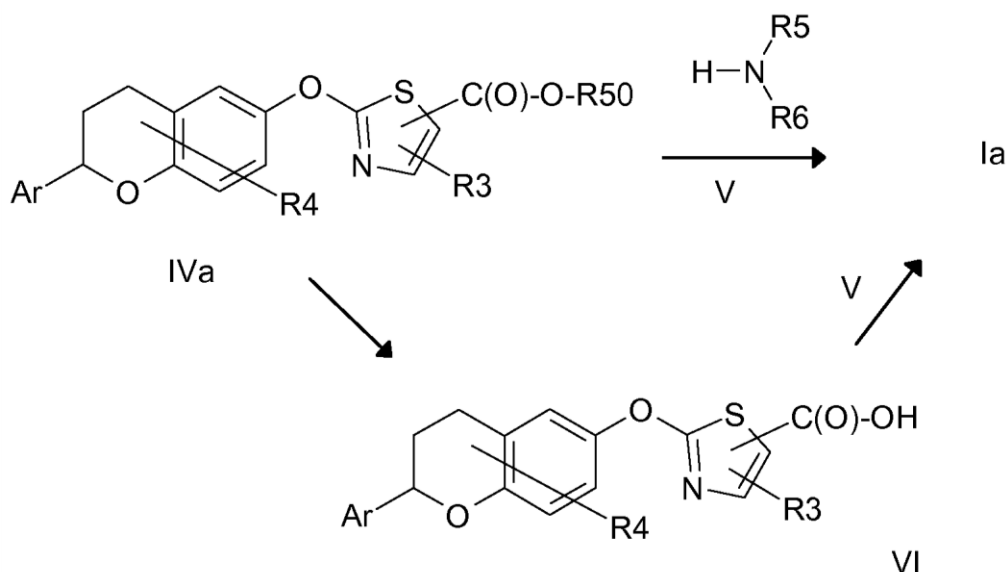
У іншому варіанті здійснення винаходу сполуки формули I мають значення, що указуються вище в їх "родовому" визначенні або в будь-якому з більш конкретних визначень або варіантів здійснення, за умови, що сполука формули I не є сполукою, у якій одночасно група Ar являє собою незаміщений феніл або 3-фторфеніл, групи R3 і R4 являє собою водень, одна з груп R5 і R6 являє собою водень і інша з груп R5 і R6 являє собою R40-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл- і R7 являє собою R40 або R40-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, де R40 являє собою піразоліл, який є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкільними замісниками, і в іншому варіанті здійснення виключені сполуки мають форму вільних сполук, тобто не мають форму адитивної солі з кислотою, і форму їх 2,2,2-трифторацетатів, тобто їх кислотно-адитивних солей з трифтороцтовою кислотою.

Іншим об'єктом даного винаходу є способи одержання сполук формули I, які описані нижче і за допомогою яких можна одержати сполуки формули I і проміжні продукти, що утворюються в процесі їх синтезу. Наприклад, один такий спосіб стосується одержання сполук формули I з хроман-6-олів формули II і 2-хлортіазолів формули III і включає в себе зв'язування кільця тіазолу з кільцем хроману з утворенням сполук формули IV і подальше перетворення групи Y в групу R2, яку приєднують до кільця тіазолу в кінцевих сполуках формули I.



Групи Ar, R3 і R4 в сполуках формул II, III і IV мають значення, як в сполуках формули I, і додатково можуть бути присутніми функціональні групи в захищеній формі або у формі групи-попередника, яку потім перетворюють в кінцеву групу. Групу Y в сполуках формул III і IV, яку потім перетворюють в групу R2 в сполуці формули I, вибирають з групи, що складається з R50-O-C(O)-, H-C(O)- і NC-, де R50 являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл. Реакцію сполук формул II і III звичайно проводять в інертному розчиннику, зокрема в апротонному розчиннику, наприклад простому ефірі, такому як тетрагідрофуран (ТГФ), діоксан або 1,2-диметоксіетан (DME), або аміді, такому як диметилформамід (DMFA), диметилацетамід або N-метилпіролідін-2-он (NMP), в присутності основи, наприклад основної солі лужного металу, подібної карбонату лужного металу, такої як карбонат натрію, карбонат калію або карбонат цезію, при температурі від приблизно 20 °C до приблизно 100 °C, зокрема від приблизно 40 °C до приблизно 60 °C. У одному варіанті здійснення даного винаходу, R50 являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкіл, наприклад метил або етил, в іншому варіанті здійснення він являє собою трет-бутил.

Сполуки формули IV, в якій група Y являє собою групу R50-O-C(O)-, які позначають як сполуки формули IVa, зокрема сполуки формули IVa, в якій R50 являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкіл, можна піддати реакції з амінами формули V в стандартних умовах для амінолізу складних ефірів, наприклад, в розчиннику, такому як вуглеводень, наприклад толуол, хлорований вуглеводень, наприклад дихлорметан, 1,2-дихлорметан або хлорбензол, або простий ефір, наприклад ТГФ, діоксан або DME, при температурах від приблизно 20 °C до приблизно 120 °C, з одержанням сполук формули I, у яких R2 являє собою групу R5-N(R6)-C(O)-, тобто сполук формули Ia.

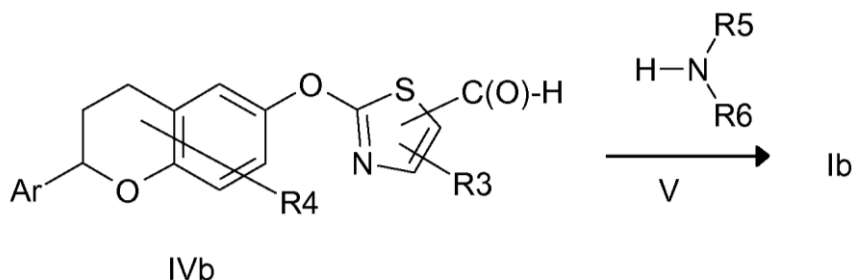


Сполуки формули IV можна також перетворити в сполуки формули Ia придатним способом, спочатку перетворенням сполуки формули IVa у відповідну карбонову кислоту формули VI або її сіль і взаємодією сполуки формули VI або її солі з аміном формули V в стандартних умовах для утворення амідів з карбонових кислот. Групи Ar, R3, R4, R5 і R6 в сполуках формул IVa, V і VI мають такі ж значення, як в сполуках формули I, і додатково функціональні групи можуть бути присутніми у формі захищеної групи або у формі групи-попередника, яку потім перетворюють в кінцеву групу.

Сполуки формули IVa можна перетворити в сполуки формули VI обробкою кислотою або основою, наприклад обробкою гідроксидом лужного металу, таким як гідроксид літію, гідроксид натрію або гідроксид калію, в розчиннику, такому як простий ефір, наприклад ТГФ, діоксан або DME, або спирт, такий як метанол або етанол, або суміші розчинників, зокрема у водному розчиннику або суміші розчинників, або обробкою хлористоводневою кислотою або трифтороцтовою кислотою в розчиннику, такому як хлорований вуглеводень, наприклад дихлорметан, простий ефір або спирт, зокрема у випадку складного трет-бутилового ефіру, при температурі від приблизно 20 °C до приблизно 100 °C, з подальшими стандартними процедурами обробки, такими як підкислення, у випадку, коли складний ефір формули IVa гідролізують в присутності основи і одержують вільну карбонову кислоту формули VI, причому докладні умови процедури звичайно залежать від особливостей конкретного випадку, вони можуть бути легко вибрані фахівцем в даній галузі. Для реакції із сполукою формули V групу карбонової кислоти HO-C(O)- в сполуці формули VI звичайно активують *in situ* за допомогою звичайного амідного реагенту сполучення або перетворюють в реакційноздатне похідне карбонової кислоти, яке можна одержати *in situ* або виділити. Наприклад, сполуку формули VI можна перетворити в галогенангідрид кислоти, наприклад, обробкою тіонілхлоридом, пентахлоридом фосфору або оксалілхлоридом, або можна обробити алкілхлорформіатом, наприклад етилхлорформіатом або ізобутилхлорформіатом, з одержанням змішаного ангідриду. Звичайними реагентами сполучення, які можна застосовувати, є ангідрид пропанфосфонової кислоти, N,N'-карбонілдіазоли, наприклад N, N'-карбонілдіімідазол (CDI), карбодііміди, такі як 1,3-діізопропілкарбодіімід (DIC), 1,3-дициклогексилкарбодіімід (DCC) або гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDC), карбодііміди разом з добавками, наприклад з 1-гідроксибензотриазолом (HOBT) або 1-гідроксі-7-азабензотриазолом (HOAT), реагенти сполучення на основі уранію, такі як гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію (HATU), гексафторфосфат O-(бензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію (HBTU) або тетрафторборат O-(ціано(етоксикарбоніл)метиленаміно)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (TOTU), і реагенти сполучення на основі фосфонію, такі як гексафторфосфат (бензотриазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфонію (BOP), гексафторфосфат (бензотриазол-1-ілокси)трипіролідінфосфонію (PyBOP) або гексафторфосфат бромтрипіролідінфосфонію (PyBrop). Реакцію активованої сполуки формули VI або реакційноздатного похідного сполуки формули VI звичайно проводять в інертному розчиннику, наприклад вуглеводні, такому як толуол, хлорований вуглеводень, такий як дихлорметан, простий ефір, такий як ТГФ, діоксан або DME, складному ефірі, такому як

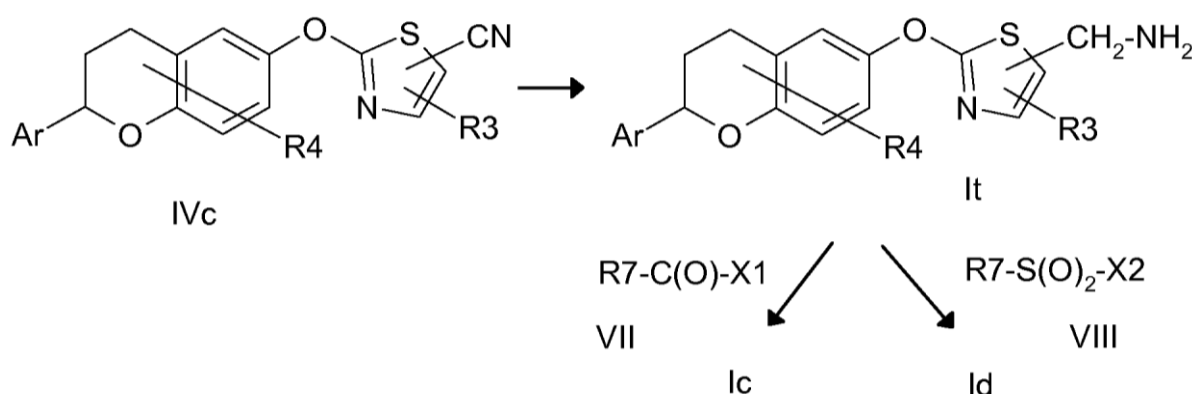
етилацетат або бутилацетат, нітрилі, такому як ацетонітрил, аміді, такому як ДМФА або NMP, або воді або суміші розчинників, при температурі від приблизно  $-10^{\circ}\text{C}$  до приблизно  $100^{\circ}\text{C}$ , зокрема при температурах від приблизно  $0^{\circ}\text{C}$  до приблизно  $60^{\circ}\text{C}$ . Реакцію сприятливо проводять в присутності основи, такої як третинний амін, наприклад триетиламін, етилдіізопропіламін, N-метилморфолін або піридин, або неорганічної основи, такої як гідроксид, карбонат або гідрокарбонат лужного металу, наприклад гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат натрію або гідрокарбонат натрію.

Сполуки формули IV, в якій група Y являє собою групу  $\text{H-C(O)-}$ , тобто альдегідну групу або формільну групу, які позначають як сполуки формули IVb, можна піддати взаємодії з амінами формули V, зокрема з амінами, у яких щонайменше одна з груп R5 і R6 не означає водень, по реакції відновного амінування з одержанням сполук формули I, у яких R2 являє собою групу  $\text{R5-N(R6)-CH}_2-$ , тобто сполук формули Ib.



Групи Ar, R3 і R4 в сполуках формули IVb мають значення, як в сполуках формули I, і додатково можуть бути присутніми функціональні групи в захищеній формі або у формі групи-попередника, яку потім перетворюють в кінцеву групу. Відновне амінування можна проводити комплексним борогідридом як відновним агентом, таким як ціаноборогідрид натрію або триацетоксидоборогідрид натрію, який зручно можна застосовувати також у формі, зв'язаній з полімером, в розчиннику, такому як простий ефір, наприклад ТГФ, діоксан або DME, спирт, наприклад метанол або етанол, або кислота, наприклад оцтова кислота, або суміші розчинників, при температурі від приблизно  $0^{\circ}\text{C}$  до приблизно  $70^{\circ}\text{C}$ .

Сполуки формули IV, у яких група Y являє собою групу  $\text{NC-}$ , тобто нітрильну групу або ціаногрупу, які позначають як сполуки формули IVc, можна відновити в амінометилсполуки формули It, які потім можна ацилювати сполуками формули VII і сульфонулювати сполуками формули VIII з одержанням інших сполук формули I, у яких R2 являє собою групу  $\text{R7-C(O)-NH-CH}_2-$  і групу  $\text{R7-S(O)}_2\text{-NH-CH}_2-$ , відповідно, тобто сполуки формул Ic і Id.



Групи Ar, R3, R4 і R7 в сполуках формул It, IVc, VII і VIII мають значення, як в сполуках формули I, і додатково функціональні групи можуть бути присутніми в захищеній формі або у формі групи-попередника, яку потім перетворюють в кінцеву групу. Групи X1 і X2 в сполуках формул VII і VIII є нуклеофільно заміщуваними відхідними групами, зокрема хлором, причому у останньому випадку сполуки формул VII і VIII є хлорангідридами карбонових кислот і хлорангідридами сульфонових кислот. Групи X1 і X2 можуть бути також гідроксигрупами, у цьому випадку сполуки формул VII і VIII є карбоновими кислотами і сульфоновими кислотами, які звичайно активують in situ за допомогою звичайного амідного реагенту конденсації або

перетворюють в реакційноздатне похідне карбонової кислоти, таке як сполука, у якій X1 або X2 являють собою хлор, для реакції із сполукою формули It. Пояснення по активуючих агентах і умовах реакції, наведені вище для реакції сполук формули VI із сполуками формули V для одержання карбоксамідів, застосовують відповідно для реакції сполук формул VII і VIII із сполуками формули It для одержання карбоксамідів і сульфонамідів. Відновлення нітрильної групи в сполуках формули IVc в амінометильну групу в сполуках формули It можна проводити різними відновними агентами, відомими фахівцю в даній галузі, такими як комплексні гідриди або борани металів, або каталітичним гідруванням в присутності каталізатора гідрування, наприклад нікелю Ренея, в розчиннику, такому як простий ефір, наприклад ТГФ, діоксан або DME, спирт, наприклад метанол або етанол, або вода, або в суміші розчинників, при температурі від приблизно 0 °C до приблизно 80 °C, причому докладні умови залежать від вибраного відновного агента і особливо конкретного випадку.

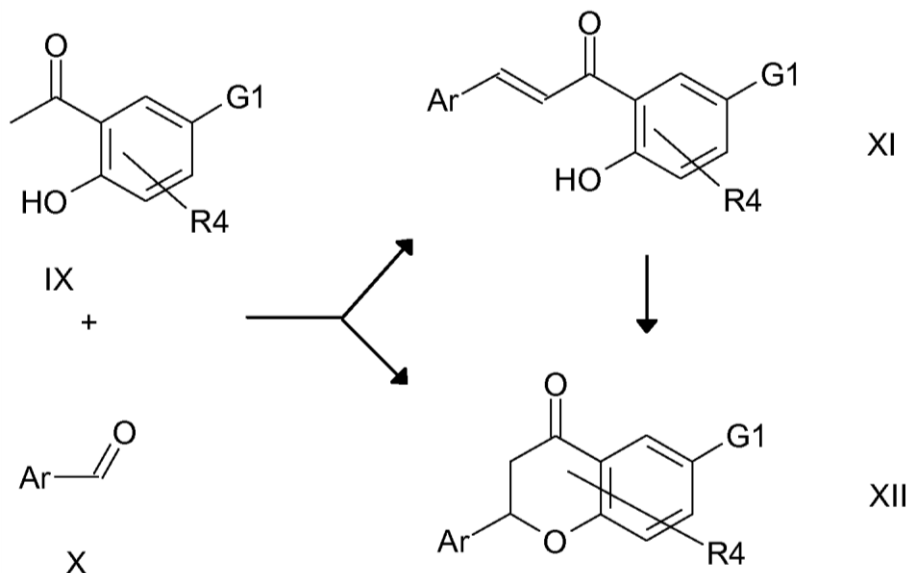
Сполуки формули IV і It можна перетворити в інші сполуки формули I також згідно з іншими синтетичними стратегіями. Наприклад, у випадку, коли треба одержати сполуки формули Ib, у яких одна з груп R5 і R6 являє собою водень і інша являє собою заміщену метильну групу, таку як група типу R14-CH<sub>2</sub>-, реакцію відновного амінування із застосуванням сполуки формули It і альдегіду формули R14-C(O)-H можна проводити способом, описуваним вище для реакції сполук формул IVb і V. Сполуки формул Ib, Ic і Id можна також одержати відновленням сполуки формули IVa або сполуки формули IVb у відповідну сполуку, в якій група Y являє собою гідроксиметильну групу HO-CH<sub>2</sub>-, перетворенням гідроксигрупи в нуклеофільно заміщувану відхідну групу, таку як хлор або бром, або сульфонілоксигрупу, наприклад метансульфонілокси, і взаємодією одержаного алкілувального агента з аміном формули V, амідом формули R7-C(O)-NH<sub>2</sub> або його сіллю, або сульфонамідом формули R7-S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> або його сіллю, відповідно, де в сполуках формул R7-C(O)-NH<sub>2</sub> і R7-S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> групи R7 мають значення, як в сполуках формули I, і додатково функціональні групи, які можуть бути присутніми в захищеній формі або у формі групи-попередника, потім перетворюють в кінцеву групу. Крім того, сполуки формул IVa, IVb, IVc і VI можна перетворювати одна в одну. Якщо більш зручно в конкретному випадку є реакція сполуки формули II із сполукою формули III, в якій Y являє собою або R50-O-C(O)-, H-C(O)- або -NC, одержану сполуку формули IV або надалі одержану сполуку формули VI можна перетворити стандартними процедурами в сполуки формули IV, в якій Y має інше значення. Наприклад, ефір карбонової кислоти формули IVa або нітрil формули IVc можна відновити в альдегід формули IVb або сполуку формули IVa або формули VI можна перетворити в карбоксамід і останній можна дегідратувати в нітрil формули IVc, або альдегід формули IVb можна окислити в карбонову кислоту формули VI, або нітрil формули IVc можна гідролізувати в карбонову кислоту формули VI.

Для одержання інших сполук формули I можна проводити різні перетворення функціональних груп в стандартних умовах в сполуках формули I, одержаних як описано вище, або в проміжних або вихідних сполуках при синтезі сполук формули I. Наприклад, гідроксигрупу можна піддати взаємодії з карбоною кислотою або її реакційноздатним похідним способом, аналогічним способу, описуваному вище для реакції карбонової кислоти з аміном для одержання ефіру карбонової кислоти. Перетворення гідроксигруп в групи простих ефірів можна проводить алкілуванням відповідною сполукою галогену, наприклад бромідом або йодидом, в присутності основи, такої як карбонат лужного металу, наприклад карбонат калію або карбонат цезію, в інертному розчиннику, такому як амід, наприклад ДМФА або NMP, або кетон, наприклад ацетон або бутан-2-он, або відповідним спиртом в умовах реакції Міцунобу в присутності фосфіну, такого як трифенілфосфін або трибутилфосфін, і похідного азодикарбонової кислоти, такого як діетилазодикарбоксилат або діізопропілазодикарбоксилат. Реакцією з ізоціанатом гідроксигрупу можна перетворити в ефір N-заміщеної карбамінової кислоти. Обробкою придатним галогенуючим агентом гідроксигрупу можна перетворити в галогенід. Обробкою триоксидом сірки в присутності піридину гідроксигрупу можна перетворити в моноефір сірчаної кислоти. Обробкою придатним фосфорамідом, таким як дибензил-N,N-діізопропілфосфорамідит, діаліл-N,N-діізопропілфосфорамідит або ди-трет-бутил-N,N-діізопропілфосфорамідит формули (ізопропіл)<sub>2</sub>N-P(O-R55)<sub>2</sub>, в якій R55 являє собою бензил, аліл або трет-бутил, наприклад, в присутності тетразолу і подальшим окисненням, наприклад перкислотою, такою як 3-хлор-хлорпербензойна кислота, гідроксигрупу можна перетворити в її дибензиловий ефір фосфорної кислоти, діаліловий ефір фосфорної кислоти і ди-трет-бутиловий ефір фосфорної кислоти, відповідно, які можна розщепити з утворенням моноефіру фосфорної кислоти гідроксигрупи, тобто сполуки, яка містить групу (HO)<sub>2</sub>P(O)-, приєднану до атома кисню гідроксигрупи, каталітичним гідруванням в присутності паладієвого каталізатора у випадку дибензинового ефіру, каталізованим паладієм нуклеофільним заміщенням у випадку



діалілого ефіру і обробкою кислотою, такою як трифтороцтова кислота, у випадку ди-трет-бутилового ефіру. Обробкою хлорметилхлорформіатом і потім дибензилфосфатом срібла гідроксигрупу можна перетворити в дибензилоксифосфорилоксиметилловий ефір вугільної кислоти, який можна розщепити з утворенням фосфонооксиметилового ефіру гідроксигрупи ефіру вугільної кислоти, тобто сполуки, яка містить групу  $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})\text{-O-CH}_2\text{-O-(O)-}$ , приєднану до атома кисню гідроксигрупи, каталітичним гідруванням в присутності паладієвого каталізатора (див. WO 2010/039474). Атом галогену можна замінити різними групами в реакції заміщення, яка також може бути реакцією, каталізованою перехідним металом. Аміногрупу можна модифікувати в стандартних для алкілювання умовах, наприклад, реакцією із сполукою галогену або відновним амінуванням карбонільної сполуки, або для ацилювання або сульфонування, наприклад, реакцією з активованою карбоною кислотою або похідним карбонової кислоти, таким як хлорангідрид або ангідрид кислоти. Групу ефіру карбонової кислоти можна гідролізувати в кислотних або основних умовах з одержанням карбонової кислоти. Групу карбонової кислоти можна активувати або перетворити в реакційноздатне похідне, як описано вище, і піддати взаємодії зі спиртом або аміном, або аміаком з одержанням складного ефіру або амідю. Первинний амід можна дегідратувати для одержання нітрилу. Атом сірки в групі алкіл-S- або в гетероциклічному кільці можна окислити пероксидом, таким як пероксид водню або перкислота, з утворенням сульфоксидного залишку  $(\text{S}(\text{O}))$  або сульфонового залишку  $(\text{S}(\text{O})_2)$ . Групу карбонової кислоти, групу ефіру карбонової кислоти і кетоніву групу можна відновити в спирт, наприклад, комплексним гідридом, таким як літійалюмінійгідрид, борогідрид літію або борогідрид натрію. Гідроксигрупу можна окислити в оксогрупу за допомогою, наприклад, хлорхромату піридинію або періодинанового реагенту Десса-Мартіна. Всі такі реакції для одержання сполук формули I відомі самі по собі і їх можна проводити способом, знайомим фахівцю в даній галузі, згідно з або аналогічно процедурам, які описані в стандартній літературі, наприклад в публікаціях Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry, Thieme; or Organic Reactions, John Wiley & Sons; or R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2. ed. (1999), John Wiley & Sons, і посиланнях, вказаних в них.

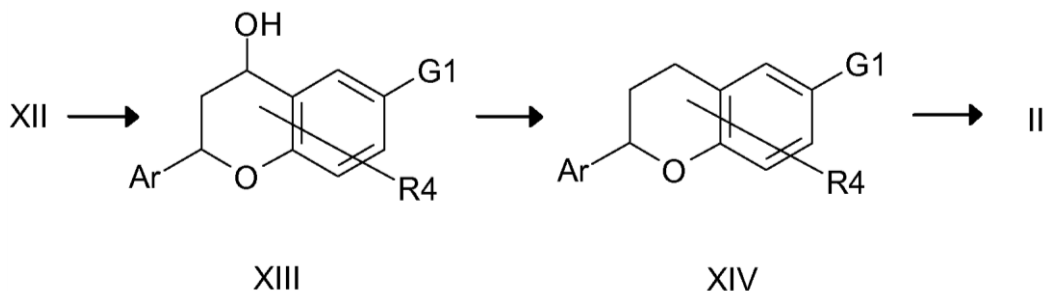
Хроман-6-оли формули II, які застосовують в синтезі сполук формули IV, описаних вище, можна одержати різними способами. У одному з них ацетофенон формули IX, який заміщений в кільці бензолу гідроксигрупою і групою G1 і може бути додатково заміщений в кільці бензолу і ацетильній групі замісників R4, конденсують з альдегідом формули X в присутності основи, одержуючи при цьому хроман-4-он формули XII і/або халкон формули XI, і одержаний халкон формули XI потім циклізують в хроман-4-он формули XII.



Групи Ar і R4 в сполуках формул IX, X, XI і XII мають значення, як в сполуках формули I, і додатково можуть бути присутніми функціональні групи в захищеній формі або у формі групи-попередника, яку потім перетворюють в кінцеву групу. Група G1 в сполуках формул IX, XI і XII являє собою гідроксигрупу або бром. При проведенні реакції сполук формул IX і X в присутності гідроксиду лужного металу, такого як гідроксид калію, як основи в розчиннику, такому як спирт, наприклад метанол або етанол, при температурах від приблизно 30 °C до приблизно 70 °C,

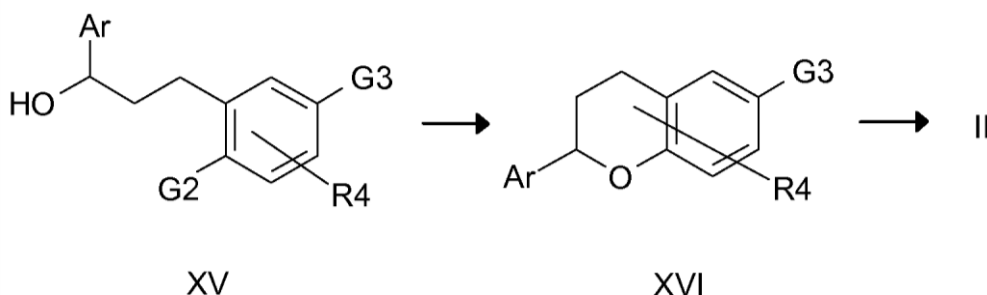
одержаним продуктом є халкон формули XI. При проведенні реакції сполук формул IX і X в присутності солі слабкої кислоти, такої як ацетат амонію, наприклад, в розчиннику, такому як оцтова кислота, при температурі від приблизно 100 °С до приблизно 120 °С одержаним продуктом є суміш халкону формули XI і хроман-4-ону формули XII. Сполуку формули XI, а також суміш сполук формул XI і XII можна застосовувати в реакції циклізації для одержання сполуки формули XII, реакцію можна проводити обробкою вихідної речовини кислотою, такою як хлористоводнева кислота, або аміном, таким як етилдіізопропіламін, і фторидом калію, в розчиннику, такому як спирт, наприклад метанол або етанол, при температурах від приблизно 60 °С до приблизно 100 °С.

Оксогрупу в положенні 4 кільця сполук формули XII потім відновлюють в групу CH<sub>2</sub>, одержуючи при цьому сполуки формули XIV, причому реакцію проводять сприятливо ступінчастим чином через утворення похідних 4-гідроксихроману формули XIII.



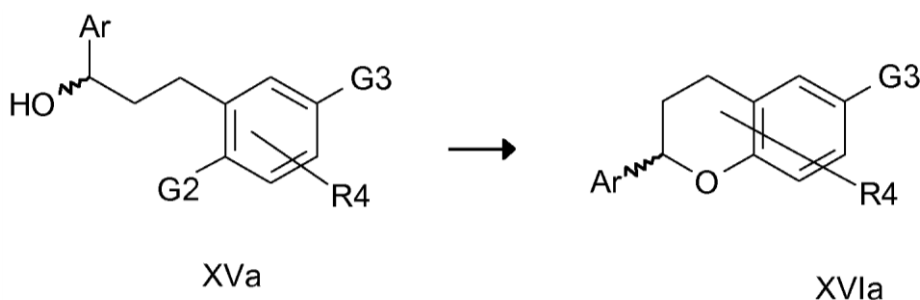
Групи Ar і R4 в сполуках формул XIII і XIV мають значення, як в сполуках формули I, і додатково можуть бути присутніми функціональні групи в захищеній формі або у формі групи-попередника, які потім перетворюють в кінцеву групу. Групою G1 в сполуках формул XIII і XIV є гідроксигрупа або бром. Відновлення сполук формули XII в сполуки формули XIII можна проводити в стандартних умовах для відновлення кетону в спирт, наприклад, за допомогою комплексного гідриду як відновного агента, або похідного борану, такого як комплекс боран-тетрагідрофуран, в розчиннику, такому як простий ефір, наприклад ТГФ або діоксан, при температурах від приблизно 30 °С до приблизно 80 °С. Відновлення сполук формули XIII в сполуки формули XIV можна проводити, наприклад, обробкою силановим відновним агентом, таким як триалкілсилан, наприклад триетилсилан, і кислотою, такою як трифтороцтова кислота, в розчиннику, такому як хлорований вуглеводень, наприклад дихлорметан, при температурах від приблизно 0 °С до приблизно 40 °С. У випадку, коли група G1 в сполуці формули XIII і її сполуках-попередниках є гідроксигрупою, одержана сполука формули XIV вже є сполукою формули II. У випадку, коли група G1 в одержаній сполуці формули XIV являє собою бром, її можна перетворити в гідроксигрупу металюванням сполуки формули XIV літійорганічною сполукою, такою як бутиллітій, і обробкою триалкілборатом, таким як триізопропілборат, в розчиннику, такому як вуглеводень, наприклад гептан або циклогексан, або простий ефір, такий як ТГФ або діоксан, при температурах від приблизно -80 °С до приблизно 0 °С, з подальшим окислювальним розщепленням, наприклад за допомогою пероксиду водню, в присутності основи, такої як гідроксид натрію.

Наступні способи одержання хроман-6-олів формули II включають в себе циклізацію похідного 3-гідроксипропілзаміщеного бензолу формули XV, яке заміщене в бензольному кільці двома придатними групами G2 і G3 і може бути додатково заміщене в бензольному кільці і пропільній групі замісниками R4, з одержанням похідного хроману формули XVI, де групу G3 потім перетворюють в гідроксигрупу, присутню в сполуках формули II.

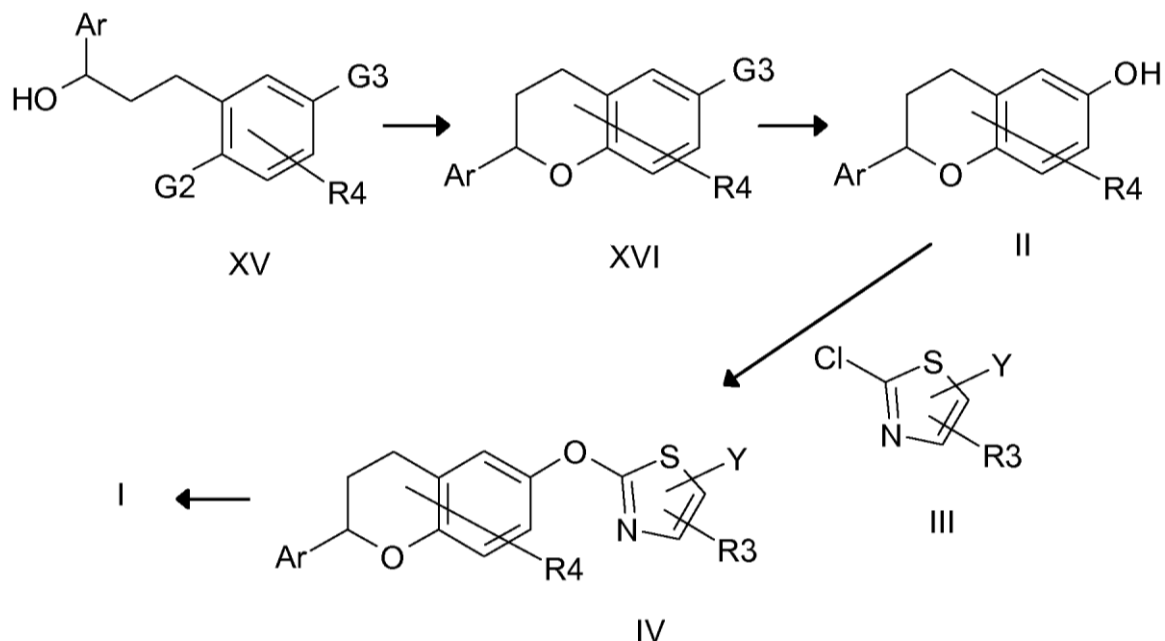


Групи Ar і R4 в сполуках формул XV і XVI мають такі ж значення, як в сполуках формули I, і додатково можуть бути присутніми функціональні групи в захищеній формі або у формі групи-попередника, які потім перетворюють в кінцеву групу. Групою G2 в сполуках формули XV може бути гідроксигрупа або нуклеофільно заміщувана відхідна група, наприклад фтор. Групою G3 в сполуках формул XV і XVI може бути, наприклад, бром або група (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O-, така як метокси. У випадку, коли G3 являє собою бром, перетворення групи G3 в сполуці формули XVI в гідроксигрупу в сполуці формули II можна проводити, як описано вище для перетворення сполук формули XIV в сполуки формули II. У випадку, коли G3 являє собою групу (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O-, перетворення її в гідроксигрупу можна проводити згідно зі стандартними процедурами розщеплення простого ефіру, наприклад, обробкою трибромідом бору в хлорованому вуглеводні, такому як дихлорметан, при температурах від приблизно -20 °C до приблизно 10 °C у випадку метоксигрупи. У випадку, коли група G2 являє собою гідроксигрупу, циклізацію сполуки формули XV в сполуку формули XVI можна зручно проводити в умовах реакції Міцунобу обробкою фосфіном, таким як трифенілфосфін або трибутилфосфін, і похідним азодикарбонової кислоти, таким як діетилазодикарбоксилат або діізопропілазодикарбоксилат, в розчиннику, такому як простий ефір, наприклад ТГФ або діоксан, при температурі від приблизно 0 °C до приблизно 30 °C. У випадку, коли бензольне кільце, заміщене G2 в сполуці формули XV, є сприйнятливим до нуклеофільного ароматичного заміщення, і G2 являє собою відхідну групу, таку як фтор, циклізацію можна проводити обробкою сполуки формули XV основою, яка збільшує нуклеофільність гідроксигрупи в положенні 3 пропільної групи, наприклад амідом лужного металу або гідридом лужного металу, таким як гідрид натрію, в інертному розчиннику, такому як простий ефір, наприклад ТГФ або діоксан, або амід, наприклад ДМФА або NMP, при температурі від приблизно -20 °C до приблизно 100 °C.

Циклізацію сполук формули XV можна також зручно одержувати індивідуальні стереоізомерні форми сполук формули XVI і II, і, нарешті, сполук формули I, у яких хіральний атом вуглецю в положенні 2 системи кільця хроману має або R-конфігурацію, або S-конфігурацію. Для синтезу таких індивідуальних стереоізомерів, які можна в іншому випадку одержати, наприклад, хроматографічним розділенням на хіральній фазі суміші стереоізомерів кінцевих сполук формули I або на будь-якій стадії синтезу, застосовують індивідуальні стереоізомерні форми 3-гідроксипропілзаміщеного бензолу формули XV, тобто сполук формули XVa. Залежно від реакції циклізації і вибраних умов, циклізація може протікати зі збереженням або інверсією конфігурації хірального атома вуглецю при одержанні індивідуальних стереоізомерних форм сполук формули XVI, тобто сполук формули XVIa, які можна далі піддати реакції для одержання індивідуальних стереоізомерних форм сполук формул II і I. В сполуках формул XVa і XVIa є групи Ar, R4, G2 і G3, які мають такі ж значення, як в сполуках формули XV і XVI, відповідно, і присутній або по суті присутній показаний в формулі хіральний атом вуглецю, або з R-конфігурацією, або з S-конфігурацією, як показано хвилястою лінією.

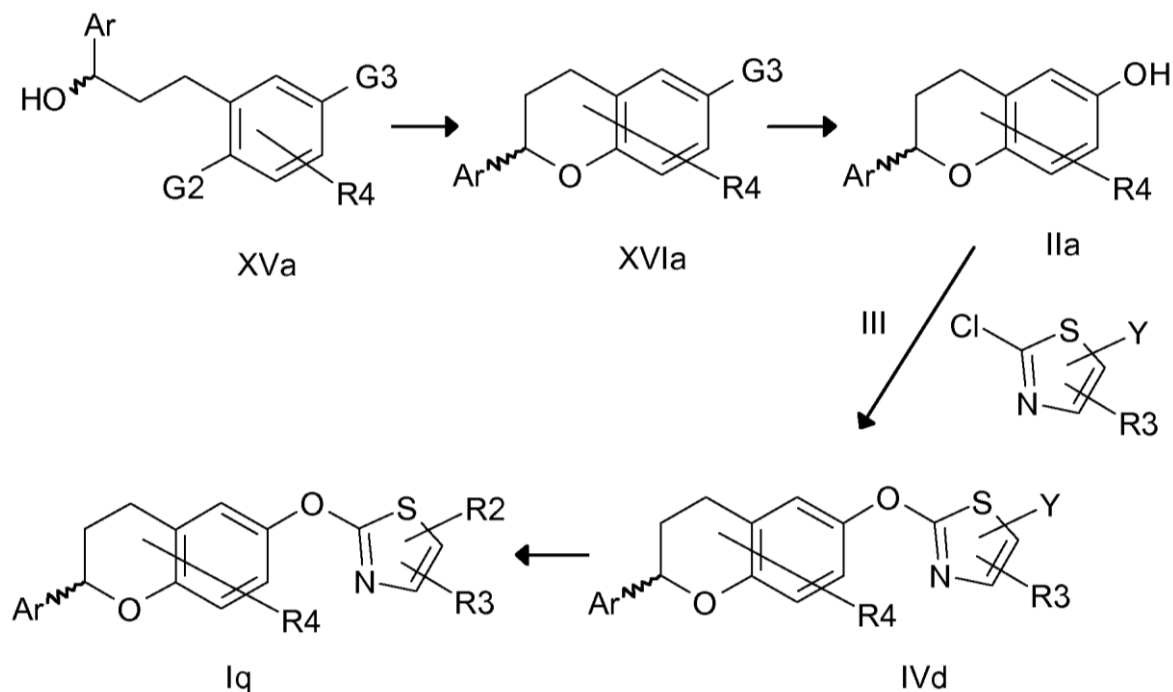


Один варіант здійснення даного винаходу, таким чином, стосується способу одержання сполуки формули I



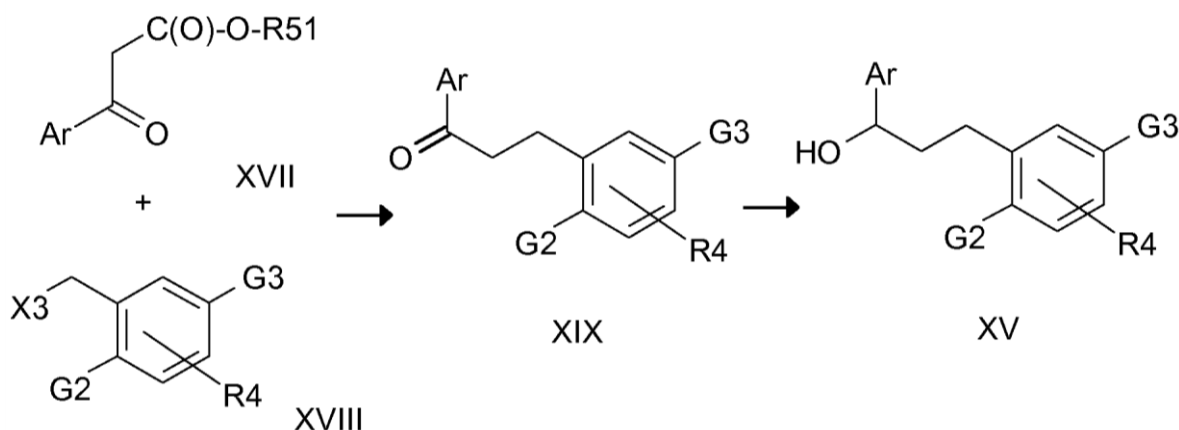
який включає циклізацію сполуки формули XV в сполуку формули XVI, перетворення  
 5 сполуки формули XVI в сполуку формули II, реакцію сполуки формули II із сполукою формули III  
 з одержанням сполуки формули IV і перетворення сполуки формули IV в сполуку формули I, де  
 групи Ar, R3 і R4 в сполуках формул II, III, IV, XV і XVI мають такі ж значення, як в сполуках  
 формули I, і додатково можуть бути присутніми функціональні групи в захищеній формі або у  
 формі групи-попередника, яку потім перетворюють в кінцеву групу, група G2 в сполуці формули  
 10 XV являє собою гідроксигрупу або нуклеофільно заміщувану відхідну групу, наприклад фтор,  
 група G3 в сполуках формул XV і XVI являє собою бром або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O- і група Y в  
 сполуках формул III і IV являє собою R<sub>50</sub>-O-C(O)-, H-C(O)- або NC-, де R<sub>50</sub> являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
 алкіл.

Інший варіант здійснення даного винаходу стосується способу, описаного вище, в якому  
 хіральний атом вуглецю, що має як замісник групу Ar, в сполуках формул II, IV, XV і XVI  
 15 присутній або по суті присутній у формі однорідної конфігурації, або з R-конфігурацією, або з S-  
 конфігурацією, тобто способу одержання сполуки формули Iq



який включає циклізацію сполуки формули XVa в сполуку формули XVIa, перетворення сполуки формули XVIa в сполуку формули IIa, реакцію сполуки формули IIa із сполукою формули III з одержанням сполуки формули IVd і перетворення сполуки формули IVd в сполуку формули Iq, де групи Ar, R2, R3 і R4 в сполуках формул Iq, IIa, III, IVd, XVa і XVIa мають такі ж значення, як в сполуках формули I, і додатково можуть бути присутніми функціональні групи в захищеній формі або у формі групи-попередника, яку потім перетворюють в кінцеву групу, група G2 в сполуках формули XVa є гідроксигрупою або нуклеофільно заміщуваною відхідною групою, наприклад фтором, група G3 в сполуках формул XVa і XVIa являє собою бром або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-О- і група Y в сполуках формул III і IVd являє собою R50-O-C(O)-, H-C(O)- або NC-, де R50 являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, і хіральний атом вуглецю, що має як замісник групу Ar, в сполуках формул Iq, IIa, IVd, XVa і XVIa присутній або по суті присутній у формі однорідної конфігурації, або з R-конфігурацією, або з S-конфігурацією.

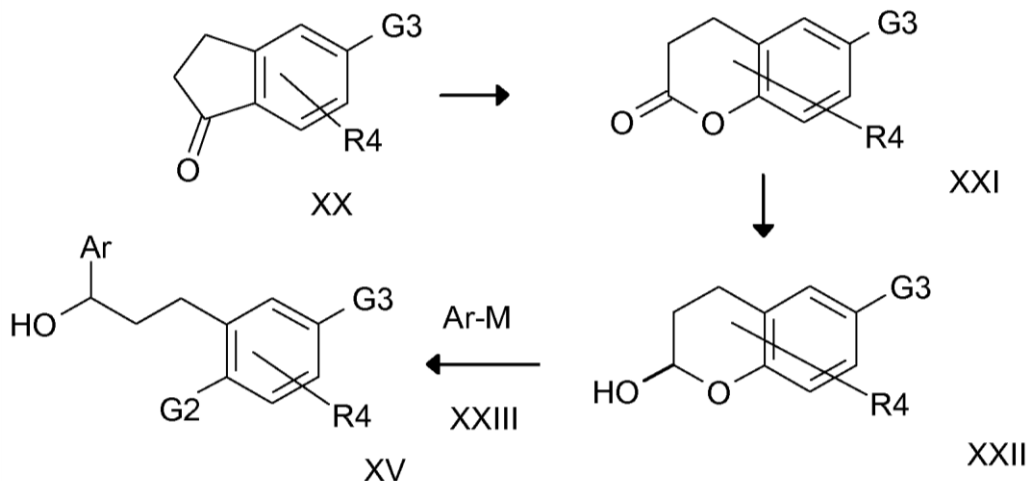
Сполуки формули XV, що включають стереоізомерні форми формули XVa, які застосовують в реакції циклізації для одержання сполук формул XVI і XVIa, описаних вище, можна одержати згідно з або аналогічно різним способом, які описані в літературі. Наприклад, ефір 3-оксопропіонової кислоти формули XVII можна алкілювати бензилгалогенідом формули XVIII з одержанням похідного 3-оксопропілзаміщеного бензолу формули XIX, де кетонну групу потім відновлюють в спиртову групу, одержуючи при цьому сполуку формули XV.



Групи Ar і R4 в сполуках формул XVII, XVIII і XIX мають такі ж значення, як в сполуках формули I, і додатково функціональні групи можуть бути присутніми в захищеній формі або у формі групи-попередника, яку потім перетворюють в кінцеву групу. При одержанні сполук формули XV згідно з цим способом група G2 в сполуках формул XVIII і XIX, зокрема, являє собою нуклеофільно заміщувану відхідну групу, наприклад фтор, і група G3 в сполуках формул XVIII і XIX, зокрема, являє собою бром. Група R51 в сполуках формули XVII являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, наприклад метил або етил. Група X3 в сполуках формули XVIII являє собою нуклеофільно заміщувану відхідну групу, наприклад хлор або бром. Реакцію сполук формул XVII і XVIII для одержання сполук формули XIX проводять в інертному розчиннику, такому як простий ефір, наприклад ТГФ, діоксан або DME, в присутності основи, такої як алкоксид лужного металу або гідрид лужного металу, наприклад гідрид натрію, при температурі від приблизно 0 °C до приблизно 50 °C. Потім обробкою одержаного ефіру бензиловою 3-оксопропіоновою кислотою, наприклад хлористоводневою кислотою, у водному розчиннику, такому як простий ефір, наприклад діоксан, або кислота, наприклад оцтова кислота, або суміші розчинників, при температурі від приблизно 60 °C до приблизно 120 °C складноефірний залишок омилують і декарбоксилують, одержуючи при цьому кетон формули XIX. Для відновлення кетонного залишку в сполуках формули XIX і одержання сполук формули XV можна застосовувати різні відновні агенти, наприклад комплексний гідрид металу, такий як борогідрид натрію або борогідрид літію, в розчиннику, такому як простий ефір або спирт. Реакцією асиметричного відновлення із застосуванням хірального відновного агента, наприклад енантіомерної форми хірального комплексного гідриду металу або хірального борану, такого як органоборан на основі альфа-пінену, наприклад В-хлордіізопінокамфенілборану, який звичайно скорочено позначають як (-)-Ipc<sub>2</sub>BCl або (-)-DipCl і (+)-Ipc<sub>2</sub>BCl або (+)-DipCl, відповідно, в інертному розчиннику, такому як простий ефір, наприклад ТГФ або діоксан, при температурах від приблизно -40 °C до приблизно 30 °C, можна зручно одержати індивідуальні стереоізомерні

форми сполук формули XV, тобто сполуки формули XVa, які можна циклізувати в енантімерні форми сполук формули XVI, тобто сполуки формули XVIa, як описано вище.

У іншому способі одержання сполук формули XV індан-1-он формули XX піддають реакції розширення кільця, одержуючи при цьому хроман-2-он формули XXI, де лактоновий залишок можна відновити в альдегідний залишок, який присутній у формі циклічного напівацеталю формули XXII і який можна піддати реакції з придатною металоорганічною сполукою формули XXIII.



Групи Ar і R4 в сполуках формул XX, XXI, XXII і XXIII мають такі ж значення, як в сполуках формули I, і додатково можуть бути присутніми функціональні групи в захищеній формі або у формі групи-попередника, яку потім перетворюють в кінцеву групу. При одержанні сполук формули XV згідно з цим способом, група G3 в сполуках формул XX, XXI і XXII являє собою, зокрема, групу (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-О-. Група М в сполуках формули XXIII являє собою метал або еквівалент металу, наприклад літій. Перетворення сполуки формули XX в сполуку формули XXI можна проводити обробкою перекислотою, такою як 3-хлорпербензойна кислота, в розчиннику, такому як хлорований вуглеводень, наприклад дихлорметан, при температурі від приблизно -10 °С до приблизно 30 °С. Для відновлення залишку лактону в сполуці формули XXI в захищений залишок альдегіду в сполуці формули XXII можна застосовувати комплексну сполуку металу як відновний агент, наприклад діізобутилалюмінійгідрид, в розчиннику, такому як вуглеводень, наприклад циклогексан або толуол, або хлорований вуглеводень, наприклад дихлорметан, або простий ефір, наприклад ТГФ або діоксан, або суміші розчинників, при температурах від приблизно -80 °С до приблизно 30 °С. Для подальшої стадії сполуку формули XXIII звичайно одержують *in situ* з придатного відповідного похідного бензолу або ароматичного гетероциклу або галогензаміщеного бензолу або галогензаміщеного ароматичного гетероциклу металюванням, наприклад, літійорганічною сполукою, такою як бутиллітій або амід літію, наприклад діізопропіламід літію або 2,2,6,6-тетраметилпіперидид літію, і піддають реакції із сполукою формули XXII в інертному розчиннику, такому як вуглеводень, наприклад гептан або циклогексан, або простий ефір, такий як ТГФ, або суміші розчинників, при температурі від приблизно -80 °С до приблизно 30 °С.

Як вже указано, може бути вигідно або необхідно у всіх реакціях, які проводять в ході одержання сполук формули I, тимчасово захистити функціональні групи або мати їх спочатку у формі груп-попередників і потім звільнити їх від захисної групи або перетворити їх в потрібні групи. Придатні стратегії синтезу і захисні групи і групи-попередники, які є придатними для відповідного випадку, відомі фахівцям в даній галузі і їх можна знайти, наприклад, в Wuts P. G. M. and Greene T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. 4. ed. (2007), John Wiley & Sons. Прикладами захисних груп, які можна указати, є бензильні захисні групи, наприклад в бензилових ефірах гідроксисполук і бензилових ефірах карбонових кислот, у яких бензильну групу можна видалити каталітичним гідруванням в присутності паладієвого каталізатора, трет-бутильні захисні групи, наприклад в трет-бутилових ефірах карбонових кислот, у яких трет-бутильну групу можна видалити обробкою трифтороцтовою кислотою, ацильні захисні групи, наприклад у складних ефірах і амідах гідроксисполук і аміносполук, які можна знов розщепити кислотним або лужним гідролізом, або алкоксикарбонільні захисні групи, наприклад у трет-бутоксикарбонільпохідних аміносполук, які можна знов розщепити обробкою трифтороцтовою

кислотою. Прикладами попередників, які можна указати, є атоми галогену, які можна замінити багатьма іншими групами, або нітрогрупи, які можна перетворити, наприклад, каталітичним гідруванням, в аміногрупи, які можна діазотувати і перетворити у велике число інших груп.

Вихідні речовини, застосовувані в процедурах, описаних вище, є комерційно доступними або їх можна одержати згідно з процедурами або аналогічно процедурам, описаними в літературі. Процедури одержання похідних 2-хлортіазолів формули III, наприклад, описані в патенті США 4168380, WO 01/17995 або, наприклад, в публікації Sawhney I. et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1990), 329-331.

Для всіх реакцій, що проводяться в ході синтезу сполуки формули I, придатні подробиці умов, застосовуваних в конкретному способі одержання, в тому числі розчинник, основа або кислота, температура, порядок додавання, молярні співвідношення і інші параметри, звичайно вибираються фахівцем в даній галузі з урахуванням характеристик вихідних сполук і цільової сполуки і інших особливостей конкретного випадку. Як відомо також фахівцю в даній галузі, не всі способи, описані в контексті, будуть таким же чином придатними для одержання всіх сполук формули I і їх проміжних сполук, для них мають бути зроблені адаптації. У всіх способах одержання сполук формули I, обробку реакційної суміші і очищення продукту здійснюють згідно із звичайними способами, відомими фахівцями в даній галузі, які включають, наприклад, гасіння реакційної суміші водою, регулювання деяких значень pH, осадження, екстракцію, сушіння, концентрування, кристалізацію, перегонку і хроматографію. Для характеристики продукту застосовують також звичайні методи, такі як ЯМР-, ІК- і мас-спектроскопію.

Іншим об'єктом даного винаходу є нові вихідні сполуки і проміжні продукти, що зустрічаються при синтезі сполук формули I, в тому числі сполуки формул II, III, IV, IVa, IVb, IVc, IVd, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVa, XVI, XVIa, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII і XXIII, де групи Ar, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R50, R51, G1, G2, G3, M, X1, X2, X3 і Y мають значення, вказані вище, в будь-якій з їх стереоізомерних форм або суміші їх стереоізомерних форм в будь-якому відношенні і їх солей, і їх застосування як синтетичних проміжних сполук або вихідних сполук. Всі загальні пояснення, характеристики варіантів здійснення і визначення чисел і груп, вказані вище відносно сполук формули I, застосовують відповідно для вказаних проміжних сполук і вихідних сполук. Об'єктом даного винаходу є, зокрема, нові конкретні вихідні сполуки і проміжні сполуки, описані в контексті. Незалежно від того, чи описані вони як вільна сполука і/або як конкретна сіль, вони є об'єктом даного винаходу як у формі вільних сполук, так і у формі їх солей, і, якщо описана конкретна сіль, додатково у формі цієї конкретної солі.

Сполуки формули I інгібують натрій-кальцієвий обмін (NCX), особливо натрій-кальцієвий обмін підтипу 1 (NCX1), як може бути показано в фармакологічних тестах, описаних нижче, і в інших фармакологічних тестах, які відомі фахівцю в даній галузі, наприклад на моделях тварин, на яких вплив на функцію серця можна визначити *ex vivo* або *in vivo*. Таким чином, сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі є цінними фармацевтично активними сполуками. Сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі можна застосовувати для лікування серцевої недостатності, в тому числі гострої і хронічної застійної серцевої недостатності (CHF), систолічної серцевої недостатності, діастолічної серцевої недостатності, серцевої недостатності із збереженою фракцією викиду, діабетичної серцевої недостатності і декомпенсованої серцевої недостатності, і для лікування серцевої недостатності такою сполукою, в поєднанні з пристроєм, серцевих аритмій, що включають в себе передсердні аритмії, передсердну фібриляцію, передсердну фібриляцію у пацієнтів з CHF, шлуночкові аритмії, шлуночкову тахікардію, мономорфну шлуночкову тахікардію, поліморфну шлуночкову тахікардію, тахікардію з тріпотінням-мерехтінням шлуночків і шлуночкові аритмії у пацієнтів з CHF, "удару", деменції, в тому числі хвороби Альцгеймера, гіпертензії, ішемічної хвороби серця, ниркової недостатності, шоку, включаючи гемодинамічний шок, кардіогенний шок і септичний шок, вікових захворювань і захворювань, які викликаються, наприклад, додатково пов'язаним з NCX пошкодженням. Під лікуванням захворювань потрібно розуміти як терапію існуючих патологічних змін або порушень в роботі організму або існуючих симптомів з метою полегшення, ослаблення або лікування захворювання, так і профілактику або запобігання патологічним змінам або порушенням функцій організму або симптомів у людей або тварин, які сприйнятливі до них і потребують такої профілактики або запобігання, з метою запобігання або пригнічення їх появи або ослаблення у випадку їх появи. Наприклад, у пацієнтів, які на основі їх історії хвороби є сприйнятливими до серцевої аритмії або серцевої недостатності, виникнення або повторну появу аритмій або серцеву декомпенсацію можна попередити або їх міру потім знизити за допомогою профілактичного або превентивного лікарського лікування. Лікування захворювань може мати місце як у випадках гострих, так і у випадках хронічних захворювань. Сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі можна також застосовувати при різних

порушеннях для досягнення поліпшення перфузії серця, головного мозку і нирок і загалом при порушеннях, в яких порушується внутрішньоклітинний кальцієвий гомеостаз або NCX активується небажаним чином, або інгібування NCX призначається лікарем для поліпшення стану пацієнта, причому сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі можна також застосовувати у випадках, коли потрібне тільки деяке часткове інгібування NCX, наприклад, за допомогою застосування низької дози.

Сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі таким чином можна застосовувати для тварин, зокрема для ссавців і особливо для людей, як фармацевтичний або лікарський засіб як такий, у вигляді сумішей одного з одним або у вигляді фармацевтичних композицій. Об'єктом даного винаходу є також сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі для застосування як фармацевтичного засобу. Об'єктом даного винаходу є також фармацевтичні композиції і лікарські препарати, які містять щонайменше одну сполуку формули I і/або її фармацевтично прийнятну сіль як активний інгредієнт в ефективній дозі для необхідного застосування і фармацевтично прийнятний носій, тобто один або декілька фармацевтично нешкідливих або безпечних носіїв і/або ексципієнтів і необов'язково одну або декілька інших фармацевтично активних сполук. Об'єктом даного винаходу є також сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі для застосування як антиаритмічних засобів. Об'єктом даного винаходу є також сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі для застосування при лікуванні захворювань, вказаних вище або нижче, в тому числі при лікуванні будь-якого з вказаних захворювань, наприклад серцевої недостатності, серцевих аритмій, "удару", деменції, гіпертензії, ішемії серця, ниркової недостатності, шоку, вікових порушень або захворювань, які викликаються додатково пов'язаним з NCX пошкодженням, де лікування захворювань включає їх терапію і профілактику, як вказано вище, або для застосування як інгібітору NCX. Об'єктом даного винаходу є також застосування сполук формули I і їх фармацевтично прийнятних солей для виготовлення лікарських препаратів для лікування захворювань, вказаних вище або нижче, включаючи лікування будь-якого з вказаних захворювань, наприклад серцевої недостатності, серцевих аритмій, "удару", деменції, гіпертензії, ішемії серця, ниркової недостатності, шоку, вікових порушень або захворювань, які викликаються додатково пов'язаним з NCX пошкодженням, де лікування захворювань включає їх терапію і профілактику, як вказано вище, або лікарський препарат для інгібування NCX. Об'єктом даного винаходу є також способи лікування захворювань, вказаних вище або нижче, включаючи лікування будь-якого з вказаних захворювань, наприклад серцевої недостатності, серцевої аритмії, "удару", деменції, гіпертензії, ішемії серця, ниркової недостатності, шоку, вікових порушень або захворювань, які викликаються додатково пов'язаним з NCX пошкодженням, де лікування захворювань включає їх терапію і профілактику, як вказано вище, і спосіб інгібування NCX, який включає введення ефективного кількості щонайменше однієї сполуки формули I і/або її фармацевтично прийнятної солі людині або тварині, що цього потребує. Сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі і фармацевтичні композиції і лікарські препарати, що їх містять, можна вводити ентерально, наприклад пероральним або ректальним введенням, парентерально, наприклад внутрішньовенною, внутрішньом'язовою або підшкірною ін'єкцією або інфузією, або іншим типом введення, таким як місцеве, підшкірне, черезшкірне, назальне, фарингеальне або інгаляційне введення, причому переважна форма введення залежить від конкретного випадку. Сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі можна також застосовувати в поєднанні з іншими фармацевтично активними сполуками.

Фармацевтичні композиції і лікарські препарати згідно з винаходом звичайно містять від приблизно 0,5 до приблизно 90 масових процентів сполуки або сполук формули I або їх фармацевтично прийнятних солей, і кількість активного інгредієнта формули I і/або його фармацевтично прийнятної солі звичайно складає від приблизно 0,1 мг до приблизно 1 г, зокрема від приблизно 0,2 мг до приблизно 500 мг, наприклад від приблизно 1 мг до приблизно 300 мг, на уніфіковану дозу. Залежно від типу фармацевтичної композиції і інших особливостей конкретного випадку, кількість може відрізнятися від вказаних кількостей. Одержання фармацевтичних композицій і лікарських препаратів можна проводити способом, відомим per se і знайомим фахівцю в даній галузі. Для цього сполуки формули I і/або їх фармацевтично прийнятні солі змішують з одним або декількома твердими або рідкими носіями і/або ексципієнтами, при бажанні в поєднанні також з однією або декількома іншими фармацевтично активними сполуками, і суміш перетворюють у форму, придатну для дозування і введення, яку потім можна застосовувати в медицині або ветеринарії.

Як наповнювачі, які також можна розглядати як розріджувачі або розчинники, або наповнювачі і ексципієнти, можна застосовувати придатні органічні і неорганічні речовини, які не реагують небажаним чином із сполуками формули I. Як приклади типів ексципієнтів або



добавок, які можуть міститися в фармацевтичних композиціях і лікарських препаратах, можна указати мастильні речовини, консерванти, гелеутворювальні агенти, загусники, стабілізатори, дезінтегруючі засоби, змочувальні агенти, емульгатори, диспергатори, протипінні агенти, солі, буферні речовини, барвні речовини, коригенти і антиоксиданти. Прикладами наповнювачів і експіцієнтів є вода, фізіологічний розчин, рослинні олії, такі як соняшникова олія, тваринні масла, такі як риб'ячий жир, віск, спирти, такі як етанол, ізопропанол, 1,2-пропандіол, гліцерин, полііоли, поліетиленгліколи, полівінілпіролідон, желатин, гуміарабік, целюлоза, вуглеводи, такі як глюкоза, лактоза або крохмаль, такий як кукурудзяний крохмаль, карбонат магнію, фосфат калію, хлорид натрію, стеаринова кислота і її солі, такі як стеарат магнію, тальк, ланолін, вазелін, або їх суміші, наприклад суміші води або фізіологічного розчину з одним або декількома органічними розчинниками, такі як суміші води зі спиртами.

Для перорального і ректального застосування можна використовувати такі фармацевтичні форми, як, наприклад, таблетки, покриті оболонкою таблетки, таблетки з цукровим покриттям, гранули, тверді і м'які желатинові капсули, супозиторії, розчини, в тому числі масляні, спиртові або водні розчини, або краплі, крім того суспензії або емульсії. Для парентерального застосування, наприклад ін'єкцією або інфузією, можна застосовувати такі фармацевтичні форми, як розчини, наприклад водні розчини. Для місцевого застосування можна застосовувати такі фармацевтичні форми, як мазі, креми, пасти, лосьйони, гелі, спреї, піни, аерозолі, розчини або порошки.

Фармацевтичні препарати, такі як, наприклад, аерозолі і спреї, можуть містити розчини, суспензії або емульсії активного інгредієнта в фармацевтично прийнятному розчиннику, такому як етанол або вода, або в суміші таких розчинників. Препарат може також містити інші фармацевтичні експіцієнти, такі як поверхнево-активні речовини, емульгатори і стабілізатори, і газ-пропелент. Така фармацевтична форма звичайно містить активний інгредієнт при концентрації від приблизно 0,1 до приблизно 10 %, зокрема від приблизно 0,3 до приблизно 3 мас. %.

Як звичайно, дозування сполук формули I і частота введення залежать від обставин конкретного випадку і коректуються лікарем згідно із звичайними правилами і процедурами. Вони залежать, наприклад, від сполуки формули I, що вводиться, і її ефективності і тривалості дії, від природи і тяжкості окремого синдрому, від статі, віку, маси і індивідуальної сприйнятливості людини або тварини, що піддається лікуванню, від того, чи є лікування екстреною терапією або постійним або профілактичним лікуванням, або від того, чи вводять додаткові фармацевтично активні сполуки крім сполуки формули I. Звичайно у випадку введення дорослій людині з масою приблизно 75 кг доза від приблизно 0,1 мг до приблизно 100 мг на кг на день, зокрема від приблизно 1 мг до приблизно 10 мг на кг на день (в кожному випадку в мг на кг маси тіла), є достатньою. Добову дозу можна вводити у вигляді однієї дози або розділеної на декілька окремих доз, наприклад дві, три або чотири окремі дози. Введення можна також проводити безперервно, наприклад безперервною ін'єкцією або інфузією. Залежно від індивідуальної поведінки в конкретному випадку, може бути необхідне відхилення у бік збільшення або зменшення від вказаних доз.

Крім застосування як фармацевтично активної сполуки в медицині і ветеринарії, сполуки формули I можна також застосовувати як допоміжний засіб в біохімічних дослідженнях або як науковий засіб для діагностичних цілей, наприклад, при діагностиці *in vitro* біологічних зразків, якщо передбачається інгібування NCX. Сполуки формули I і їх солі можна також застосовувати як проміжні сполуки для одержання інших фармацевтично активних речовин.

Наступні приклади ілюструють винахід.

Коли сполуки прикладів, що містять основну групу, очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ) на колонці з речовиною з оберненою фазою (RP) і, як звичайно, елюентом була градієнтна суміш води і ацетонітрилу, що містить трифтороцтову кислоту, їх частково одержували у формі їх кислотно-адитивних солей з трифтороцтовою кислотою, залежно від подробиць обробки, таких як умови випарювання або ліофілізації. У назвах сполук прикладів і структурних формулах трифтороцтова кислота, що міститься в них, не вказується.

Одержані сполуки звичайно характеризували спектроскопічними даними і хроматографічними даними, зокрема мас-спектрами (МС) і часами утримання ВЕРХ (Rt; в хвилини), які одержували комбінованим способом аналітична ВЕРХ/МС (РХ/МС) і/або спектрами ядерного магнітного резонансу (ЯМР). Якщо не вказано інакше, <sup>1</sup>H-ЯМР-спектри реєстрували при 500 МГц в ДМСО-d<sub>6</sub> як розчиннику при 298 К. При ЯМР-характеризації вказуються хімічний зсув δ (в м.ч.), число атомів водню (H) і мультиплетність (с: синглет, д: дублет, дд: дублет дублетів, т: триплет, м: мультиплет, ушир.: уширений) піків, що

визначаються на друкувальних пристроях. При характеристиці МС вказуються звичайно масове число ( $m/z$ ) піка молекулярного іона  $[M]$ , наприклад  $[M]^+$ , або близького іона, такого як іон  $[M+1]$ , наприклад  $[(M+1)^+]$ , тобто протонованого молекулярного іона  $[(M+H)^+]$  ( $[MH]^+$ ) або іона  $[M-1]$ , наприклад  $[(M-1)^-]$ , тобто депротонованого молекулярного іона  $[(M-H)^-]$ , які утворюються залежно від застосовуваного способу іонізації. Способом іонізації звичайно була іонізація електророзпиленням (ESI<sup>+</sup>). УФ-довжина хвилі для детектування ВЕРХ звичайно була 220 нм. Подробицями застосовуваних способів РХ/МС є наступні. "ACN" означає ацетонітрил, "TFA" означає трифтороцтову кислоту і "FA" означає мурашину кислоту.

Спосіб А

- 10 Колонка: Waters XBridge C18, 3,5 мкм, 3×100 мм; температура: 55 °С; елюент А: вода + 0,05 % TFA (трифтороцтова кислота); елюент В: ACN (ацетонітрил) + 0,05 % TFA; швидкість потоку: 1 мл/хв.; градієнт: від 5 % В до 95 % В за 5 хв.

Спосіб В

- 15 Колонка: Waters XBridge C18, 2,5 мкм, 4,6×50 мм; температура: 50 °С; елюент А: вода + 0,05 % TFA; елюент В: ACN+0,05 % TFA; швидкість потоку: 1,7 мл/хв.; градієнт: 5 % В протягом 0,2 хв., потім до 95 % В за 2,2 хв., потім до 95 % В протягом 1,1 хв., потім до 5 % В за 0,1 хв., потім 5 % В протягом 0,9 хв.

Спосіб С

- 20 Колонка: Atlantis T3 C18, 3 мкм, 3×100 мм; температура: 55 °С; елюент А: вода + 0,05 % TFA; елюент В: ACN+0,05 % TFA; швидкість потоку: 1 мл/хв.; градієнт: від 5 % В до 95 % В за 5 хв.

Спосіб D

- 25 Колонка: Acquity BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм; температура: 40 °С; елюент А: вода + 0,05 % TFA; елюент В: ACN+0,0035 % TFA; швидкість потоку: 1,0 мл/хв.; градієнт: від 2 % В до 100 % В за 1,6 хв., потім 100 % В протягом 0,5 хв., потім до 2 % В протягом 0,4 хв., потім 2 % В протягом 0,5 хв.

Спосіб Е

- 30 Колонка: Merck Chromolith FastGrad RP-18e, 1,6 мкм, 2×50 мм; температура: 50 °С; елюент А: вода + 0,05 % TFA; елюент В: ACN+0,05 % TFA; швидкість потоку: 2,0 мл/хв.; градієнт: 2 % В протягом 0,2 хв., потім до 98 % В протягом 2,2 хв., потім 98 % В протягом 0,8 хв., потім до 2 % В протягом 0,1 хв., потім 2 % В протягом 0,7 хв.

Спосіб F

- 35 Колонка: Kromasil C18, 3,5 мкм, 2×50 мм; температура: 40 °С; елюент А: 5 мМ водний розчин ацетату амонію + 3 % ACN; елюент В: ACN; швидкість потоку: 0,8 мл/хв.; градієнт: від 0 % В до 100 % В за 5,5 хв., 100 % В протягом 1,5 хв., потім до 0 % В за 0,1 хв., потім 0 % В протягом 2,9 хв.

Спосіб G

- 40 Колонка: YMC-Pack Jsphere H80, 4 мкм, 2,1×33 мм; температура: кімнатна температура; елюент А: вода + 0,05 % TFA; елюент В: ACN+0,05 % TFA; швидкість потоку: 1 мл/хв.; градієнт: 2 % В протягом 1,0 хв., потім до 95 % В за 4 хв., потім 95 % В протягом 1,25 хв.

Спосіб H

- 45 Колонка: Waters UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм; температура: 55 °С; елюент А: вода + 0,1 % FA; елюент В: ACN+0,08 % FA; швидкість потоку: 0,9 мл/хв.; градієнт: від 5 % В до 95 % В за 1,1 хв., потім 95 % В протягом 0,6 хв., потім до 5 % В за 0,1 хв., потім 5 % В протягом 0,2 хв.

Спосіб I

- 45 Колонка: Waters BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм; температура: 50 °С; елюент А: вода + 0,1 % FA; елюент В: ACN+0,1 % FA; швидкість потоку: 0,8 мл/хв.; градієнт: від 5 % В до 6 % В за 0,05 хв., потім до 100 % В за 2,45 хв.

Спосіб J

- 50 Колонка: Waters XBridge C18, 2,5 мкм, 4,6×50 мм; температура 45 °С; елюент А: вода + 0,1 % FA; елюент В: ACN+0,1 % FA; швидкість потоку: 1,3 мл/хв.; градієнт: від 3 % В до 60 % В за 3,5 хв., потім до 98 % В за 0,5 хв., потім 98 % В протягом 1 хв., потім до 3 % В за 0,2 хв., потім 3 % В протягом 1,3 хв.

Спосіб K

- 55 Колонка: Waters UPLC BEH C18 2, 1,7 мкм, 1×50 мм; температура: 55 °С; елюент А: вода + 0,05 % FA; елюент В: ACN+0,035 % FA; швидкість потоку: 0,9 мл/хв.; градієнт: від 5 % В до 95 % В за 1,1 хв., потім 95 % В протягом 0,6 хв., потім до 5 % В за 0,1 хв., потім 5 % В протягом 0,2 хв.

Спосіб L

Колонка: YMC-Pack Jsphere H80, 4 мкм, 2,1×33 мм; температура: кімнатна температура; елюент А: вода + 0,05 % TFA; швидкість потоку: 1 мл/хв.; градієнт В: метанол + 0,05 TFA; градієнт: 2 % В протягом 1 хв., потім до 95 % В за 4 хв., потім 95 % В протягом 1,25 хв.

Спосіб М

5 Колонка: Acquity BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм; температура: 40 °С; елюент А: вода + 0,05 % FA; елюент В: ACN+0,035 % FA; швидкість потоку: 1,0 мл/хв.; градієнт: від 2 % В до 100 % В за 1,6 хв., потім 100 % В протягом 0,5 хв., потім до 2 % В за 0,4 хв., потім 2 % В протягом 0,5 хв.

Спосіб N

10 Колонка: Waters UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм; температура: 55 °С; елюент А: вода + 0,05 % FA; елюент В: ACN+0,035 % FA; швидкість потоку: 0,9 мл/хв.; градієнт: від 5 % В до 95 % В за 1,1 хв., потім 95 % В протягом 0,6 хв., потім до 5 % В за 0,2 хв., потім 5 % В протягом 0,1 хв.

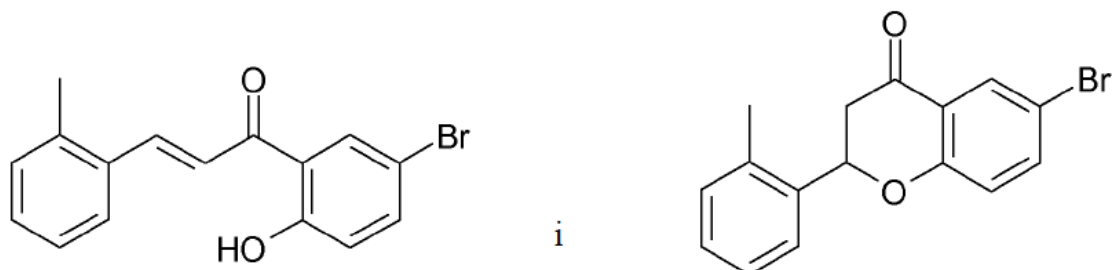
Спосіб O

15 Колонка: Waters BEH Shield RP18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм; температура: 50 °С; елюент А: вода + 0,1 % FA; елюент В: ACN+0,1 % FA; швидкість потоку: 0,8 мл/хв.; градієнт: від 5 % В до 6 % В за 0,05 хв., потім до 100 % В за 2,45 хв.

Приклади синтезів

Приклад А

20 (Е)-1-(2,5-дигідроксифеніл)-3-(5-фторпіридин-3-іл)пропенон і 2-(5-фторпіридин-3-іл)-6-гідроксихроман-4-он



25 2,5-Дигідроксіяцетофенон (3,4 г, 22,4 ммоль), 5-фторпіридин-3-карбальдегід (3,1 г, 24,6 ммоль, 1,1 екв.) і ацетат амонію (2,2 г, 29,1 ммоль, 1,3 екв.) суспендували в оцтовій кислоті (100 %, 70 мл) і нагрівали для кип'ятіння із зворотним холодильником протягом 8 годин. Розчину давали можливість досягнути кімнатної температури. Об'єм одержаної суспензії зменшували до половини об'єму при зниженому тиску. Суміш виливали на льодяну воду і обережно нейтралізували за допомогою карбонату натрію. Водний шар промивали етилацетатом і осад, що залишився, відділяли фільтруванням. Твердий (Е)-1-(2,5-дигідроксифеніл)-3-(5-фторпіридин-3-іл)пропенон (2,4 г, 42 %) одержували у вигляді коричневої твердої речовини і застосовували в реакції циклізації без додаткового очищення. Водний розчин, що залишився, екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували, розчинник видаляли при зниженому тиску і одержану тверду речовину обробляли невеликою кількістю дихлорметану. 2-(5-Фторпіридин-3-іл)-6-гідроксихроман-4-он одержували у вигляді коричневої твердої речовини (2,3 г, 39 %) і застосовували в наступній стадії без додаткового очищення.

30 (Е)-1-(2,5-дигідроксифеніл)-3-(5-фторпіридин-3-іл)пропенон (2,4 г, 9,3 ммоль) суспендували в метанолі (55 мл) і додавали фторид калію (2,7 г, 46,3 ммоль, 5 екв.) і діізопропілетиламін (1,2 г, 9,3 ммоль, 1 екв.). Суміш нагрівали для кип'ятіння із зворотним холодильником протягом 8 годин і потім надавали їй можливість досягнути кімнатної температури. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Одержаний залишок суспендували у воді і промивали етилацетатом. Суміш фільтрували і шари розділяли. Органічний шар промивали водою, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, розчинник видаляли при зниженому тиску і одержану тверду речовину обробляли невеликою кількістю дихлорметану. 2-(5-Фторпіридин-3-іл)-6-гідроксихроман-4-он одержували у вигляді коричневої твердої речовини (2,1 г, 88 %) і застосовували в наступній стадії без додаткового очищення.

Згідно з описаною процедурою синтезували також наступні хроманони:

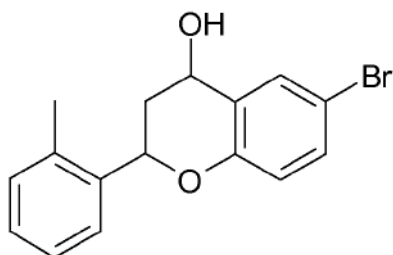
50 2-(6-хлорпіридин-3-іл)-6-гідроксихроман-4-он,  
6-гідрокси-2-(6-метилпіридин-3-іл)хроман-4-он,  
6-гідрокси-3-метил-2-фенілхроман-4-он,

2-(2-фтор-3-метоксифеніл)-6-гідроксихроман-4-он,  
6-гідрокси-3-метил-2-фенілхроман-4-он.

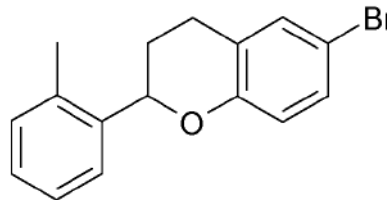
Приклад В

(Е)-1-(5-бром-2-гідроксифеніл)-3-о-толілпропенон і 6-бром-2-о-толілхроман-4-он

5



i



До розчину о-толілальдегіду (4,1 г, 33,7 ммоль, 1,1 екв.) і 5-бром-2-гідроксіацетофенону (6,9 г, 32,1 ммоль) в етанолі (100 мл) при кімнатній температурі додавали порошкоподібний гідроксид калію (5,2 г, 93 ммоль, 5 екв.) і суспензію перемішували при 50 °С протягом 3 годин, протягом цього часу утворювався червоний розчин. Розчину давали можливість досягнути кімнатної температури і потім виливали його на лід. рН водної суміші регулювали до <7 за допомогою водної хлористоводневої кислоти. Одержану жовту суспензію перемішували доти, поки не утворювалася жовта тверда речовина, і осад відділяли фільтруванням, промивали водою і сушили. Жовтий (Е)-1-(5-бром-2-гідроксифеніл)-3-о-толілпропенон (9,6 г, 94 %) застосовували в реакції циклізації без додаткового очищення.

До розчину (Е)-1-(5-бром-2-гідроксифеніл)-3-о-толілпропенону (9,6 г, 30,3 ммоль) в етанолі (130 мл) додавали концентровану водну хлористоводневу кислоту (1,5 мл). Розчин нагрівали для кип'ятіння із зворотним холодильником протягом 5 годин. Після цього розчин охолоджували до кімнатної температури і розчинник видаляли при зниженому тиску. Одержаний червоний 6-бром-2-о-толілхроман-4-он (9,5 г, 100 %) застосовували в наступній стадії без додаткового очищення.

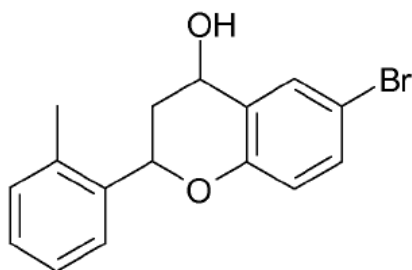
Згідно з описаною процедурою синтезували також наступні хроманони:

2-(3-фторфеніл)-6-гідроксихроман-4-он,  
6-бром-2-(3-ізопропоксифеніл)хроман-4-он,  
6-бром-2-(2-етилфеніл)хроман-4-он,  
6-гідрокси-2-тіофен-3-ілхроман-4-он,  
2-(2,5-дифторфеніл)-6-гідроксихроман-4-он,  
6-бром-2-(2,6-диметилфеніл)хроман-4-он,  
6-гідрокси-2-(4-метансульфонілфеніл)хроман-4-он,  
6-бром-2-(5-фтор-2-метилфеніл)хроман-4-он,  
6-гідрокси-2-піридин-3-ілхроман-4-он.

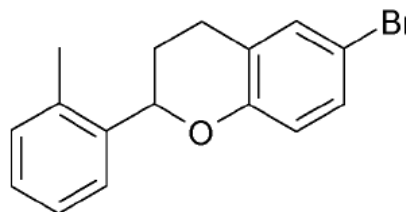
Приклад С

6-Бром-2-о-толілхроман-4-ол і 6-бром-2-о-толілхроман

35



i



До розчину 6-бром-2-о-толілхроман-4-ону (11,0 г, 34,7 ммоль) в тетрагідрофурани (100 мл) при кімнатній температурі по краплях додавали розчин аддукту боран-тетрагідрофуран (1М в тетрагідрофурани, 86,7 мл, 2,5 екв.). Розчин нагрівали для кип'ятіння із зворотним холодильником протягом 1 години, охолоджували до кімнатної температури і обережно додавали до суміші льодяної води і 1н водної хлористоводневої кислоти. Водний шар

екстрагували дихлорметаном і об'єднані органічні шари промивали водою, сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і розчинник видаляли при зниженому тиску. 6-Бром-2-о-толilлхроман-4-ол одержували у вигляді жовтого масла (11,1 г, 100 %) і застосовували при відновленні хроману без додаткового очищення.

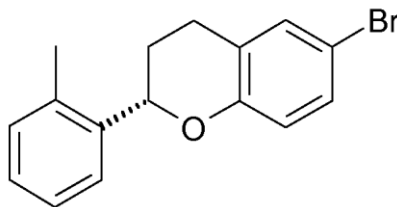
До розчину 6-бром-2-о-толilлхроман-4-олу (11,9 г, 37,3 ммоль) в дихлорметані (130 мл) при 0 °С додавали триетилсилан (29,6 г, 255 ммоль, 6,8 екв.) і трифтороцтову кислоту (75 мл, 27 екв.). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок розділяли між водою і етилацетатом. Водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари промивали водою і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, сушили сульфатом натрію і фільтрували, і розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищали колонковою хроматографією (силікагель, градієнт суміші етилацетат/гептан). 6-Бром-2-о-толilлхроман одержували у вигляді блідо-жовтого масла (7,10 г, 63 %).

Згідно з описаною процедурою синтезували також наступні похідні хроману:

2-(3-фторфеніл)хроман-6-ол,  
6-бром-2-(3-ізопропоксифеніл)хроман,  
6-бром-2-(2-етилфеніл)хроман,  
2-(6-метилпіридин-3-іл)хроман-6-ол,  
2-(2,5-дифторфеніл)хроман-6-ол,  
6-бром-2-(2,6-диметилфеніл)хроман,  
6-бром-2-(4-метансульфонілфеніл)хроман,  
6-бром-2-(5-фтор-2-метилфеніл)хроман,  
2-(6-хлорпіридин-3-іл)хроман-6-ол,  
2-піридин-3-ілхроман-6-ол,  
2-тіофен-3-ілхроман-6-ол,  
2-(5-фторпіридин-3-іл)хроман-6-ол,  
7-метил-2-о-толilлхроман-6-ол,  
2-(2-фтор-3-метоксифеніл)хроман-6-ол,  
3-метил-2-фенілхроман-6-ол.

Приклад D

(S)-6-бром-2-о-толilлхроман



а) 3-(5-Бром-2-фторфеніл)-1-о-толilлпропан-1-он

Гідрид натрію (60 % в маслі, 2,1 г, 52 ммоль) і метил-3-оксо-3-о-толilлпропаноат (10 г, 52 ммоль) суспендували в тетрагідрофурані і додавали 4-бром-2-(бромметил)-1-фторбензол (15,3 г, 57 ммоль). Після завершення перетворення суміш гасили льодом і насиченим розчином хлориду амонію і екстрагували н-гептаном. Об'єднані органічні шари промивали один раз насиченим розчином хлориду амонію, водою і насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і упарювали досуха. Одержане жовте масло розчиняли в 25 мл оцтової кислоти, 25 мл концентрованої хлористоводневої кислоти і 20 мл 1,4-діоксану і нагрівали для кип'ятіння із зворотним холодильником протягом 4 годин доти, поки аналіз РХ/МС не показав витрату вихідної речовини. Додавали 50 мл води і 100 мл трет-бутилметилового простого ефіру і продукт екстрагували. Об'єднані органічні шари промивали один раз насиченим розчином хлориду амонію, водою і насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і випарювали досуха. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, градієнт суміші гептан/етилацетат), одержуючи при цьому 11,2 г 3-(5-бром-2-фторфеніл)-1-о-толilлпропан-1-ону у вигляді безбарвного масла.

б) (S)-3-(5-бром-2-фторфеніл)-1-о-толilлпропан-1-ол

3-(5-Бром-2-фторфеніл)-1-о-толілпропан-1-он (14 г, 43,6 ммоль) розбавляли 20 мл сухого тетрагідрофурану і по краплях додавали до розчину (-)-β-хлордіізопінокамфенілборану ((-)-DipCl, 27,96 г, 87,2 ммоль) в 100 мл сухого тетрагідрофурану при підтриманні температури між -30 °C і -25 °C. Через 6 годин аналіз РХ/МС показав повне перетворення вихідної речовини.

5 Холодну суміш гасили 10 мл метанолу і 10 г гідрокарбонату натрію і давали їй можливість нагрітися до кімнатної температури. Розчинники видаляли у вакуумі і одержане жовте масло розчиняли в 200 мл етилацетату і насиченого розчину хлориду амонію. Фази розділяли і органічний шар промивали один раз 50 мл насиченого водного розчину солі, сушили над сульфатом магнію і упарювали, одержуючи при цьому 45 г жовтого масла. Це масло очищали колонковою хроматографією (силікагель, градієнт суміші гептан/етилацетат), одержуючи при цьому 11,2 г (S)-3-(5-бром-2-фторфеніл)-1-о-толілпропан-1-олу у вигляді безбарвного масла.

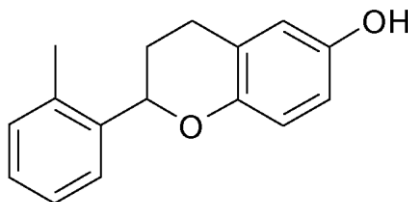
Відношення енантіомерів (ВЕРХ; колонка: Chiralcel OJ-H, 250×4,6 мм; елюент гептан/етилацетат/метанол 20:1:1): (S):(R)=99,4:0,6.

с) (S)-6-бром-2-о-толілхроман

15 3-(5-Бром-2-фторфеніл)-1-о-толілпропан-1-ол (10,5 г) розчиняли в 10 мл сухого N-метилпіролідін-2-ону і розчин по краплях додавали до суспензії гідриду натрію (60 % в маслі, 1,56 г, 39 ммоль) в 20 мл сухого N-метилпіролідін-2-ону при 60 °C. Після завершення додавання суміш перемішували при 60 °C до досягнення повної витрати вихідної речовини після 12 годин. Потім суміш гасили на льоду насиченим розчином хлориду амонію і екстрагували н-гептаном. Об'єднані органічні шари промивали один раз насиченим розчином хлориду амонію, водою і насиченим водним розчином солі. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і упарювали, одержуючи при цьому 12 г прозорого масла. Це масло очищали колонковою хроматографією (силікагель, градієнт суміші гептан/етилацетат), одержуючи при цьому 7,7 г (S)-6-бром-2-о-толілхроману у вигляді безбарвного масла.

25 Приклад Е

2-о-Толілхроман-6-ол



30 До розчину 6-бром-2-о-толілхроману (1 г, 3,3 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) при -78 °C повільно додавали н-бутиллітій (2,2М в циклогексані, 1,8 мл, 1,2 екв.) і суміш витримували при -78 °C протягом 30 хв. Додавали триізопропілборат (1,9 г, 2,3 мл, 9,9 ммоль, 3 екв.) і перемішування продовжували при такій же температурі протягом 1 години. Холодний розчин виливали в розчин етанолу (1,1 мл), води (3,0 мл) і водного гідроксиду натрію (8М, 1,6 мл). До цього розчину повільно додавали пероксид водню (водний 35 %, 0,9 мл, 3,1 екв.) при підтриманні температури <30 °C. Перемішування при кімнатній температурі продовжували протягом 15 хв., суспензію охолоджували до 0 °C і рН регулювали до <7 за допомогою водної хлористоводневої кислоти. До одержаного розчину додавали насичений водний розчин сульфату натрію (4 мл) і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили сульфатом натрію і фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищали колонковою хроматографією (силікагель; градієнт суміші етилацетат/гептан). 2-о-Толілхроман-6-ол одержували у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (480 мг, 60 %).

Згідно з описаною процедурою синтезували також наступні хроманоли:

2-(3-ізопропоксифеніл)-хроман-6-ол,

2-(2-етилфеніл)-хроман-6-ол,

(S)-2-о-толілхроман-6-ол,

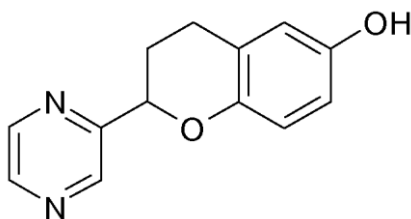
2-(4-метансульфонілфеніл)хроман-6-ол,

2-(5-фтор-2-метилфеніл)хроман-6-ол,

2-(2,6-диметилфеніл)-хроман-6-ол.

50 Приклад F

2-Піразин-2-ілхроман-6-ол



а) 6-Метоксихроман-2-он

До розчину 5-метоксііндан-1-ону (4,2 г, 25,9 ммоль) в 240 мл дихлорметану, охолодженого на льодяній бані, додавали гідрокарбонат натрію (4,36 г, 51,8 ммоль). Порціями додавали 3-хлорпербензойну кислоту (11,61 г, 51,8 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 годин і при кімнатній температурі протягом ночі. Осад відділяли фільтруванням і промивали дихлорметаном. Фільтрат промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію і сушили сульфатом натрію. Після випарювання розчинника одержували 6-метоксихроман-2-он (3,68 г, 80 %) у вигляді оранжевого масла, що застосовували без додаткового очищення.

б) 6-Метоксихроман-2-ол

Розчин 6-метоксихроман-2-ону (3,66 г, 20,53 ммоль) в 300 мл дихлорметану охолоджували до -70 °С і по краплях додавали розчин діізобутилалюмінійгідриду (40 мл 1М розчину в толуолі, 40 ммоль). Розчин перемішували при -70 °С протягом 2 годин і потім додавали етилацетат (10 мл). Після перемішування протягом 15 хв. по краплях додавали 200 мл насиченого розчину солі Rochelle і суміш нагрівали до кімнатної температури. Додавали 200 мл етилацетату і суміш енергійно перемішували протягом 2 годин і потім декантували. Органічний шар промивали водою і насиченим розчином солі і сушили сульфатом натрію, і розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищали хроматографією на силікагелі (етилацетат в циклогексані), одержуючи при цьому 2,90 г білих кристалів (78 %).

с) 2-(3-Гідрокси-3-піразин-2-ілпропіл)-4-метоксифенол

Розчин 2,2,6,6-тетраметилпіперидину (8,5 мл, 50,4 ммоль) в 200 мл безводного тетрагідрофурану охолоджували до -30 °С, по краплях додавали н-бутиллітій (20 мл 2,5М розчину в гексані, 50 ммоль) і суміш перемішували протягом 30 хв. при 0 °С. Після охолодження до -70 °С по краплях додавали розчин піразину (4,0 г, 49,9 ммоль) в 50 мл безводного тетрагідрофурану. Через 10 хв. при -70 °С додавали 6-метоксихроман-2-ол (1,8 г, 10,0 ммоль) і перемішування продовжували при -70 °С протягом 1,5 години. Реакційну суміш гасили 20 мл води і додавали хлористоводневу кислоту до досягнення рН 5-6. Після екстракції етилацетатом органічний шар промивали водою і насиченим розчином солі, сушили сульфатом натрію і концентрували. Одержане неочищене оранжеве масло (960 мг) застосовували без додаткового очищення.

д) 2-(6-Метоксихроман-2-іл)піразин

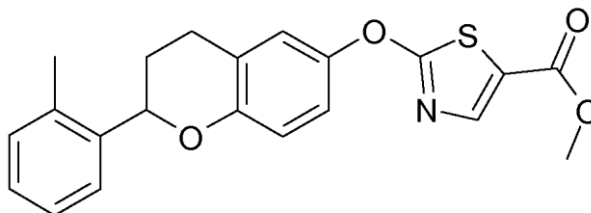
Діетилазодикарбоксилат (0,87 мл, 5,53 ммоль) додавали по краплях при кімнатній температурі до суміші 2-(3-гідрокси-3-піразин-2-ілпропіл)-4-метоксифенолу (960 мг, 3,69 ммоль) і трифенілфосфіну (1,45 г, 5,53 ммоль) в 20 мл тетрагідрофурану. Після перемішування при 20 °С протягом 1 години реакційну суміш концентрували і очищали хроматографією на силікагелі (етилацетат в циклогексані). 2-(6-Метоксихроман-2-іл)піразин одержували у вигляді білих кристалів (665 мг, 74 %).

е) 2-Піразин-2-ілхроман-6-ол

Розчин 2-(6-метоксихроман-2-іл)піразину (663 мг, 2,74 ммоль) в 50 мл безводного дихлорметану охолоджували до -10 °С і по краплях додавали розчин триброміду бору (9,6 мл 1М розчину в дихлорметані, 9,6 ммоль). Після перемішування при 0 °С протягом 1 години додавали 1 мл розчину триброміду бору і реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1,5 години. Реакційну суміш гасили повільним додаванням води і через 10 хв. нейтралізували додаванням розчину гідрокарбонату натрію. Після декантації і екстракції дихлорметаном органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Після хроматографії на силікагелі (метанол в дихлорметані), 2-піразин-2-ілхроман-6-ол одержували у вигляді жовтого порошку (625 мг, 100 %).

Приклад G

## Метилловий ефір 2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тріазол-5-карбонової кислоти



- 5 Суспензію 2-о-толілхроман-6-олу (2,5 г, 10,4 ммоль), метил-2-хлортріазол-5-карбоксилату (1,9 г, 10,6 ммоль, 1,02 екв.) і карбонату калію (1,9 г, 1,3 екв.) в диметилформаміді (30 мл) перемішували при 50 °С протягом 10 годин. Суспензію охолоджували до кімнатної температури і розбавляли водою. Водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари промивали водою, сушили сульфатом натрію і фільтрували, і розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищали колонковою хроматографією (силікагель; градієнт суміші етилацетат/гептан). Продукт одержували у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (3,87 г, 98 %).

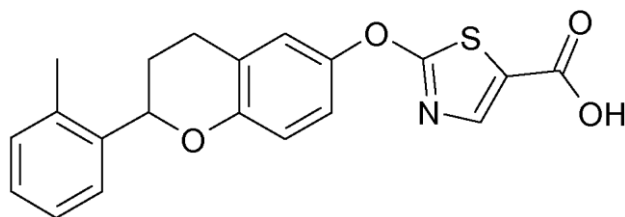
Згідно з описаною процедурою синтезували також наступні похідні 2-(хроман-6-ілокси)тіазолу:

- 15 метилловий ефір 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тріазол-5-карбонової кислоти,  
метилловий ефір 4-хлор-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тріазол-5-карбонової кислоти,  
2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тріазол-5-карбонітрил,  
метилловий ефір 4-метил-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тріазол-5-карбонової кислоти,  
2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбальдегід,  
20 метилловий ефір 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)-4-трифторметилтіазол-5-карбонової кислоти,  
метилловий ефір 2-[2-(3-фторфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти,  
2-[2-(3-фторфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонітрил,  
метилловий ефір 2-[2-(4-метансульфонілфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти,  
метилловий ефір 4-метил-2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,  
25 метилловий ефір 2-(2-піридин-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,  
метилловий ефір 2-[2-(5-фтор-2-метилфеніл)-хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти,  
метилловий ефір 2-[2-(2,5-дифторфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти,  
метилловий ефір 2-[2-(5-фторпіридин-3-іл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти,  
метилловий ефір 2-[2-(2-етилфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти,  
30 метилловий ефір 2-(2-тіофен-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,  
метилловий ефір 2-[2-(2,6-диметилфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти,  
метилловий ефір 2-[2-(6-хлорпіридин-3-іл)-хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти,  
метилловий ефір 2-(2-піразин-2-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,  
метилловий ефір 2-[2-(6-метилпіридин-3-іл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти,  
35 2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонітрил,  
метилловий ефір 2-[2-(3-ізопропоксифеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти,  
метилловий ефір 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-4-карбонової кислоти,  
метилловий ефір 2-((S)-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,  
метилловий ефір 2-[2-(2-фтор-3-метоксифеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти,  
40 метилловий ефір 2-(7-метил-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,  
метилловий ефір 2-(3-метил-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти.

Приклад Н

2-(2-о-Толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонова кислота





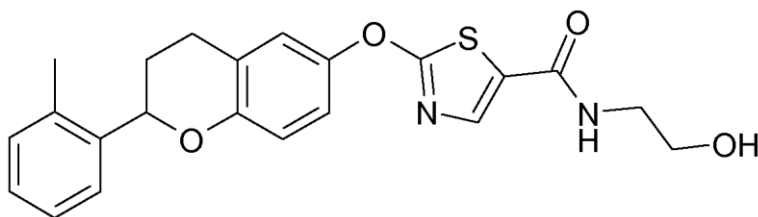
До розчину метилового ефіру 2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти (300 мг, 0,8 ммоль) в тетрагідрофурані (5,5 мл) і метанолі (1,0 мл) при кімнатній температурі додавали розчин гідроксиду літію (18,9 мг, 1,0 екв.) у воді (1,0 мл) і суміш перемішували протягом 3 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, і одержаний залишок розчиняли у воді і ліофілізували. Одержану білу літієву сіль 2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти (вихід 100 %) застосовували при одержанні амідів 2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти без додаткового очищення. Для одержання вільної кислоти неочищену літієву сіль розчиняли у воді, і одержаний розчин підкисляли водною хлористоводневою кислотою. Одержану суспензію фільтрували і осад промивали водою. Одержану 2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонову кислоту сушили при зниженому тиску. Її можна застосовувати в наступній стадії без додаткового очищення, як описано для літієвої солі.

Згідно з описаною процедурою синтезували також наступні 2-(хроман-6-ілокси)тіазолкарбонові кислоти у формі вільної кислоти або її літієвої солі:

2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонову кислоту,  
 4-хлор-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонову кислоту,  
 4-метил-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонову кислоту,  
 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)-4-трифторметилтіазол-5-карбонову кислоту,  
 2-[2-(3-фторфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонову кислоту,  
 2-[2-(4-метансульфонілфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонову кислоту,  
 4-метил-2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонову кислоту,  
 2-(2-піридин-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонову кислоту,  
 2-[2-(5-фтор-2-метилфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонову кислоту,  
 2-[2-(2,5-дифторфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонову кислоту,  
 2-[2-(5-фторпіридин-3-іл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонову кислоту,  
 2-[2-(2-етилфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонову кислоту,  
 2-(2-тіофен-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонову кислоту,  
 2-[2-(2,6-диметилфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонову кислоту,  
 2-[2-(6-хлорпіридин-3-іл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонову кислоту,  
 2-(2-піразин-2-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонову кислоту,  
 2-[2-(3-ізопропоксифеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонову кислоту,  
 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-4-карбонову кислоту,  
 2-((S)-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонову кислоту,  
 2-[2-(2-фтор-3-метоксифеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонову кислоту,  
 2-(7-метил-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонову кислоту,  
 2-(3-метил-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонову кислоту.

Приклад J

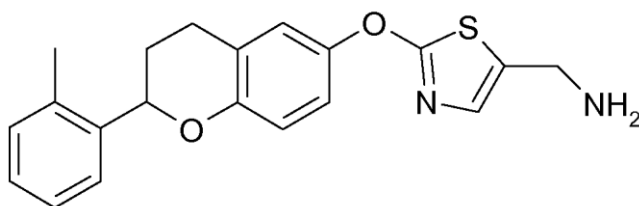
(2-Гідроксіетил)амід 2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-кабонової кислоти



До розчину літєвої солі 2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти (100 мг, 0,27 ммоль) в диметилформаміді (2 мл) додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (72 мг, 0,38 ммоль, 1,4 екв.), 1-гідроксибензотриазол (51 мг, 0,38 ммоль, 1,4 екв.) і N-метилморфолін (68 мг, 0,67 ммоль, 2,5 екв.) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Додавали етаноламін (25 мг, 0,40 ммоль, 1,5 екв.) і перемішування продовжували протягом 16 годин. Суміш розбавляли водою, і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розбавленим водним розчином карбонату натрію і насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищали колонковою хроматографією (силікагель градієнт суміші етилацетат/метанол). Потрібну сполуку одержували у вигляді білого порошку (43 мг, 39 %).

Приклад K

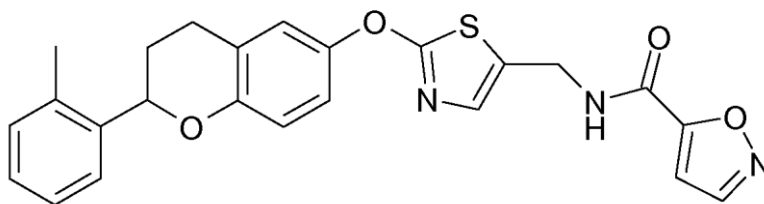
[2-(2-о-Толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметиламін



До розчину 2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонітрилу (2,3 г, 6,6 ммоль) в тетрагідрофурані (100 мл) додавали водну суспензію нікелю Ренея (приблизно 500 мг) і одержану суспензію енергійно перемішували в атмосфері водню (атмосферний тиск) протягом 1 години (контроль ТШХ) при 45 °С. Суспензію фільтрували через целітний шар, і фільтрувальний осад промивали етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і розчинник видаляли при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією (силікагель, градієнт суміші етилацетат/метанол). [2-(2-о-Толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметиламін одержували у вигляді блідо-жовтого масла (834 мг, 36 %).

Приклад L

[2-(2-о-Толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід ізоксазол-5-карбонової кислоти



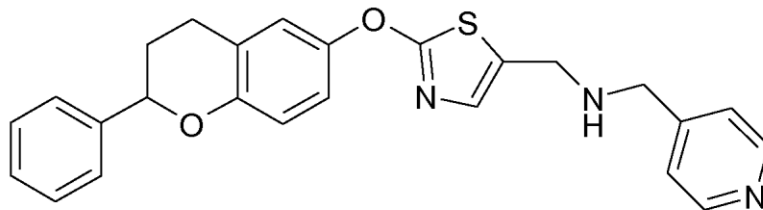
До розчину [2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]аміну (150 мг, 0,43 ммоль) в ДМФА (2 мл) додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (114 мг, 0,60 ммоль, 1,4 екв.), 1-гідроксибензотриазол (81 мг, 0,60 ммоль, 1,4 екв.) і N-метилморфолін (107 мг, 1,07 ммоль, 2,5 екв.) і ізоксазол-5-карбову кислоту (72 мг, 0,64 ммоль, 1,5 екв.). Суміш перемішували протягом 16 годин, потім розбавляли водою і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розбавленим водним розчином карбонату натрію і насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і розчинник видаляли при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією (силікагель, градієнт суміші етилацетат/метанол). [2-(2-о-Толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-

ілметил]амід ізоксазол-5-карбонової кислоти (112 мг, 59 %) одержували у вигляді білої твердої речовини.

Приклад М

[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]піридин-4-ілметиламін

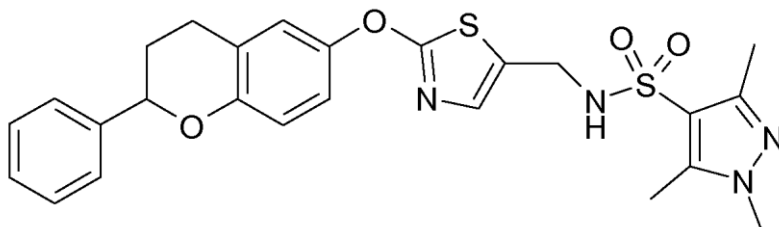
5



До суспензії 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбальдегіду (54 мг, 0,13 ммоль) і піридин-4-ілметиламіну (17 мг, 0,16 ммоль, 1,2 екв.) в тетрагідрофурани (3 мл) і оцтовій кислоті (0,5 мл) при 0 °С додавали ціаноборогідрид натрію (зв'язок з полімером, 2,19 мМ/г, 137 мг, 0,30 ммоль, 2,3 екв.) і суміш перемішували при 40 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували, леткі компоненти видаляли при зниженому тиску і одержаний залишок очищали ВЕРХ з оберненою фазою (градієнт суміші вода/ацетонітрил (+0,1 % трифтороцтової кислоти)), одержуючи при цьому 30 мг (42 %) [2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]піридин-4-ілметиламіну у формі його солі з трифтороцтовою кислотою.

Приклад N

[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-сульфонової кислоти



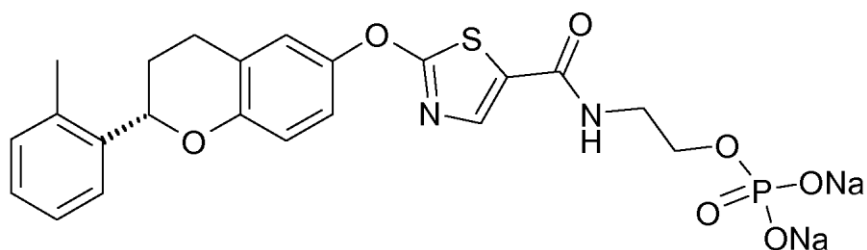
20

33 мг хлорангідриду 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-сульфонової кислоти (0,16 ммоль, 1,2 екв.) зважували в реакційній колбі і розчиняли в сухому тетрагідрофурани (1 мл). Додавали 44 мг [2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]аміну (0,13 ммоль) в сухому тетрагідрофурани (3 мл) і додавали 30 мг триетиламіну (0,3 ммоль, 2,3 екв.), колбу промивали струменем аргону, закривали гвинтовим ковпачком і струшували протягом ночі при 40 °С. Додавали 0,008 мл трис-(2-аміноетил)аміну в 0,5 мл тетрагідрофурани, суміш струшували протягом 2 годин при кімнатній температурі і потім упарювали. Залишок розчиняли в 2 мл суміші диметилформамід/трифтороцтова кислота (19:1), фільтрували і піддавали очищенню препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (градієнт суміші вода/ацетонітрил (+0,1 % трифтороцтової кислоти)). [2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-сульфонової кислоти одержували у вигляді білої твердої речовини (42 мг, 63 %).

Приклад О

Двонатрієва сіль моно-(2-{[2-((S)-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно}етилового) ефіру фосфорної кислоти

35



а) 2-[[2-((S)-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно}етилловий ефір дибензилового ефіру фосфорної кислоти

5 До суспензії (2-гідроксіетил)аміду 2-((S)-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти (1 г, 2,44 ммоль) і тетразолу (222 мг, 3,17 ммоль, 1,3 екв.) в дихлорметані (14 мл) і ацетонітрилі (14 мл) при 0 °С додавали дибензил-N, N-діізопропілфосфорамідит (1,01 г, 2,92 ммоль, 1,2 екв.) і суміш перемішували при 0 °С протягом 70 хв. До одержаного розчину у вигляді однієї порції додавали 3-хлорпербензойну кислоту (65 %, 776 мг, 2,92 ммоль, 1,2 екв.) і енергійне перемішування при 0 °С продовжували протягом 10 хв. Суміш розбавляли дихлорметаном і органічний шар промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і потім насиченим водним розчином хлориду амонію. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і розчинник видаляли при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією (силікагель, етилацетат). 2-[[2-((S)-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно}етилловий ефір дибензилового ефіру фосфорної кислоти одержували у вигляді безбарвного масла (1,30 г, 80 %).

б) Двонатрієва сіль моно-(2-[[2-((S)-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно}етиллового) ефіру фосфорної кислоти

20 2-[[2-((S)-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно}етилловий ефір дибензилового ефіру фосфорної кислоти (1,3 г, 1,95 ммоль) розчиняли в метанолі (40 мл) і додавали паладій на вугіллі (10 % Pd, 54 % води, 1,3 г). Суспензію енергійно перемішували в атмосфері водню. Суміш фільтрували і фільтрувальний осад промивали метанолом. Фільтрат упарювали при зниженому тиску і одержаний неочищений продукт піддавали очищенню препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (градієнт суміші вода/ацетонітрил (+0,1 % трифтороцтової кислоти)). Одержаний моно-(2-[[2-((S)-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно}етилловий) ефір фосфорної кислоти суспендували у воді і перетворювали в двонатрієву сіль додаванням 2 еквівалентів водного 0,5N розчину гідроксиду натрію. Одержаний водний розчин ліофілізували, одержуючи при цьому двонатрієву сіль моно-(2-[[2-((S)-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно}етиллового) ефіру фосфорної кислоти (460 мг, 44 %).

30 Аналогічно з процедурами, описаними вище в прикладах синтезу, одержували сполуки прикладів формули I, перераховані в таблиці 1. В таблиці 1 "№ пр." означає номер сполуки прикладу; "PX/MC" означає описаний вище спосіб PX/MC, який застосовували при характеристиці за допомогою ВЕРХ і MC сполуки прикладу; "MS" означає масове число (в атомних одиницях маси) піка молекулярного іона або спорідненого іона, такого як M+1, в мас-спектрі у випадку солі "батьківської" сполуки, тобто вільної кислоти або основи; "Rt" означає час утримування ВЕРХ (в хвиликах); і "NCX1rv IC<sub>50</sub>" означає величину IC<sub>50</sub> для інгібування NCX1 в зворотному типі перенесення, визначену в аналізі інгібування припливу Ca<sup>2+</sup> в клітини (зворотний тип перенесення), описаному нижче (в мкМ (мікромоль/літр)).

Таблиця 1

## Сполуки формули I прикладів

№ пр.	Назва сполуки	PX/MC	MC	Rt	TCX1rv IC <sub>50</sub>
1	(1-Етил-1Н-піразол-4-ілметил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	A	461	4,97	0,3
2	(6,7-Дигідро-5Н-піроло[2,1-с][1,2,4]-триазол-3-ілметил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	B	474,21	2,15	0,3
3	(2-Етил-2Н-піразол-3-ілметил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	C	461,29	5,02	0,4
4	(Піридин-4-ілметил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	B	444,17	2,11	0,3
5	(2-Метил-2Н-піразол-3-ілметил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	B	447,17	2,4	0,4
6	(1-Піридин-4-ілетил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	C	458,27	4,02	0,4
7	[2-(4-Метилтіазол-5-іл)етил]амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	B	478,14	2,29	0,3
8	[1-(1,5-Диметил-1Н-піразол-4-іл)етил]амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	C	475,23	4,9	0,8
9	(2-Метилпіридин-4-ілметил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	B	458,18	2,13	0,8
10	(2-Метоксипіридин-4-ілметил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	B	474,14	2,38	0,6
11	(2-Амінопіридин-4-ілметил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	D	459	1,13	0,4
12	(2-Амінопіридин-4-ілметил)амід 2-[2-(3-фторфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	D	477	1,14	0,2
13	Гідрохлорид (1-піридин-4-ілетил)-аміду 2-[2-(3-фторфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	D	476	1,14	0,3
14	(1,5-Диметил-1Н-піразол-4-ілметил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	C	461,33	4,75	0,3
15	Гідрохлорид N-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]нікотинаміду	D	444	1,16	0,1
16	Гідрохлорид N-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]-2-піридин-3-ілацетаміду	D	458	1,08	0,1
17	Гідрохлорид ([1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілметил)аміду 2-[2-(3-фторфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	D	502	1,2	0,2
18	Гідрохлорид (піридин-4-ілметил)-аміду 2-[2-(3-фторфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	D	462	1,13	0,2

№ пр.	Назва сполуки	PX/MC	MC	Rt	TCX1rv IC <sub>50</sub>
19	Гідрохлорид N-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]-2-піридин-2-ілацетаміду	D	458	1,09	0,1
20	Гідрохлорид (6,7-дигідро-5H-піроло-[2,1-с][1,2,4]тріазол-3-ілметил)аміду 2-[2-(3-фторфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	D	492	1,15	0,2
21	(2-Метилпіримідин-4-ілметил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	C	459,69	4,64	0,1
22	[(S)-1-(6-метоксипіридин-3-іл)пропіл]амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	E	502,15	1,86	0,4
23	[1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)етил]амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	E	475,17	1,73	0,8
24	(Ізоксазол-5-ілметил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	E	434,12	1,77	0,1
25	(2-Піролідин-1-ілпіридин-4-ілметил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	E	513,17	1,6	0,4
26	Метил-(2-піролідин-1-ілпіридин-4-ілметил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	E	527,21	1,61	0,3
27	[(R)-1-(6-метоксипіридин-3-іл)пропіл]амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	E	502,17	1,86	0,3
28	(2-Морфолін-4-ілпіридин-4-ілметил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	E	529,19	1,57	0,2
29	(2-Диметиламінопіридин-4-ілметил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	E	487,17	1,57	0,1
30	Гідрохлорид (піридин-4-ілметил)-аміду 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)-4-трифторметилтіазол-5-карбонової кислоти	F	512	1,21	0,3
31	[1-(3,5-Диметил-1H-піразол-4-іл)етил]амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	G	475,31	3,15	1,0
32	(Піримідин-4-ілметил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	G	445,27	3,4	0,6
33	(4,6-Диметилпіримідин-2-ілметил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	G	473,26	3,54	0,2
34	[2-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)етил]амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	G	476,27	3,82	0,2
35	[(1,2,4)Триазоло[4,3-а]піридин-3-ілметил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	G	484,27	3,27	0,6
36	(Піридин-4-ілметил)амід 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	D	444	1,12	0,1
37	(Піридин-4-ілметил)амід 2-((R)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	C	444,35	3,89	0,2
38	[3-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)пропіл]амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	G	490,26	3,95	0,3

№ пр.	Назва сполуки	PX/MC	MC	Rt	TCX1rv IC <sub>50</sub>
39	(2-Хлорпіридин-4-ілметил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	G	478,21	3,89	0,3
40	(3-Хлорпіридин-4-ілметил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	478,2	1,29	0,4
41	(Імідазол[1,2-а]піридин-2-ілметил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	G	483,25	3,05	5,0
42	(2-Гідроксипіридин-4-ілметил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	460,19	1,18	0,2
43	Гідрохлорид N-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]-2-піридин-4-ілацетаміду	D	458	1,08	0,3
44	Гідрохлорид N-{2-[2-(3-фторфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-ілметил}нікотинаміду	D	462	1,17	0,2
45	Гідрохлорид N-{2-[2-(3-фторфеніл)-хроман-6-ілокси]тіазол-5-ілметил}-2-піридин-3-ілацетаміду	D	476	1,1	0,1
46	Гідрохлорид N-{2-[2-(3-фторфеніл)-хроман-6-ілокси]тіазол-5-ілметил}-2-піридин-4-ілацетаміду	D	476	1,1	0,2
47	Гідрохлорид [2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]аміду піридин-3-сульфонової кислоти	D	480	1,31	0,1
48	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід ізоксазол-5-карбонової кислоти	C	434,67	5	01
49	(Ізоксазол-5-ілметил)амід 2-[2-(3-фторфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	F	452	4,62	0,1
50	Гідрохлорид [2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 1-метил-1Н-імідазол-4-сульфонової кислоти	D	1,3	483	0,2
51	(1,5-Диметил-1Н-піразол-4-ілметил)амід 2-[2-(3-фторфеніл)-хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	D	479	1,28	0,2
52	[(S)-1-(4-циклопропілтіазол-2-іл)етил]амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	L	504,13	4,75	0,4
53	[(S)-1-(4-ізопропілтіазол-2-іл)етил]амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	L	506,13	4,77	0,7
54	((S)-1-тіазол-2-ілетил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	L	464,1	4,47	0,2
55	Гідрохлорид (піридин-4-ілметил)-аміду 2-(5-хлор-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	I	478	1,31	1,2
56	Гідрохлорид (2-метилпіримідин-4-ілметил)аміду 2-[2-(3-фторфеніл)-хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	D	477	1,28	0,2
57	C-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-іл]метиламін	C			0,1
58	Гідрохлорид (ізоксазол-5-ілметил)-аміду 2-(2-піридин-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	I	435	0,97	0,6

№ пр.	Назва сполуки	PX/MC	MC	Rt	TCX1rv IC <sub>50</sub>
59	Гідрохлорид (піридин-4-ілметил)-аміду 4-метил-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	C	458,31	3,99	0,1
60	Гідрохлорид (піридин-4-ілметил)-аміду 2-(2-тіофен-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	I	450	1,15	0,1
61	Гідрохлорид (2-піридин-4-ілетил)-аміду 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)-тіазол-5-карбонової кислоти	D	458	1,11	0,2
62	(1,5-Диметил-1Н-піразол-4-ілметил)амід 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	D	461	1,29	0,3
63	(1,5-Диметил-1Н-піразол-4-ілметил)амід 2-((R)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	D	461	1,29	0,6
64	6-Метил-N-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]нікотинамід	H	458,42	1,27	1,3
65	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 3,5-диметилізоксазол-4-карбонової кислоти	H	462,41	1,33	0,2
66	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 2,5-диметил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти	H	461,44	1,33	0,6
67	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти	H	475,45	1,29	0,3
68	2-Хлор-N-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]-ізонікотинамід	H	478,36	1,36	0,8
69	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 4-метилоксазол-5-карбонової кислоти	H	448,38	1,31	0,5
70	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 2-етил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти	H	461,43	1,34	0,3
71	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 1,5-диметил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти	H	461,43	1,28	0,7
72	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 1-етил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти	H	461,42	1,29	0,3
73	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 2-метилтіазол-4-карбонової кислоти	H	464,35	1,35	0,3
74	2-(3-Метилпіразол-1-іл)-N-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]ацетамід	H	461,45	1,3	0,3
75	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4'-карбонової кислоти	H	527,12	1,3	9,8
76	2-Метокси-N-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]-ізонікотинамід	H	474,41	1,35	5,6
77	2-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-N-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]ацетамід	H	476,42	1,31	0,4
78	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 2,4-диметилоксазол-5-карбонової кислоти	H	462,38	1,31	0,3
79	N-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]ізонікотинамід	H	444,38	1,27	0,2



№ пр.	Назва сполуки	PX/MC	MC	Rt	TCX1rv IC <sub>50</sub>
80	3-Хлор-N-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]-ізонікотинамід	H	478,34	1,32	0,2
81	3-Фтор-N-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]-ізонікотинамід	H	462,37	1,32	1,1
82	2-Метил-N-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]-ізонікотинамід	H	458,43	1,26	0,4
83	2-Морфолін-4-іл-N-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]ізонікотинамід	H	529,47	1,31	2,1
84	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 3-метилізоксазол-5-карбонової кислоти	H	448,36	1,33	0,3
85	2-Аміно-N-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]-ізонікотинамід	H	459,4	1,12	10,9
86	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти	H	447,39	1,32	0,3
87	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід піримідин-2-карбонової кислоти	H	445,39	1,27	0,4
88	2-Гідрокси-N-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]-ізонікотинамід	H	460,32	1,23	5,0
89	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід піримідин-4-карбонової кислоти	H	445,4	1,31	0,2
90	N-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]-3-піразол-1-ілпропіонамід	H	461,44	1,28	0,6
91	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 2,6-диметилпіримідин-4-карбонової кислоти	H	473,44	1,36	5,3
92	N-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]-2-піразол-1-ілацетамід	H	447,42	1,28	1,1
93	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 1-етил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти	H	461,44	1,33	0,5
94	3-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-N-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]пропіонамід	H	490,46	1,31	0,9
95	2-(2,5-Діоксоімідазолідин-1-іл)-N-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]ацетамід	H	479,3	1,19	0,6
96	(Піридин-4-ілметил)амід 2-[2-(3-ізопропоксифеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	H	502,48	1,12	0,8
97	[2-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-етил]амід 2-[2-(3-ізопропоксифеніл)-хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	H	534,35	1,39	1,2
98	Гідрохлорид (піридин-4-ілметил)-аміду 4-метил-2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	D	458	1,13	0,3
99	Бутилметил-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	J	409,34	4,99	0,7
100	(2R, 6S)-2,6-диметил-4-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]морфолін	H	437,34	1,19	1,0
101	Ізобутил-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	395,29	1,16	0,4
102	1-Метил-4-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]піперазин-2-он	H	436,3	1,26	0,4
103	Циклопропіл-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	379,26	1,13	0,2

№ пр.	Назва сполуки	PX/MC	MC	Rt	TCX1rv IC <sub>50</sub>
104	2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)-5-піролідин-1-ілметилтіазол	H	393,29	1,13	0,4
105	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]-(1,2,2-триметилпропіл)амін	H	423,33	1,19	0,8
106	(1-Етилпропіл)-[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	409,3	1,17	0,5
107	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]-(2,2,2-трифторетил)амін	H	421,24	1,39	0,2
108	3-[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]-3-азабіцикло[3.2.2]нонан	H	447,37	1,19	1,4
109	4,4-Дифтор-1-[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]піперидин	H	443,28	1,28	0,7
110	Циклобутил-[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	393,28	1,14	0,2
111	(3-Метилізоксазол-5-іл)-[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	420,26	1,28	0,8
112	(1,1-Диметилпропіл)-[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	409,31	1,15	0,3
113	Ізопропіл-[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	381,27	1,13	0,3
114	(2-Метоксіетил)-[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	397,28	1,13	0,2
115	(3-Метилбутил)-[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	409,29	1,4	0,6
116	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]пропіламін	H	381,25	1,13	0,2
117	4-[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]морфолін	H	409,26	1,14	0,3
118	Трет-бутил-[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	395,26	1,13	0,4
119	Диметил-[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	367,23	1,11	0,4
120	Циклопропілметил-[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	393,1	1,02	0,3
121	7-[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]-7-азабіцикло[2.2.1]гептан	J	419,34	3,76	0,6
122	1-Метил-4-[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]піперазин	H	422,33	1,14	0,8
123	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 4-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-сульфонової кислоти	H	550,3	1,36	1,1
124	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 2-метилбензотіазол-6-сульфонової кислоти	H	550,24	1,35	0,9
125	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-сульфонової кислоти	H	511,29	1,31	9,2
126	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 2,4-диметилтіазол-5-сульфонової кислоти	H	514,25	1,34	0,6
127	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 2,3-диметил-3Н-імідазол-4-сульфонової кислоти	H	497,3	1,22	1,1
128	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 2-метил-2Н-піразол-3-сульфонової кислоти	H	483,26	1,32	0,3

№ пр.	Назва сполуки	PX/MC	MC	Rt	TCX1rv IC <sub>50</sub>
129	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 1-метил-1Н-піразол-4-сульфонової кислоти	H	483,24	1,29	0,9
130	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 1-ізопропіл-5-метил-1Н-піразол-4-сульфонової кислоти	H	525,31	1,35	0,7
131	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 3,5-диметил-1Н-піразол-4-сульфонової кислоти	H	497,24	1,27	23,8
132	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 1-етил-1Н-піразол-4-сульфонової кислоти	H	497,27	1,31	0,3
133	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 1,5-диметил-1Н-піразол-4-сульфонової кислоти	H	497,26	1,3	0,4
134	2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]піридин-4-ілметиламін	H	430,29	1,1	0,2
135	(5-Метилпіразин-2-ілметил)-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	445,32	1,13	0,5
136	[2-(3-Метилпіразол-1-іл)етил]-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	447,33	1,16	0,5
137	(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-ілметил)-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	447,33	1,12	0,4
138	(1,5-Диметил-1Н-піразол-4-ілметил)-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	447,33	1,12	0,3
139	(1-Етил-3-метил-1Н-піразол-4-ілметил)-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	461,36	1,13	0,5
140	(5-Метилізоксазол-3-ілметил)-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	434,3	1,15	0,2
141	(2,5-Диметил-2Н-піразол-3-ілметил)-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	447,33	1,13	0,4
142	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]-(3-піразол-1-ілпропіл)амін	H	447,36	1,13	0,3
143	(4,6-Диметилпіримідин-2-ілметил)-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	459,35	1,15	0,5
144	(6,7-Дигідро-5Н-тіазоло[3,2-а]піримідин-3-ілметил)-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	491,33	1,11	0,8
145	(2-Морфолін-4-ілпіридин-3-ілметил)-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	J	515,32	3,7	0,9
146	(2-Метил-2Н-піразол-3-ілметил)-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін		433,32	1,12	0,2
147	(1,5-Диметил-1Н-піразол-3-ілметил)-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	447,35	1,14	0,3
148	[1-(1,5-Диметил-1Н-піразол-4-іл)етил]-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	461,36	1,12	0,4
149	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]-(2-піразол-1-ілетил)амін	H	433,32	1,14	0,3
150	[2-(3,5-Диметилпіразол-1-іл)етил]-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	461,37	1,17	0,8
151	[2-(4-Метилтіазол-2-іл)етил]-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	464,32	1,16	0,4
152	(3,5-Диметилізоксазол-4-ілметил)-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	448,31	1,14	0,3
153	[3-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)пропіл]-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	476,36	1,15	0,5
154	4-({[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)-тіазол-5-ілметил]аміно}метил)-піридин-2-ол	H	446,3	1,08	0,3

№ пр.	Назва сполуки	PX/MC	MC	Rt	TCX1rv IC <sub>50</sub>
155	4-([2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]аміно)-метилпіридин-2-іламін	H	445,31	1,04	0,4
156	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілметиламін	H	470,34	1,15	0,4
157	5-([2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]аміно)-метилпіридин-2-карбонітрил	H	455,3	1,16	0,2
158	Імідазо[2,1-b]тіазол-6-ілметил-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	475,29	1,14	0,3
159	Ізоксазол-5-ілметил-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	420,28	1,15	0,1
160	3-Метилізоксазол-5-ілметил-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	434,3	1,16	0,2
161	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]піримідин-4-ілметиламін	H	431,29	1,12	0,3
162	(2-Морфолін-4-ілпіридин-4-ілметил)-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	H	515,4	1,13	0,4
163	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід 1,2-диметил-1H-імідазол-4-сульфонової кислоти	H	497,3	1,26	0,4
164	2-(3-Метил-2,5-діоксоімідазолідин-1-іл)-N-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]ацетамід	H	493,26	1,25	0,7
165	2-(2-Оксопіролідин-1-іл)-N-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]ацетамід	H	464,26	1,25	0,5
166	(Ізоксазол-5-ілметил)амід 4-метил-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	M	448	1,31	0,3
167	Гідрохлорид (2-хлорпіридин-4-ілметил)аміду 4-метил-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	M	492	1,39	0,5
168	(Ізоксазол-5-ілметил)амід 4-метил-2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	C	448,29	5,14	0,2
169	Гідрохлорид (2-піридин-4-ілетил)-аміду 4-метил-2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	M	472	1,01	0,3
170	Гідрохлорид (2-піридин-4-ілетил)-аміду 4-метил-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	M	472	1,02	0,3
171	(Ізоксазол-5-ілметил)амід 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	C	434,27	5,05	0,1
172	(Ізоксазол-5-ілметил)амід 2-((R)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	M	434	1,28	0,4
173	[2-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)етил]-амід 2-[2-(3-гідроксифеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	H	492,32	1,22	2,3
174	Гідрохлорид (піридин-4-ілметил)-аміду 2-[2-(3-гідроксифеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	H	460,24	1,07	0,8
175	2-((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)-N-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]ацетамід	H	466,16	0,99	0,4
176	[2-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)етил]-аміду 2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)-тіазол-5-карбонової кислоти	H	490,16	1,26	0,4

№ пр.	Назва сполуки	PX/MC	MC	Rt	TCX1rv IC <sub>50</sub>
177	Гідрохлорид (піридин-4-ілметил)-аміду 4-хлор-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	D			0,3
178	Гідрохлорид (2-хлорпіридин-4-ілметил)аміду 4-метил-2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	D			0,4
179	(Піридин-4-ілметил)амід 2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	458,07	1,08	0,5
180	Етиловий ефір (S)-2-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]пропіонової кислоти	H	453,26	1,36	0,2
181	Метилловий ефір {[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно}оцтової кислоти	H	425,22	1,31	0,2
182	Метилловий ефір 2-метил-2-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]пропіонової кислоти	H	453,25	1,35	0,6
183	Метилловий ефір (S)-3-метил-2-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]пентанової кислоти	H	481,34	1,41	1,2
184	Метилловий ефір (R)-2-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]пропіонової кислоти	H	439,25	1,34	0,4
185	Метилловий ефір (S)-1-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]піролідін-2-карбонової кислоти	H	465,11	1,24	0,5
186	Етиловий ефір (S)-3-метил-2-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]масляної кислоти	H	481,35	1,42	0,7
187	Метилловий ефір 1-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]-циклопентанкарбонової кислоти	H	479,31	1,38	0,6
188	Етиловий ефір 1-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]-циклопропанкарбонової кислоти	H	465,31	1,35	0,6
189	Етиловий ефір (1R, 2S)-2-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]-циклогексанкарбонової кислоти	H	507,38	1,43	0,6
190	{Метил-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно}оцтова кислота	H	425,26	1,27	0,9
191	(S)-2-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]-пропіонова кислота	H	425,26	1,28	0,6
192	{[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно}-оцтова кислота	H	411,25	1,25	0,5
193	2-Метил-2-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]-пропіонова кислота	H	439,12	1,18	0,6
194	(R)-2-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]-пропіонова кислота	H	425,12	1,16	0,7
195	1-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]-циклопентанкарбонова кислота	H	465,12	1,21	0,7
196	(S)-3-метил-2-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]-пентанова кислота	H	467,17	1,24	0,5
197	(S)-3-метил-2-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]-масляна кислота	H	453,14	1,21	0,6

№ пр.	Назва сполуки	PX/MC	MC	Rt	TCX1rv IC <sub>50</sub>
198	{4-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]піперазин-1-іл}оцтова кислота	H	480,16	1,05	1,3
199	1-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно}-циклопропанкарбонова кислота	H	437,1	1,16	1,0
200	(1R, 2S)-2-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно}-циклогексанкарбонова кислота	H	479,16	1,23	0,4
201	((S)-2-гідрокси-1-фенілетил)амід 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	473,26	1,33	0,3
202	((1S, 2S)-2-гідрокси-1-гідроксиметилпропіл)амід 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	439,13	1,12	0,2
203	((S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіл)-амід 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)-тіазол-5-карбонової кислоти	H	439,28	1,32	0,4
204	(2-Гідроксіетил)амід 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	397,03	1,14	0,1
205	((S)-2-гідроксиметилпіролідін-1-іл)-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-іл]метанон	H	437,27	1,3	0,3
206	(1-Циклопропіл-3-гідроксипропіл)-амід 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)-тіазол-5-карбонової кислоти	H	451,29	1,32	0,3
207	((1R, 2R)-2-гідроксициклогексилметил)амід 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	465,14	1,25	0,5
208	((1S, 2S)-1-гідроксиметил-2-метилбутил)амід 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	453,15	1,24	0,4
209	((1R, 2R)-1-гідроксиметил-2-метилбутил)амід 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	453,29	1,35	0,3
210	Ізоксазол-5-ілметил-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амін	O	420	1,17	0,1
211	(2-Хлорпіридин-4-ілметил)амід 2-(2-тіофен-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	F	484	4,7	0,4
212	(Ізоксазол-5-ілметил)амід 2-(2-тіофен-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	F	440	4,45	0,3
213	Гідрохлорид (4-метилпіперазин-1-іл)-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-іл]метанону	F	436	4,4	0,8
214	Морфолін-4-іл-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-іл]метанон	F	423	4,57	0,5
215	(2-Хлорпіридин-4-ілметил)амід 2-(2-о-толільхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	L	492,2	4,7	1,0
216	[2-(2-Оксоімідазолідін-1-іл)етил]амід 2-(2-о-толільхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	L	479,29	4,35	0,3
217	(Ізоксазол-5-ілметил)амід 2-[2-(2,5-дифторфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	O	470	1,83	0,2
218	Метиловий ефір 2-метил-3-феніл-2-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно}-пропіонової кислоти	H	529,09	1,31	2,5
219	Етиловий ефір (S)-3-феніл-2-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно}пропіонової кислоти	H	529,08	1,31	4,8

№ пр.	Назва сполуки	PX/MC	MC	Rt	TCX1rv IC <sub>50</sub>
220	Метилловий ефір (S)-3,3-диметил-2-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]масляної кислоти	H	481,13	13	0,6
221	Метилловий ефір 1-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]-4-трифторметилпіролідін-3-карбонової кислоти	H	533,04	1,27	0,3
222	Метилловий ефір (1R, 2S, 5S)-3-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2-карбонової кислоти	H	477,09	1,25	0,9
223	Метилловий ефір (S)-4,4-диметил-1-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]піролідін-2-карбонової кислоти	H	493,25	1,41	1,3
224	Метилловий ефір 4-метил-1-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]піролідін-3-карбонової кислоти	H	479,22	1,37	0,3
225	Метилловий ефір 3-метил-1-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]піролідін-3-карбонової кислоти	H	479,25	1,37	0,5
226	Метилловий ефір (2R, 3S)-2-гідрокси-5-метил-3-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]-гексанової кислоти	H	511,29	1,38	0,7
227	Етиловий ефір (3S, 4S)-5-циклогексил-3-гідрокси-4-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]-пентанової кислоти	H	579,33	1,46	30 % (1)
228	Трет-бутиловий ефір (R)-4-метил-2-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]-пентанової кислоти	H	523,32	1,48	46 % (1)
229	Трет-бутиловий ефір (S)-4-метил-2-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]-пентанової кислоти	H	523,33	1,48	44 % (1)
230	Етиловий ефір 4-метил-2-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]метилпентанової кислоти	H	509,28	1,44	1,5
231	Метилловий ефір 2,4-диметил-2-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]пентанової кислоти	H	459,27	1,44	1,5
232	(Ізоксазол-5-ілметил)амід 2-[2-(6-метилпіридин-3-іл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	H	449,21	0,88	1,5
233	2-Метил-3-феніл-2-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]пропіонова кислота	H	515,24	1,25	0,8
234	(S)-4,4-диметил-1-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]піролідін-2-карбонова кислота	H	479,21	1,22	1,0
235	4-Метил-1-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]піролідін-3-карбонова кислота	H	465,21	1,18	0,5
236	(2R, 3S)-2-гідрокси-5-метил-2-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]гексанова кислота	H	497,25	1,21	1,6
237	(R)-4-метил-2-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]-пентанова кислота	H	467,24	1,24	0,8
238	4-Метил-2-[[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]-метилпентанова кислота	H	481,26	1,24	0,3

№ пр.	Назва сполуки	PX/MC	MC	Rt	TCX1rv IC <sub>50</sub>
239	3-Метил-1-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]піролідін-3-карбонова кислота	H	465,21	1,18	2,4
240	(3S, 4S)-5-циклогексил-3-гідрокси-4-{{2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл}аміно}-пентанова кислота	H	551,28	1,27	1,1
241	(S)-4-метил-2-{{2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл}аміно}-пентанова кислота	H	467,24	1,24	0,6
242	2,4-Диметил-2-{{2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл}аміно}пентанова кислота	H	481,25	1,26	0,7
243	1-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]-4-трифторметилпіролідін-3-карбонова кислота	H	519,19	1,22	0,7
244	(S)-3-феніл-2-{{2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл}аміно}-пропіонова кислота	H	501,23	1,23	0,6
245	Метиловий ефір {{2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил}аміно}оцтової кислоти	H	411,28	1,01	0,1
246	{{2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил}аміно}оцтова кислота	H	397,19	1,13	0,6
247	(2-Хлорпіридин-4-ілметил)амід 2-[2-(5-фторпіридин-3-іл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	H	497,16	1,26	0,7
248	(Ізоксазол-5-ілметил)амід 2-[2-(5-фторпіридин-3-іл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	H	453,17	1,21	0,8
249	(2-Гідроксіетил)амід 2-(2-піридин-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	398,2	0,95	1,4
250	Метиловий ефір {{2-(2-піридин-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл}аміно}оцтової кислоти	H	426,19	1,03	1,2
251	((S)-2-гідрокси-1-фенілетил)амід 2-(2-піридин-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	474,25	1,1	1,1
252	(1-Циклопропіл-3-гідроксипропіл)-амід 2-(2-піридин-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	J	452,22	2,95	3,2
253	(2-Гідроксіетил)амід 2-[2-(5-фторпіридин-3-іл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	H	416,18	1,14	0,6
254	((3S, 4S)-4-метоксипіролідін-3-іл)амід 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	450,39	1,14	0,4
255	(3-Азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)амід 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	434,21	1,14	0,3
256	((1S, 2S)-2-аміноциклопропіл)амід 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	408,2	1,12	0,3
257	(3-Аміноциклобутил)амід 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	422,22	1,13	0,4
258	2-{{2-(2-Гідроксіетил)-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]аміно}етанол	H	427,25	1,08	0,2
259	((S)-2-гідроксиметилпіролідін-1-іл)-[2-(2-піридин-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-іл]метанон	J	438,25	2,79	1,8
260	{{2-(2-Піридин-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл}аміно}-оцтова кислота	H	412,17	0,95	38 % (1)



№ пр.	Назва сполуки	PX/MC	MC	Rt	TCX1rv IC <sub>50</sub>
261	Метилловий ефір (2S, 3S)-3-метил-2-{{2-(2-піридин-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл}аміно}-пентанової кислоти	H	482,26	1,22	3,1
262	Етиловий ефір (S)-3-феніл-2-{{2-(2-піридин-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл}аміно}-пропіонової кислоти	H	530,27	1,24	0,8
263	Етиловий ефір (S)-3-феніл-2-{{2-(2-піридин-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл}аміно}-масляної кислоти	H	482,26	1,22	25,2
264	Метилловий ефір (S)-3,3-диметил-2-{{2-(2-піридин-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл}аміно}-масляної кислоти	J	482,25	3,84	3,1
265	Гідрохлорид (3-аміноциклобутил)-аміду 2-(2-піридин-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	423,2	0,87	7,3
266	2-{{2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил}аміно}-етанол	H	383,2	1,08	0,1
267	Гідрохлорид ((1S, 2S)-2-аміноциклопропіл)аміду 2-(2-піридин-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	409,17	0,86	0,6
268	(3-Азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)амід 2-(2-піридин-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	435,18	0,88	2,5
269	Гідрохлорид ((3S, 4S)-4-метоксипіролідін-3-іл)аміду 2-(2-піридин-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	453,19	0,9	2,6
270	(2S, 3S)-3-метил-2-{{2-(2-піридин-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл}аміно}-пентанова кислота	H	468,23	1,12	12,5
271	(S)-3-феніл-2-{{2-(2-піридин-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл}аміно}-пропіонова кислота	H	502,22	1,13	12,1
272	(S)-3-метил-2-{{2-(2-піридин-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл}аміно}-масляна кислота	H	454,21	1,08	15,6
273	(S)-3,3-диметил-2-{{2-(2-піридин-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл}аміно}-масляна кислота	H	467,89	1,13	10,1
274	Гідрохлорид (2-метилпіридин-4-ілметил)аміду 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	O	458	96	0,4
275	Метилловий ефір (R)-2-{{2-(2-піридин-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл}аміно}-пропіонової кислоти	H	440,22	1,08	3,1
276	Етиловий ефір (S)-2-{{2-(2-піридин-3-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл}аміно}-пропіонової кислоти	H	454,24	1,13	0,4
277	Гідрохлорид (ізоксазол-5-ілметил)аміду 2-[2-(6-хлорпіридин-3-іл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	H	469,13	1,26	2,0
278	Гідрохлорид (2-хлорпіридин-4-ілметил)аміду 2-[2-(6-хлорпіридин-3-іл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	H	513,12	1,3	1,3
279	(2-Диметиламіноетил)амід 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	468,39	1,13	0,5
280	(4-Ізопропілфеніл)амід 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	471,19	1,47	38 % (1)

№ пр.	Назва сполуки	PX/MC	MC	Rt	TCX1rv IC <sub>50</sub>
281	Пропіламід 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	395,16	1,36	0,6
282	(3,3-Диметилпіперазин-1-іл)-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-іл]метанон	H	450,2	1,13	1,2
283	Гідрохлорид (3aS, 6aS)-гексагідропіроло[3,4-b]пірол-1-іл-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-іл]метанону	H	448,22	1,01	0,6
284	Гідрохлорид ((S)-2-аміноциклопропіл)аміду 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	408,2	1	0,2
285	Гідрохлорид ((3R, 4R)-4-метил-3-метиламінопіперидин-1-іл)-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-іл]метанону	H	464,26	1,02	0,9
286	(2-Диметиламінометилморфолін-4-іл)-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-іл]метанон	J	480,2	3,53	1,5
287	(Піперидин-2-ілметил)амід 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	450,22	1,14	0,5
288	[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-іл]піперидин-1-ілметанон	H	421,23	1,27	0,4
289	(3-Амінопропіл)амід 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	454,14	0,98	0,3
290	(2,7-Діазаспіро[4,5]дец-2-ил)-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-іл]метанон	H	475,85	1	0,6
291	(2-Амінометилпіролідин-1-іл)-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-іл]метанон	H	436,21	1,14	0,4
292	(3-Амінопіролідин-1-іл)-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-іл]метанон	H	422,18	1,11	0,3
293	((1R, 2R, 3S, 4S)-3-амінометилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)амід 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	476,25	1,17	1,0
294	Метилловий ефір {[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно}-оцтової кислоти	H	425,1	1,31	0,2
295	(2-Гідроксіетил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	397,08	1,25	0,4
296	3-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-N-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]пропіонамід	H	490,18	1,32	0,4
297	N-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]-3-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)пропіонамід	H	503,21	1,26	1,1
298	((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-іл]метанон	H	423,12	1,26	0,6
299	(2-Гідроксіетил)амід 2-(2-о-толільхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	411,27	1,28	0,4
300	((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)-[2-(2-о-толільхроман-6-ілокси)тіазол-5-іл]метанон	H	437,17	1,3	0,2
301	(Ізоксазол-5-ілметил)амід 2-[2-(4-метансульфонілфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	H	512,15	1,19	6,9
302	2-Аміно-N-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]ацетамід	H	396,13	1,12	0,4
303	(S)-2-аміно-N-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]пропіонамід	H	410,15	1,14	0,3
304	(S)-2-аміно-3-феніл-N-[2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]пропіонамід	H	486,2	1,18	1,9

№ пр.	Назва сполуки	PX/MC	MC	Rt	TCX1rv IC <sub>50</sub>
305	(2,3-Дигідроксипропіл)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	427,13	1,23	0,3
306	Трет-бутиловий ефір {[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно}оцтової кислоти	H	467,15	1,39	0,5
307	Ізопропіловий ефір {[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно}оцтової кислоти	H	453,16	1,37	0,2
308	Етиловий ефір {[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно}оцтової кислоти	H	439,13	1,34	0,2
309	(Ізоксазол-5-ілметил)амід 2-(2-піразин-2-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	O	436	1,32	4,7
310	(2-Хлорпіридин-4-ілметил)амід 2-(2-піразин-2-ілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	O	480	1,49	2,6
311	2-[[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]аміно]етанол	J	383,2	3,33	0,1
312	Біс-(2-гідроксіетил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	441,21	1,1	0,1
313	(4-Метилпіперазин-1-іл)-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-іл]метанон	H	436,2	1,13	0,4
314	Морфолін-4-іл-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-іл]метанон	H	423,16	1,33	0,1
315	Циклопропіламід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	K	393,3	1,2	0,0
316	[2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-іл]піперидин-1-ілметанон	H	421,18	1,4	0,5
317	Бутиламід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	409,18	1,4	0,1
318	Ізобутиламід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	K	409,34	1,25	0,1
319	2-[(2-Гідроксіетил)-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]аміно]етанол	H	427,2	1,12	0,8
320	Ізопропіламід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	395,15	1,37	0,3
321	Пропіламід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	395,22	1,36	0,4
322	[2-(2-Оксоімідазолідин-1-іл)етил]амід 2-[2-(2-етилфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	H	493,23	1,31	1,1
323	[2-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)етил]-амід 2-[2-(2-етилфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	H	504,24	1,4	0,9
324	(Ізоксазол-5-ілметил)амід 2-[2-(2-етилфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	H	462,2	1,38	0,5
325	(2-Гідроксіетил)амід 2-((R)-2-о-толільхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	N	411,16	1,15	0,2
326	(2-Гідроксіетил)амід 2-((S)-2-о-толільхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	N	411,16	1,15	0,1
327	2-(2-Оксопіролідин-1-іл)-N-[2-(2-о-толільхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]ацетамід	K	478,21	1,16	0,5
328	2-(2,5-Діоксоімідазолідин-1-іл)-N-[2-(2-о-толільхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]ацетамід	K	493,26	1,13	0,9
329	[2-(2-о-Толільхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід ізоксазол-5-карбонової кислоти	K	448,2	1,21	0,6
330	Пропіламід 2-(2-о-толільхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	K	409,27	1,25	0,3

№ пр.	Назва сполуки	PX/MC	MC	Rt	TCX1rv IC <sub>50</sub>
331	(Ізоксазол-5-ілметил)амід 2-[2-(2,6-диметилфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	K	462,2	1,24	5,5
332	Пропіламід 4-метил-2-(2-о-толilхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	K	423,27	1,27	10,0
333	[2-(2-Оксоімідазолідин-1-іл)етил]амід 4-метил-2-(2-о-толilхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	493,2	1,28	0,6
334	(Ізоксазол-5-ілметил)амід 4-метил-2-(2-о-толilхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	462,18	1,36	0,5
335	(2-Гідроксіетил)амід 4-метил-2-(2-о-толilхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	H	425,17	1,3	0,3
336	((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)-[4-метил-2-(2-о-толilхроман-6-ілокси)тіазол-5-іл]метанон	H	451,21	1,27	0,6
337	(2-Гідроксіетил)амід 2-[2-(2,6-диметилфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	H	425,15	1,29	7,6
338	Диметиламід 2-[2-(2,6-диметилфеніл)-хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	K	409,21	1,26	8,7
339	Амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)-тіазол-5-карбонової кислоти	H	353,15	1,25	0,4
340	Гідрохлорид (S)-2-аміно-3-гідрокси-N-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]пропіонамиду	H	426,16	1,09	0,9
341	Гідрохлорид [2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]аміду (S)-піролідин-2-карбонової кислоти	H	436,19	1,11	0,9
342	(2-Гідроксіетил)амід 2-[2-(5-фтор-2-метилфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	H	429,16	1,27	0,4
343	Пропіламід 2-[2-(5-фтор-2-метилфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	H	427,2	1,38	0,5
344	(Ізоксазол-5-ілметил)амід 2-[2-(5-фтор-2-метилфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	H	466,17	1,34	0,8
345	Двонатрієва сіль моно-(2-{[2-((S)-2-о-толilхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно}етилового) ефіру фосфорної кислоти	J	491,19	4,36	0,07
346	Гідрохлорид N-[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]-2-піролідин-1-ілацетаміду	K	450,24	1	0,17
347	[2-(2-Оксоімідазолідин-1-іл)етил]амід 2-[2-(2,6-диметилфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	H	488,29	1,07	1,5
348	Диметиламід 2-[2-(5-фтор-2-метилфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	H	413,15	1,35	0,64
349	[2-(2-Оксоімідазолідин-1-іл)етил]амід 2-[2-(5-фтор-2-метилфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	H	497,18	1,27	0,20
350	(2-Гідроксіетил)амід 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-4-карбонової кислоти	H	397,06	1,26	0,12
351	Пропіламід 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-4-карбонової кислоти	H	395,07	1,38	0,11

№ пр.	Назва сполуки	PX/MC	MC	Rt	TCX1rv IC <sub>50</sub>
352	[2-(2-Оксоімідазолідин-1-іл)етил]амід 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-4-карбонової кислоти	K	465,08	1,26	0,21
353	(Ізоксазол-5-ілметил)амід 2-((S)-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-4-карбонової кислоти	J	434,17	4,77	0,092
354	(2-Гідроксипропіл)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	K	411,22	1,14	0,16
355	(2-Гідроксициклопентил)амід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	K	437,29	1,17	0,25
356	{2-[2-(5-Фтор-2-метилфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-іл}-((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)метанон	K	455,08	1,29	0,54
357	(2-Гідроксіетил)амід 2-(7-метил-2-о-толільхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	K	425,05	1,33	0,60
358	(Ізоксазол-5-ілметил)амід 2-(7-метил-2-о-толільхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	K	462,15	1,24	0,83
359	(2-Етил-2Н-піразол-3-ілметил)амід 2-(7-метил-2-о-толільхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	K	487,24	1,25	1,5
360	(2-Гідроксіетил)амід 2-[2-(2-фтор-3-метоксифеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	K	445,05	1,25	1,8
361	(Ізоксазол-5-ілметил)амід 2-[2-(2-фтор-3-метоксифеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	K	482,06	1,31	9,6
362	(2-Етил-2Н-піразол-3-ілметил)амід 2-[2-(2-фтор-3-метоксифеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	K	509,09	1,32	1,5
363	(Ізоксазол-5-ілметил)амід 2-(3-метил-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	K	448,06	1,36	1,9
364	(2-Гідроксіетил)амід 2-(3-метил-2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти	K	411,06	1,3	0,96
365	(2-Етил-2Н-піразол-3-ілметил)амід 2-[2-(3-фтор-2-метоксифеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	K	509,07	1,35	0,55
366	(Ізоксазол-5-ілметил)амід 2-[2-(3-фтор-2-метоксифеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	J	482,11	4,84	0,18
367	(2-Гідроксіетил)амід 2-[2-(3-фтор-2-метоксифеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти	K	445,04	1,28	0,27

(1) Інгібування в % при 30 мкМ; величину IC<sub>50</sub> не визначали.

Дані ЯМР сполук прикладів

Приклад 2

5 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц): δ (м.ч.) = 9,29 (т, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,30-7,50 (м, 5H), 7,20 (м, 1H), 7,15 (дд, 1H), 6,95 (д, 1H), 5,18 (дд, 1H), 4,60 (д, 2H), 4,05 (т, 2H), 2,90-3,07 (м, 3H), 2,71-2,81 (м, 1H), 2,62-2,70 (м, 2H), 2,15-2,25 (м, 1H), 1,95-2,07 (м, 1H).

Приклад 14

$^1\text{H}$ -ЯМР:  $\delta$  (м.ч.) = 8,72 (т, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,30-7,48 (м, 5H), 7,27 (с, 1H), 7,20 (м, 1H), 7,14 (дд, 1H), 6,93 (д, 1H), 5,17 (дд, 1H), 4,19 (д, 2H), 3,69 (с, 3H), 2,95-3,07 (м, 1H), 2,72-2,80 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,15-2,22 (м, 1H), 1,95-2,07 (м, 1H).

Приклад 39

5  $^1\text{H}$ -ЯМР:  $\delta$  (м.ч.) = 9,20 (т, 1H), 8,86 (д, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,39-7,50 (м, 5H), 7,30-7,38 (м, 2H), 7,20 (м, 1H), 7,15 (дд, 1H), 6,93 (д, 1H), 5,15 (дд, 1H), 4,48 (д, 2H), 2,95-3,07 (м, 1H), 2,72-2,82 (м, 1H), 2,15-2,22 (м, 1H), 1,95-2,07 (м, 1H).

Приклад 125

10  $^1\text{H}$ -ЯМР:  $\delta$  (м.ч.) = 7,90 (т, 1H), 7,30-7,50 (м, 5H), 7,10 (с, 1H), 7,07-7,00 (м, 2H), 6,93 (д, 1H), 5,15 (дд, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,95-3,07 (м, 1H), 2,73-2,82 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,15-2,25 (м, 1H), 1,95-2,08 (м, 1H).

Приклад 134

15  $^1\text{H}$ -ЯМР:  $\delta$  (м.ч.) = 9,60-9,25 (уш. с, 2H), 8,70-8,60 (м, 2H), 7,52-7,30 (м, 8H), 7,15 (с, 1H), 7,15-7,08 (м, 1H), 6,93 (д, 1H), 5,15 (дд, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,22 (с, 2H), 3,05-2,95 (м, 1H), 2,80-2,70 (м, 1H), 2,23-2,15 (м, 1H), 2,05-1,95 (м, 1H).

Приклад 321

20  $^1\text{H}$ -ЯМР:  $\delta$  (м.ч.) = 8,49 (т, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,30-7,50 (м, 5H), 7,18 (м, 1H), 7,13 (дд, 1H), 6,93 (д, 1H), 5,18 (дд, 1H), 3,10-3,20 (м, 2H), 2,95-3,07 (м, 1H), 2,72-2,80 (м, 1H), 2,15-2,22 (м, 1H), 1,97-2,07 (м, 1H), 1,45-1,55 (м, 2H), 0,87 (т, 3H).

Приклад 326

20  $^1\text{H}$ -ЯМР:  $\delta$  (м.ч.) = 8,52 (т, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,19-7,28 (м, 4H), 7,13 (м, 1H), 6,91 (д, 1H), 5,29 (д, 1H), 4,75 (т, 1H), 3,45-3,50 (м, 2H), 3,22-3,30 (м, 2H), 3,03-3,10 (м, 1H), 2,80-2,86 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,12-2,20 (м, 1H), 1,89-1,99 (м, 1H).

Приклад 329

25  $^1\text{H}$ -ЯМР:  $\delta$  (м.ч.) = 9,6 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 7,35-7,48 (м, 1H), 7,00-7,30 (м, 7H), 6,82-6,95 (м, 1H), 5,20-5,33 (м, 1H), 4,40-4,55 (м, 2H), 2,95-3,10 (м, 1H), 2,70-2,86 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,10-2,20 (м, 1H), 1,85-2,00 (м, 1H).

Приклад 345

30  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (м.ч.) = 7,73 (с, 1H), 7,41-7,49 (м, 1H), 7,20-7,30 (м, 3H), 7,10-7,13 (м, 1H), 7,02-7,08 (м, 1H), 6,87 (д, 1H), 5,33 (дд, 1H), 3,77-3,85 (м, 2H), 3,40-3,48 (м, 2H), 2,95-3,07 (м, 1H), 2,75-2,85 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,10-2,20 (м, 1H), 1,97-2,10 (м, 1H).

Фармакологічні приклади

А) Спосіб аналізу для визначення інгібувальної активності NCX1

35 Натрій-кальцієвий обмін NCX1 може переносити іони кальцію і іони натрію через мембрани клітин. Перенесення є обміном  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{Na}^+$  в двох напрямках залежно від потенціалу мембрани і іонних градієнтів. При першому напрямі, названому "прямим типом перенесення" або "способом винесення кальцію",  $\text{Ca}^{2+}$  переноситься з клітини і  $\text{Na}^+$  переноситься в клітину. При іншому напрямі, названому "зворотним типом перенесення" або "типом внесення кальцію", напрям перенесення є зворотним. Вплив сполук винаходу на NCX1 визначали в клітинах CHO, стабільно експресуючих NCX1 людини (символ гена SLC8A1; див. WO 2009/115238). Аналіз оснований на моніторингу концентрацій внутрішньоклітинного  $\text{Ca}^{2+}$  із застосуванням кальційчутливого флуоресцентного барвника, який детектують за допомогою пристрою FLIPR (Fluorimetric Imaging Plate Reader, Molecular Devices).

Технологія аналізу - зворотний тип перенесення

45 Аналіз оснований на моніторингу концентрацій внутрішньоклітинного  $\text{Ca}^{2+}$  із застосуванням кальційчутливого барвника Fluo-4. Клітини CHO, експресуючі NCX1, завантажували барвником за допомогою ацетоксиметилового ефіру Fluo-4 AM (Invitrogen, F14202), який розщеплюється внутрішньоклітинно естеразною активністю, утворюючи при цьому заряджений різновид вільного Fluo-4. Після періоду преінкубації з випробуваною сполукою додавали граміцидин (Sigma, G5002). Граміцидин є іонофором для іонів  $\text{Na}^+$ , опосередковуючим збільшення внутрішньоклітинних іонів  $\text{Na}^+$ . Таким чином, внутрішньоклітинні іони  $\text{Na}^+$  обмінюються на внутрішньоклітинні іони  $\text{Ca}^{2+}$  (приплив  $\text{Ca}^{2+}$ , зворотний тип перенесення). Внутрішньоклітинне збільшення іонів  $\text{Ca}^{2+}$  детектували вимірюванням флуоресценції Fluo-4 при довжині хвилі 520 нм пристроєм FLIPR.

55 Коротко, для аналізу перенесення зворотного типу 18000 клітин на ямку засівали в 96-ямковому мікропланшеті (Corning COSTAR 3904) і інкубували протягом ночі в культуральному середовищі (1X Nut Mix F12 (Ham) (Gibco, 21765-029); 10 % (об./об.) фетальна теляча сироватка (PAA Gold, A15-649); 450 мкг/мл генетицину (Gibco, 10131-027)). Застосовували 100 мкл загального об'єму середовища на ямку. Для проведення аналізу GLIPR культуральне середовище видаляли з мікропланшетів і до кожної ямки додавали 100 мкл розчину барвника (2

мкМ Fluo-4 AM; 0,02 % (об./об.), плуоронік F-127 (20 %, Invitrogen, P3000MP); 0,1 % (об./об.) розчину бичачого сироваткового альбуміну (30 % (об./об.), Sigma, A9205) в буфері для аналізу (133,8 мМ NaCl (Sigma, S5886); 4,7 мМ KCl (Sigma, P3911); 1,25 мМ MgCl<sub>2</sub> (Merck, 1.05833.0250); 3,5 мМ CaCl<sub>2</sub> (Merck, 1.02083.0250); 5 мМ глюкози (Sigma, G7021); 10 мМ Hepes (Sigma, H4034); 0,01 % (об./об.) плуоронік F-127 (5 %, Sigma, P2443); 2,5 мМ пробенециду (Maybridge, SB00915EB); рН 7,4). Планшети інкубували в темряві при кімнатній температурі протягом 80 хв. Після періоду інкубації розчин барвника видаляли і ямки промивали 100 мкл буфера для аналізу. Потім в ямки додавали 80 мкл розчину випробуваної сполуки в буфері для аналізу при різних концентраціях. Планшети інкубували при 16 °С протягом 45 хв. Тим часом одержували 60 мкМ розчин граміцидину в буфері для аналізу (4 °С) і зберігали в ямках 96-ямкового мікропланшета (96-ямковий мікропланшет, поліпропілен, U-форма (Greiner Bio-One, 650201)) при 4 °С до початку вимірювання. Моніторинг флуоресценції проводили в 240 точках вимірювання з інтервалами між вимірюваннями 2 сек. Після вимірювання в п'яти точках додавали 40 мкл розчину граміцидину до кожної ямки аналітичних планшетів до одержання кінцевої концентрації граміцидину 20 мкМ. Для визначення величин IC<sub>50</sub> мінімальну величину флуоресценції віднімали з максимальної величини флуоресценції для всіх точок вимірювання. Обчислення величин IC<sub>50</sub> шляхом процентних інгібувань припливу Ca<sup>2+</sup> в клітини (перенесення зворотного типу), здійснюваних випробуваною сполукою, проводили в Biost@t Speed 2.0. Результати, одержані зі сполуками винаходу, наводяться в таблиці 1.

Технологія аналізу - прямий тип перенесення

Аналіз оснований на моніторингу концентрацій внутрішньоклітинного Ca<sup>2+</sup> із застосуванням набору для аналізу кальцію PBX від BD (Becton, Dickinson and Company) з барвником-індикатором кальцію 51-9000177BKa (BD, 640177). Клітини CHO, експресуючі NCX1, завантажували барвником і після періоду преінкубації з випробуваною сполукою додавали іономіцин (Calbiochem, 407950). Іономіцин є іонофором для іонів Ca<sup>2+</sup>, опосередковуючим збільшення внутрішньоклітинних іонів Ca<sup>2+</sup>. Таким чином, внутрішньоклітинні іони Ca<sup>2+</sup> обмінюються на внутрішньоклітинні іони Na<sup>+</sup> (відтік Ca<sup>2+</sup>, прямий тип перенесення). Зменшення внутрішньоклітинних іонів Ca<sup>2+</sup> детектували вимірюванням флуоресценції барвника-індикатора кальцію при довжині хвилі 520 нм пристроєм FLIPR.

Коротко, аналогічно, як для зворотного типу перенесення, для аналізу прямого типу перенесення 18000 клітин на ямку висівали в 96-ямковому мікропланшеті (Corning COSTAR 3904) і інкубували протягом ночі в культуральному середовищі (див. вище). Застосовували 100 мкл загального об'єму середовища на ямку. Для проведення аналізу FLIPR культуральне середовище видаляли з планшетів і до кожної ямки в стадії промивання додавали 100 мкл буфера для аналізу (133,8 мМ NaCl (Sigma, S5886); 4,7 мМ KCl (Sigma, P3911); 1,25 мМ MgCl<sub>2</sub> (Merck, 1.05833.0250); 3,5 мМ CaCl<sub>2</sub> (Merck, 1.02083.0250); 5 мМ глюкози (Sigma, G7021); 10 мМ Hepes (Sigma, H4034); рН 7,4). Буфер для аналізу видаляли і в ямки додавали 100 мкл розчину випробуваної сполуки в буфері для аналізу при різних концентраціях. Далі, в кожному ямку додавали 100 мкл розчину барвника (0,09 %, об./об.), барвника-індикатора кальцію, 9,1 % (об./об.) підсилювача сигналу (з набору для аналізу кальцію PBX); в буфері для аналізу. Планшети інкубували в темряві при кімнатній температурі протягом 60 хвилин. Тим часом одержували 10 мкМ розчин іономіцину в буфері для аналізу (що додатково містить 0,05 % фетальної телячої сироватки (див. вище); 4 °С) і зберігали в ямках 96-ямкового мікропланшета (96-ямковий мікропланшет, поліпропілен, U-форма (Greiner Bio-One, 650201)). Моніторинг флуоресценції проводили в 60 точках вимірювання з інтервалами вимірювання 2 сек. Після вимірювання в п'яти точках додавали 50 мкл розчину іономіцину до кожної ямки аналітичного планшета до одержання кінцевої концентрації іономіцину 2 мкМ. Для визначення величин IC<sub>50</sub> мінімальну величину флуоресценції віднімали з максимальної величини флуоресценції для точок від п'ятнадцяти до п'ятдесяти п'яти. Обчислення величин IC<sub>50</sub> шляхом процентних інгібувань відтоку Ca<sup>2+</sup> з клітин (прямий тип перенесення), здійснюваних випробуваною сполукою, проводили в Biost@t Speed 2.0. Результати, одержані із сполуками винаходу, наводяться в таблиці 2. "NCX1fw IC<sub>50</sub>" в таблиці 2 означає величину IC<sub>50</sub> для інгібування NCX1 при прямому типі перенесення (в мкМ (мікромоль/літр)).

Таблиця 2

Величини  $IC_{50}$  для інгібування NCX1 при прямому типі перенесення сполуками прикладів

Номер прикладу	NCX1fw $IC_{50}$	Номер прикладу	NCX1fw $IC_{50}$
2	1,9	243	19 % (1)
13	0,9	255	0,6
14	2,2	275	9,9
18	0,6	299	0,6
20	1,2	315	3,3
32	27 % (1)	321	1,5
39	1,2	325	26 % (1)
58	8,3	326	0,2
59	0,2	327	3,0
103	3,1	329	2,5
125	20 % (1)	330	0,35
134	2,6	334	2,1
158	46 % (1)	335	0,9
177	0,8	342	0,7
182	8 % (1)	343	0,8
189	17 % (1)	348	0,8
206	1,6	352	31 % (1)
214	4,5	345	3
216	1,9		

(1) Інгібування в % при 10 мкМ; величина  $IC_{50}$  не визначена.

## В) Спосіб визначення in vivo дії на скорочувальну здатність серця

- Дорослих самців мишей Sprague-Dawley (Harlan Winkelmann, Borcheln, Germany), що важать 340-370 г, анестезували пентобарбіталом (100 мг/кг, внутрішньоочеревинно) і вентилювали сумішшю кисню (40 %) і кімнатного повітря (60 %) при приливно-відливному об'ємі 1 мл/100 г і при 60 вдихів/хв. Температуру тіла підтримували при  $36,5 \pm 0,3$  °C за допомогою лампи інфрачервоного випромінювання і моніторинг температури проводили ректальним термодатчиком. Системний кров'яний тиск вимірювали в лівій сонній артерії із застосуванням датчика тиску (Combitrans; B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany), сполученого з DC-bridge-ампліфікатором (PLUGSYS/ADC Type 663; Harvard Apparatus GmbH, March-Hugstetten, Germany). Електрокардіограму вимірювали як відведення II за допомогою підшкірно поміщених електродів, сполучених з Heart-Rate-Module (PLUGSYS/HRM Type 669; Harvard Apparatus GmbH, March-Hugstetten, Germany). Катетер з мікронаконечником (2 French, SPR-320; Millar Instruments, Houston, TX, USA) поміщали через праву сонну артерію в лівий шлуночок і безперервно вимірювали тиск лівого шлуночка (LVP) і кінцево-діастолічний тиск (EDP). Реєстрацію гемодинамічних даних проводили за допомогою аналогічного цифрового конвертора персональним комп'ютером із застосуванням програмного забезпечення Notocord (версія 3.5 HEM). Скоротність лівого шлуночка ( $dp/dt_{max}$ ) і релаксацію ( $dp/dt_{min}$ ) обчислювали з сигналу LVP.
- Для внутрішньовенного введення випробуваних сполук готували ліву яремну вену і вводили катетер PP-50. Випробувану сполуку вводили або внутрішньовенною ін'єкцією болюсу, або внутрішньовенною інфузією за допомогою інфузійного насоса (Unita; B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany). Випробувану сполуку розчиняли в суміші глікофурулу (75 %) і кремофору (25 %) і розчин далі розводили дистильованою водою (1:4). У типовому експерименті декілька доз випробуваної сполуки вводили послідовно при збільшенні доз. Статистичну значущість даних, одержаних з лікарським засобом, в порівнянні з контрольними експериментами, в яких вводили розчинник, оцінювали 2-стороннім тестом ANOVA (програма Everstat). Збільшення в скоротності лівого шлуночка (процентне збільшення) сполуками прикладів вказується в таблиці 3 в порівнянні з контрольними експериментами, в яких вводили розчинник.



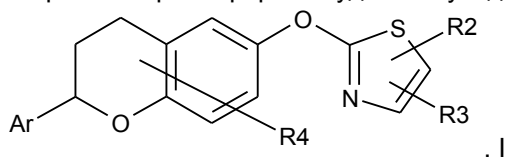
Таблиця 3

Збільшення скоротності в лівому шлуночку сполуками прикладів

Номер прикладу	Спосіб введення	Доза (мг на кг маси тіла)	Збільшення скоротності (%)
299	Ін'єкція болюсу	0,1 мг/кг	36 %
		0,3 мг/кг	62 %
		1,0 мг/кг	95 %
315	Ін'єкція болюсу	0,1 мг/кг	28 %
		0,3 мг/кг	41 %
		1,0 мг/кг	64 %
326	Ін'єкція болюсу	0,1 мг/кг	67 %
		0,3 мг/кг	105 %
		1,0 мг/кг	138 %
327	Ін'єкція болюсу	0,1 мг/кг	9 %
		0,3 мг/кг	27 %
		1,0 мг/кг	55 %
329	Ін'єкція болюсу	0,1 мг/кг	24 %
		0,3 мг/кг	53 %
		1,0 мг/кг	101 %
330	Ін'єкція болюсу	0,1 мг/кг	50 %
		0,3 мг/кг	86 %
		1,0 мг/кг	161 %
334	Ін'єкція болюсу	0,1 мг/кг	19 %
		0,3 мг/кг	41 %
		1,0 мг/кг	59 %
342	Ін'єкція болюсу	0,1 мг/кг	38 %
		0,3 мг/кг	73 %
		1,0 мг/кг	146 %
343	Ін'єкція болюсу	0,1 мг/кг	20 %
		0,3 мг/кг	25 %
		1,0 мг/кг	39 %
345	Інфузія	0,03 мг/кг/міна	32 %
		0,1 мг/кг/міна	85 %

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I в будь-якій з її стереоізомерних форм або у вигляді суміші стереоізомерних форм в будь-якому відношенні або її фармацевтично прийнятна сіль



в якій

Ag вибраний з групи, що складається з фенілу і 5-членного або 6-членного моноциклічного ароматичного гетероциклу, всі з яких є незаміщеними або заміщеними одним або декількома однаковими або різними замісниками R1, де гетероцикл містить 1 або 2 однакові або різні гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, і зв'язаний за допомогою атома вуглецю кільця;

R1 вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, фенілу, Het1, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-O-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O-, феніл-O-, Het1-O- і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-S(O)<sub>n</sub>-, і дві групи R1, зв'язані з сусідніми атомами вуглецю кільця в Ag, разом з атомами вуглецю, що містять їх як замісники, можуть утворювати від 5-членного до 7-членного мононенасиченого кільця, яке містить 0, 1 або 2 однакові або різні гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, і яке є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

- R2 вибраний з групи, що складається з R5-N(R6)-C(O)-, R5-N(R6)-CH<sub>2</sub>-, R7-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>- і R7-S(O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-;
- R3 вибраний з групи, що складається з водню, галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O-;
- 5 R4 являє собою водень або один або декілька однакових або різних замісників, вибраних з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O-;
- R5 і R6 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-біциклоалкілу, фенілу, Het1 і Het2, де (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R10, і всі з (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-біциклоалкілу і Het2 є незаміщеними або заміщеними одним або
- 10 декількома однаковими або різними замісниками R11, або групи R5 і R6 разом з атомом азоту, який містить їх як замісники, утворюють 4-10-членний моноциклічний або біциклічний, насичений або частково ненасичений гетероцикл, який крім атома азоту, що містить замісники R5 і R6, містить 0 або 1 додатковий гетероатом кільця, вибраний з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, і який є незаміщеним або
- 15 заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R12;
- R7 вибраний з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, фенілу, Het2 і Het3, де всі з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і Het2 є незаміщеними або заміщеними одним або декількома однаковими або різними замісниками R10, і всі з фенілу і Het3 є незаміщеними або заміщеними одним або декількома однаковими або різними замісниками R13;
- 20 R10 вибраний з групи, що складається з R14, фтору, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-S(O)<sub>n</sub>-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- і R16-N(R17)-S(O)<sub>2</sub>;
- R11 і R12 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, R16-N(R17)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, R19-O-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, R14, фтору, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-S(O)<sub>n</sub>-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- і R16-N(R17)-S(O)<sub>2</sub>;
- 25 R13 вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O- і R16-N(R17)-, і два замісники R13, зв'язані з сусідніми атомами вуглецю кільця в R7, разом з атомами вуглецю, які містять їх як замісники, можуть утворювати 5-7-членне мононенасичене кільце, яке містить 0, 1 або 2 однакові гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, і яке є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;
- 30 R14 являє собою 3-10-членне моноциклічне або біциклічне кільце, яке є насиченим, частково ненасиченим або ароматичним і містить 0, 1, 2, 3 або 4 однакові або різні гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, і яке є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R20;
- 35 R15 і R18 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, феніл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл- і Het1-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-;
- 40 R16 і R17 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, феніл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл- і Het1-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, або групи R16 і R17 разом з атомом азоту, який містить їх як замісники, утворюють 4-7-членний моноциклічний насичений гетероцикл, який крім атома азоту, що містить як замісники R16 і R17, містить 0 або 1 додатковий гетероатом кільця, вибраний з групи, що складається з атомів азоту,
- 45 кисню і сірки, і який є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;
- R19 вибраний з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, феніл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл- і Het1-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-;
- 50 R20 вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-S(O)<sub>n</sub>-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R18-O-C(O)-N(R17)-, NC-, R18-C(O)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- і R16-N(R17)-S(O)<sub>2</sub>;
- Het1 являє собою 5-членний або 6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикл, що містить 1 або 2 однакові або різні гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, який є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O-;
- 55 Het2 являє собою 4-10-членний моноциклічний або біциклічний, насичений або частково ненасичений гетероцикл, що містить 1 або 2 однакові або різні гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки;
- 60

Het3 являє собою 5-10-членний моноциклічний або біциклічний ароматичний гетероцикл, що містить 1 або 2 однакові або різні гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки;

n дорівнює числу, вибраному з групи, що складається з 0, 1 і 2, де всі числа n є незалежними одне від одного;

де всі фенільні групи, якщо не указано інакше, є незаміщеними або заміщеними одним або декількома однаковими або різними замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу і -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

де всі циклоалкільні і біциклоалкільні групи, незалежно від будь-яких інших замісників, які можуть бути присутніми у циклоалкільній або біциклоалкільній групі, можуть бути заміщені одним або декількома однаковими замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

де всі алкільні групи, незалежно від будь-яких інших замісників, які можуть бути присутніми у алкільній групі, можуть бути заміщені одним або декількома атомами фтору.

2. Сполука формули I в будь-якій з її стереоізомерних форм або у вигляді суміші стереоізомерних форм в будь-якому відношенні або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де Ag вибраний з групи, що складається з фенілу, тіофенілу, піридинілу і піразинілу, всі з яких є незаміщеними або заміщеними одним або декількома однаковими або різними замісниками R<sub>1</sub>; R<sub>1</sub> вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-O-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O- і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-S(O)<sub>n</sub>-;

R<sub>2</sub> вибраний з групи, що складається з R<sub>5</sub>-N(R<sub>6</sub>)-C(O)-, R<sub>5</sub>-N(R<sub>6</sub>)-CH<sub>2</sub>-, R<sub>7</sub>-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>- і R<sub>7</sub>-S(O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-;

R<sub>3</sub> вибраний з групи, що складається з водню, галогену і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

R<sub>4</sub> являє собою водень або один або декілька однакових або різних замісників, вибраних з групи, що складається з галогену і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub> незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-біциклоалкілу і Het<sub>2</sub>, де (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R<sub>10</sub>, і всі з (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-біциклоалкілу і Het<sub>2</sub> є незаміщеними або заміщеними одним або декількома однаковими або різними замісниками R<sub>11</sub>,

або групи R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub> разом з атомом азоту, який містить їх як замісники, утворюють 4-10-членний моноциклічний або біциклічний насичений гетероцикл, який крім атома азоту, який містить як замісники R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub>, містить 0 або 1 додатковий гетероатом кільця, вибраний з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, і який є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R<sub>12</sub>;

R<sub>7</sub> вибраний з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, Het<sub>2</sub> і Het<sub>3</sub>, де всі з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу і Het<sub>2</sub> є незаміщеними або заміщеними одним або декількома однаковими або різними замісниками R<sub>10</sub>, і Het<sub>3</sub> є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R<sub>13</sub>;

R<sub>10</sub> вибраний з групи, що складається з R<sub>14</sub>, фтору, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R<sub>15</sub>-C(O)-O-, R<sub>15</sub>-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, R<sub>16</sub>-N(R<sub>17</sub>)-, R<sub>18</sub>-C(O)-N(R<sub>17</sub>)-, R<sub>16</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)- і R<sub>19</sub>-OC(O)-;

R<sub>11</sub> і R<sub>12</sub> незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, R<sub>16</sub>-N(R<sub>17</sub>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, R<sub>19</sub>-O-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, фтору, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R<sub>15</sub>-C(O)-O-, R<sub>15</sub>-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, R<sub>16</sub>-N(R<sub>17</sub>)-, R<sub>18</sub>-C(O)-N(R<sub>17</sub>)-, R<sub>16</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)- і R<sub>19</sub>-O-C(O)-;

R<sub>13</sub> вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O- і R<sub>16</sub>-N(R<sub>17</sub>)-;

R<sub>14</sub> являє собою 3-10-членне моноциклічне або біциклічне кільце, яке є насиченим, частково ненасиченим або ароматичним і містить 0, 1, 2 або 3 однакові або різні гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, і яке є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R<sub>20</sub>;

R<sub>15</sub> і R<sub>18</sub> незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-;

R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-,

або групи R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> разом з атомом азоту, який містить їх як замісники, утворюють 5-членний або 6-членний моноциклічний насичений гетероцикл, який крім атома азоту, що містить як замісники R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub>, містить 0 або 1 додатковий гетероатом кільця, вибраний з групи, що складається з атома азоту, кисню і сірки, і який є незаміщеним або заміщеним одним або

- декількома однаковими або різними замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;  
 R19 вибраний з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-;
- 5 R20 вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, R16-N(R17)- і NC-;
- 10 Het2 являє собою 4-10-членний моноциклічний або біциклічний, насичений або частково ненасичений гетероцикл, що містить 1 або 2 однакові або різні гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки;  
 Het3 являє собою 5-10-членний моноциклічний або біциклічний ароматичний гетероцикл, що містить 1 або 2 однакові або різні гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки;
- 15 n дорівнює числу, вибраному з групи, що складається з чисел 0, 1 і 2, причому всі числа n є незалежними одне від одного;  
 де всі циклоалкільні і біциклоалкільні групи, незалежно від будь-яких інших замісників, які можуть бути присутніми в циклоалкільній або біциклоалкільній групі, можуть бути заміщені одним або декількома однаковими замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;
- 20 де всі алкільні групи, незалежно від будь-яких інших замісників, які можуть бути присутніми в алкільній групі, можуть бути заміщені одним або декількома атомами фтору.  
 3. Сполука формули I в будь-якій з її стереоізомерних форм або у вигляді суміші стереоізомерних форм в будь-якому відношенні або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1 і 2, де
- 25 Ag вибраний з групи, що складається з фенілу, тіофенілу, піридинілу і піразинілу, всі з яких є незаміщеними або заміщеними одним або декількома однаковими або різними замісниками R1;  
 R1 вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, HO- і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-;  
 R2 вибраний з групи, що складається з R5-N(R6)-C(O)-, R5-N(R6)-CH<sub>2</sub>-, R7-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>- і R7-S(O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-;
- 30 R3 вибраний з групи, що складається з водню, галогену і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;  
 R4 являє собою водень або один або декілька однакових або різних замісників, вибраних з групи, що складається з галогену і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;  
 R5 і R6 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, де (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R10, і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R11,
- 35 або групи R5 і R6 разом з атомом азоту, який містить їх як замісники, утворюють 4-10-членний моноциклічний або біциклічний насичений гетероцикл, який крім атома азоту, що містить як замісники R5 і R6, містить 0 або 1 додатковий гетероатом кільця, вибраний з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, і який є незаміщеним або заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками R12;
- 40 R7 вибраний з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу і Het3, де (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл є незаміщеним або заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками R10, і Het3 є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R13;
- 45 R10 вибраний з групи, що складається з R14, фтору, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- і R19-O-C(O)-;
- 50 R11 і R12 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, R16-N(R17)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, фтору, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, R16-N(R17)- і R18-C(O)-N(R17)-;
- R13 вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-O- і R16-N(R17)-;
- R14 являє собою 3-10-членне моноциклічне або біциклічне кільце, яке є насиченим, частково ненасиченим або ароматичним і містить 0, 1, 2 або 3 однакові або різні гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, і яке є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R20;
- 55 R15 і R18 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-;
- R16 і R17 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-,

або групи R16 і R17 разом з атомом азоту, який містить їх як замісники, утворюють 5-членний або 6-членний моноциклічний насичений гетероцикл, який крім атома азоту, що містить як замісники R16 і R17, містить 0 або 1 додатковий гетероатом кільця, вибраний з групи, що складається з атома азоту, кисню і сірки, і який є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

R19 вибраний з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-;

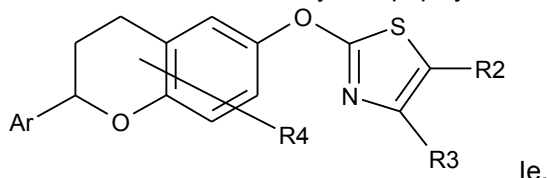
R20 вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, R16-N(R17)- і NC-;

Het3 являє собою 5-10-членний моноциклічний або біциклічний ароматичний гетероцикл, що містить 1 або 2 однакові або різні гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки;

де всі циклоалкільні групи, незалежно від будь-яких інших замісників, які можуть бути присутніми в циклоалкілній групі, можуть бути заміщені одним або декількома однаковими замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

де всі алкільні групи, незалежно від будь-яких інших замісників, які можуть бути присутніми в алкілній групі, можуть бути заміщені одним або декількома атомами фтору.

4. Сполука формули I в будь-якій з її стереоізомерних форм або у вигляді суміші стереоізомерних форм в будь-якому відношенні або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-3, яка є сполукою формули Ie

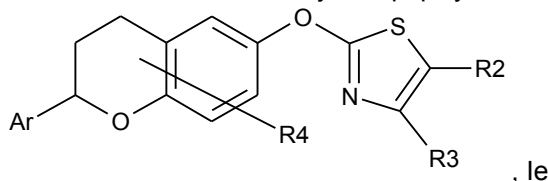


Ie.

5. Сполука формули I в будь-якій з її стереоізомерних форм або у вигляді суміші стереоізомерних форм в будь-якому відношенні або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-4, де R2 вибраний з групи, що складається з R5-N(R6)-C(O)- і R5-N(R6)-CH<sub>2</sub>-.

6. Сполука формули I в будь-якій з її стереоізомерних форм або у вигляді суміші стереоізомерних форм в будь-якому відношенні або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-4, де R2 вибраний з групи, що складається з R7-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>- і R7-S(O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-.

7. Сполука формули I в будь-якій з її стереоізомерних форм або у вигляді суміші стереоізомерних форм в будь-якому відношенні або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-5, яка є сполукою формули Ie



, Ie

в якій

Ar являє собою феніл, який є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R1;

R1 вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, HO- і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-;

R2 вибраний з групи, що складається з R5-N(R6)-C(O)- і R5-N(R6)-CH<sub>2</sub>-;

R3 вибраний з групи, що складається з водню, галогену і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

R4 являє собою водень або один або декілька однакових або різних замісників, вибраних з групи, що складається з галогену і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

одна з груп R5 і R6 являє собою водень і інша з груп R5 і R6 вибрана з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, де (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R10, і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R11;

R10 вибраний з групи, що складається з R14, фтору, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, R16-N(R17)- і R18-C(O)-N(R17)-;

R11 вибраний з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, R16-N(R17)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, фтору, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, R16-N(R17)- і R18-C(O)-N(R17)-;

R14 являє собою 3-10-членне моноциклічне або біциклічне кільце, яке є насиченим, частково ненасиченим або ароматичним і містить 0, 1, 2 або 3 однакові або різні гетероатоми кільця, вибрані з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки, і яке є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R20;

5 R15 і R18 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-;

R16 і R17 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-;

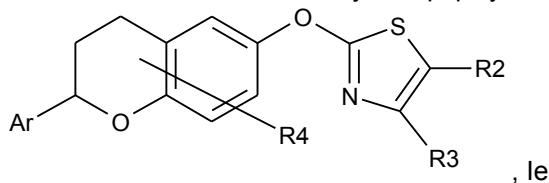
10 або групи R16 і R17 разом з атомом азоту, який містить їх як замісники, утворюють 5-членний або 6-членний моноциклічний насичений гетероцикл, який крім атома азоту, що містить як замісники R16 і R17, містить 0 або 1 додатковий гетероатом кільця, вибраний з групи, що складається з атома азоту, кисню і сірки, і який є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

15 R20 вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, HO-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, R16-N(R17)- і NC-;

де всі циклоалкільні групи, незалежно від будь-яких інших замісників, які можуть бути присутніми в циклоалкільній групі, можуть бути заміщені одним або декількома однаковими замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

20 де всі алкільні групи, незалежно від будь-яких інших замісників, які можуть бути присутніми в алкільній групі, можуть бути заміщені одним або декількома атомами фтору.

8. Сполука формули I в будь-якій з її стереоізомерних форм або у вигляді суміші стереоізомерних форм в будь-якому відношенні або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-5 і 7, яка є сполукою формули Ie



в якій

Ar являє собою феніл, який є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R1;

30 R1 вибраний з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, HO- і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-;

R2 вибраний з групи, що складається з R5-N(R6)-C(O)- і R5-N(R6)-CH<sub>2</sub>-;

R3 вибраний з групи, що складається з водню, галогену і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

R4 являє собою водень або один або декілька однакових або різних замісників, вибраних з групи, що складається з галогену і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

35 одна з груп R5 і R6 являє собою водень і інша з груп R5 і R6 вибрана з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, де (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R10, і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками R11;

40 R10 вибраний з групи, що складається з фтору, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-, R16-N(R17)- і R18-C(O)-N(R17)-;

R11 вибраний з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, R16-N(R17)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, фтору, HO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-O-, HO-S(O)<sub>2</sub>-O-, (HO)<sub>2</sub>P(O)-O-, R16-N(R17)- і R18-C(O)-N(R17)-;

45 R15 і R18 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-;

R16 і R17 незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-;

50 або групи R16 і R17 разом з атомом азоту, який містить їх як замісники, утворюють 5-членний або 6-членний моноциклічний насичений гетероцикл, який крім атома азоту, що містить як замісники R16 і R17, містить 0 або 1 додатковий гетероатом кільця, вибраний з групи, що складається з атома азоту, кисню і сірки, і який є незаміщеним або заміщеним одним або декількома однаковими або різними замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

де всі циклоалкільні групи, незалежно від будь-яких інших замісників, які можуть бути присутніми в циклоалкільній групі, можуть бути заміщені одним або декількома однаковими замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу;

де всі алкільні групи, незалежно від будь-яких інших замісників, які можуть бути присутніми в алкільній групі, можуть бути заміщені одним або декількома атомами фтору.

9. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1-8, яка вибрана з групи, що складається з

[2-(2-оксоімідазолідин-1-іл)етил]аміду 2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,

(2-гідроксіетил)аміду 2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,

циклопропіламід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,

(2-гідроксіетил)аміду 2-((S)-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,

2-(2-оксопіролідин-1-іл)-N-[2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]ацетаміду,

[2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]аміду ізоксазол-5-карбонової кислоти,

пропіламід 2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,

(ізоксазол-5-ілметил)аміду 4-метил-2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,

(2-гідроксіетил)аміду 2-[2-(5-фтор-2-метилфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти,

пропіламід 2-[2-(5-фтор-2-метилфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти,

моно-(2-{{[2-((S)-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно}етилового) ефіру фосфорної кислоти,

(6,7-дигідро-5H-піроло[2,1-c][1,2,4]тіазол-3-ілметил)аміду 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,

пропіламід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,

(2-хлорпіридин-4-ілметил)аміду 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,

(1,5-диметил-1H-піразол-4-ілметил)аміду 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,

[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]аміду 1,3,5-триметил-1H-піразол-4-сульфонової кислоти,

(2-гідроксіетил)аміду 2-((R)-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти і

[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]піридин-4-ілметиламіну або їх фармацевтично прийнятних солей.

10. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1-9, яка вибрана з групи, що складається з

[2-(2-оксоімідазолідин-1-іл)етил]аміду 2-(2-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,

(2-гідроксіетил)аміду 2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,

циклопропіламід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,

(2-гідроксіетил)аміду 2-((S)-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,

2-(2-оксопіролідин-1-іл)-N-[2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]ацетаміду,

[2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]аміду ізоксазол-5-карбонової кислоти,

пропіламід 2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,

(ізоксазол-5-ілметил)аміду 4-метил-2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,

(2-гідроксіетил)аміду 2-[2-(5-фтор-2-метилфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти,

пропіламід 2-[2-(5-фтор-2-метилфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти,

моно-(2-{{[2-((S)-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно}етилового) ефіру фосфорної кислоти,

(6,7-дигідро-5H-піроло[2,1-c][1,2,4]тіазол-3-ілметил)аміду 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,

пропіламід 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,

(2-хлорпіридин-4-ілметил)аміду 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти,

(2-гідроксіетил)аміду 2-((R)-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти і

[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]піридин-4-ілметиламіну або їх фармацевтично прийнятних солей.

11. Сполука формули I в будь-якій з її стереоізомерних форм або у вигляді суміші стереоізомерних форм в будь-якому відношенні або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-10, за умови, що сполука формули I не є сполукою, в якій одночасно група Ar являє собою незаміщений феніл або 3-фторфеніл, групи R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> являють собою водень, одна з груп R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub> являє собою водень і інша з груп R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub> являє собою R<sub>40</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл- і R<sub>7</sub> являє собою R<sub>40</sub> або R<sub>40</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, де R<sub>40</sub> являє собою піразоліл, який є незаміщеним або

заміщеним одним або декількома однаковими або різними (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкільними замісниками, і виключені сполуки знаходяться у вільній формі і у формі їх 2,2,2-трифторацетатів.

12. Сполука формули I в будь-якій з її стереоізомерних форм або у вигляді суміші стереоізомерних форм в будь-якому відношенні або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-10, за умови, що сполука формули I не є однією з наступних сполук:

- [illegible]



N-[[2-[(3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл)окси]-5-тіазоліл]метил]-1-метил-1Н-піразол-5-карбоксамід,

N-[(1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-2-[[2(2R)-2-(3-фторфеніл)-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл]окси]-5-тіазолкарбоксамід,

5 N-[(1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-2-[[2(2S)-2-(3-фторфеніл)-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл]окси]-5-тіазолкарбоксамід,

2-[[2(2R)-3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл]окси]-N-[(1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-5-тіазолкарбоксамід і

10 2-[[2(2S)-3,4-дигідро-2-феніл-2Н-1-бензопіран-6-іл]окси]-N-[(1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-5-тіазолкарбоксамід,

де у виключених сполуках атом вуглецю в положенні 2 кільця хроману, який має як замісник фенільну групу або 3-фторфенільну групу, присутній в рацемічній формі, якщо не вказане інше, і виключені сполуки мають форму вільних сполук і форму їх 2,2,2-трифторацетатів.

13. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1-12, в будь-якій з її стереоізомерних форм або у вигляді суміші її стереоізомерних форм у будь-якому відношенні, що являє собою (2-гідроксіетил)амід 2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти.

14. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1-12, що являє собою (2-гідроксіетил)амід 2-((S)-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти.

15. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1-12, в будь-якій з її стереоізомерних форм або у вигляді суміші її стереоізомерних форм у будь-якому відношенні, що являє собою [2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-ілметил]амід ізоксазол-5-карбонової кислоти.

16. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1-12, в будь-якій з її стереоізомерних форм або у вигляді суміші її стереоізомерних форм у будь-якому відношенні, що являє собою пропіламід 2-(2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти.

17. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1-12, в будь-якій з її стереоізомерних форм або у вигляді суміші її стереоізомерних форм у будь-якому відношенні, що являє собою (2-гідроксіетил)амід 2-[2-(5-фтор-2-метилфеніл)хроман-6-ілокси]тіазол-5-карбонової кислоти.

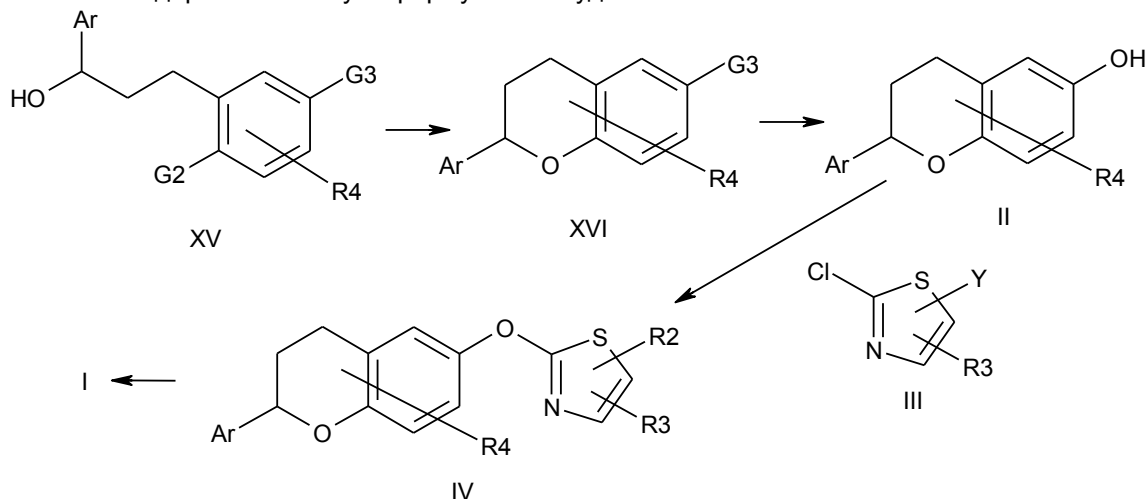
18. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1-12, що являє собою моно-(2-[[2-((S)-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]етил) ефір фосфорної кислоти, або її

30 фармацевтично прийнятна сіль.

19. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1-12, що являє собою (2-гідроксіетил)амід 2-((R)-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбонової кислоти.

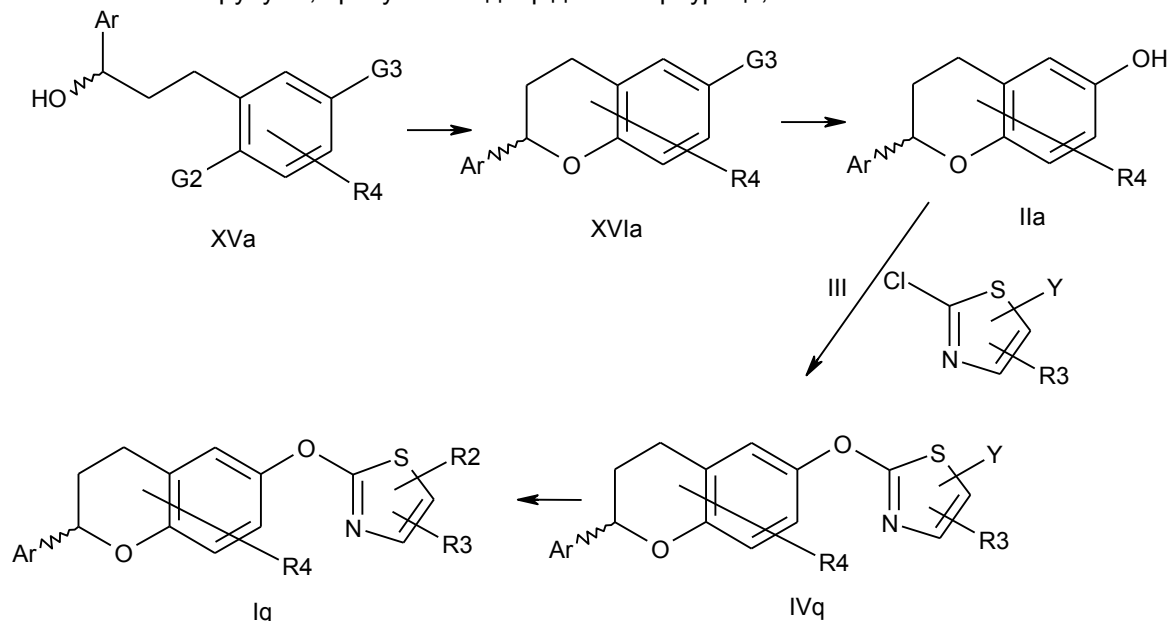
20. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1-12, що являє собою дивалерієву сіль моно-(2-[[2-((S)-2-о-толілхроман-6-ілокси)тіазол-5-карбоніл]аміно]етил) ефіру фосфорної кислоти.

35 21. Спосіб одержання сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-20



який включає циклізацію сполуки формули XV в сполуку формули XVI, перетворення сполуки формули XVI в сполуку формули II, реакцію сполуки формули II із сполукою формули III з одержанням сполуки формули IV і перетворення сполуки формули IV в сполуку формули I, де групи Ar, R3 і R4 в сполуках формул II, III, IV, XV і XVI мають такі ж значення, як в сполуках формули I, група G2 в сполуках формули XV являє собою гідроксигрупу або нуклеофільно заміщену відхідну групу, група G3 в сполуках формул XV і XVI являє собою бром або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-О- і група Y в сполуках формули III і IV являє собою R<sub>50</sub>-O-C(O)-, H-C(O)- або NC-, де R<sub>50</sub> являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл.

22. Спосіб за п. 21, в якому одержують сполуку формули Iq, в якій хіральний атом вуглецю, що має як замісник групу Ar, присутній в однорідній конфігурації,



і який включає циклізацію сполуки формули XVa, в якій хіральний атом вуглецю, що має як замісник групу Ar, присутній в однорідній конфігурації, в сполуку формули XVIa, перетворення сполуки формули XVIa в сполуку формули IIa, реакцію сполуки формули IIa із сполукою формули III з одержанням сполуки формули IVd і перетворення сполуки формули IVd в сполуку формули Iq, де групи Ar, R2, R3 і R4 в сполуках формул Iq, IIa, III, IVd, XVa і XVIa мають такі ж значення, як в формулі I, група G2 в сполуках формули XVa і група G3 в сполуках формул XVa і XVIa, і група Y в сполуках формул III і IVd мають такі ж значення, як в сполуках формул XV, XVI, III і IV в п. 21.

23. Застосування сполуки формули I в будь-якій з її стереоізомерних форм або у вигляді суміші стереоізомерних форм в будь-якому відношенні або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-20 як фармацевтичного засобу.

24. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули I в будь-якій з її стереоізомерних форм або у вигляді суміші стереоізомерних форм в будь-якому відношенні або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-20 і фармацевтично прийнятний носій.

25. Застосування сполуки формули I в будь-якій з її стереоізомерних форм або у вигляді суміші стереоізомерних форм в будь-якому відношенні або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-20 як інгібітору натрій-кальцієвого обміну (NCX) або при лікуванні серцевої недостатності, серцевих аритмій, "удару", деменції, гіпертензії, серцевої ішемії, ниркової недостатності, шоку або пов'язаних з віком захворювань.

26. Застосування сполуки формули I в будь-якій з її стереоізомерних форм або у вигляді суміші стереоізомерних форм в будь-якому відношенні або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-20 для одержання лікарського препарату для інгібування натрій-кальцієвого обміну (NCX) або для лікування серцевої недостатності, серцевих аритмій, "удару", деменції, гіпертензії, серцевої ішемії, ниркової недостатності, шоку або пов'язаних з віком порушень.